

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-529421

(P2007-529421A)

(43) 公表日 平成19年10月25日(2007. 10. 25)

|                                      |                     |             |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                        | F I                 | テーマコード (参考) |
| <b>C O 7 F 9/645 (2006. 01)</b>      | C O 7 F 9/645 C S P | 4 C O 8 6   |
| <b>A 6 1 K 31/661 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 31/661      | 4 H O 5 0   |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>      | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |             |
| <b>A 6 1 P 35/00 (2006. 01)</b>      | A 6 1 P 35/00       |             |
| <b>C O 7 F 9/6515 (2006. 01)</b>     | C O 7 F 9/6515      |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 148 頁) 最終頁に続く |                     |             |

|               |                              |          |                                                   |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2006-547456 (P2006-547456) | (71) 出願人 | 500029420                                         |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年12月22日 (2004. 12. 22)   |          | ギリアード サイエンシズ, インコーポレイテッド                          |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成18年6月21日 (2006. 6. 21)     |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333 |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2004/043595            | (74) 代理人 | 100078282                                         |
| (87) 国際公開番号   | W02005/063258                |          | 弁理士 山本 秀策                                         |
| (87) 国際公開日    | 平成17年7月14日 (2005. 7. 14)     | (74) 代理人 | 100062409                                         |
| (31) 優先権主張番号  | 60/531, 932                  |          | 弁理士 安村 高明                                         |
| (32) 優先日      | 平成15年12月22日 (2003. 12. 22)   | (74) 代理人 | 100113413                                         |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 森下 夏樹                                         |
| (31) 優先権主張番号  | PCT/US2004/013062            |          |                                                   |
| (32) 優先日      | 平成16年4月26日 (2004. 4. 26)     |          |                                                   |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |                                                   |
| (31) 優先権主張番号  | 10/832, 811                  |          |                                                   |
| (32) 優先日      | 平成16年4月26日 (2004. 4. 26)     |          |                                                   |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |                                                   |
| 最終頁に続く        |                              |          |                                                   |

(54) 【発明の名称】 キナーゼインヒビターホスホネート結合体

## (57) 【要約】

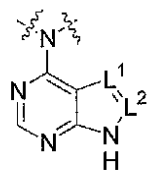
本発明は、リン置換キナーゼ阻害性化合物、このような化合物および結合体を含有する組成物、およびこのような化合物および結合体を投与する工程を包含する治療方法、ならびに、このような化合物および結合体を調製するために有用なプロセスおよび中間体に関する。さらに、本発明は、キナーゼ活性に関連する疾患（例えば、癌）に対する治療活性を有し得る、少なくとも1つのキナーゼを阻害するのに有用な組成物および方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1 つ以上のホスホネートおよび式 I の下部構造：

## 【化 1】



I

10

またはその薬学的に受容可能な塩を含む化合物であって、

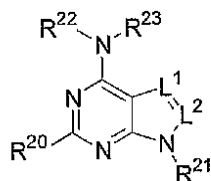
ここで、 $L^1$  および  $L^2$  は、 $-N-$  または  $-CR^a-$  であり；そして

$R^a$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、または置換アリールである、化合物。

## 【請求項 2】

以下の式の下部構造：

## 【化 2】



20

を含む、請求項 1 に記載の化合物であって、

ここで、

$L^1$  および  $L^2$  は、独立して  $-N-$  または  $-CR^a-$  であるが、ただし、 $L^1$  または  $L^2$  の一方のみが窒素原子であり；

$R^a$  は、水素、アルキル、アリール、または置換アリールであり；

$R^{20}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキルアリール、シクロアルキル、置換アリール、または  $-NR^bR^c$  であり；

$R^b$  および  $R^c$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、またはアラルキルであり；

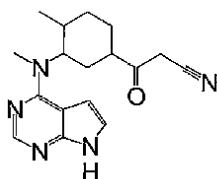
$R^{21}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アラルキルまたは置換アラルキルであり；そして

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アリール、またはアラルキルである、化合物。

## 【請求項 3】

式 II の下部構造：

## 【化 3】



II

40

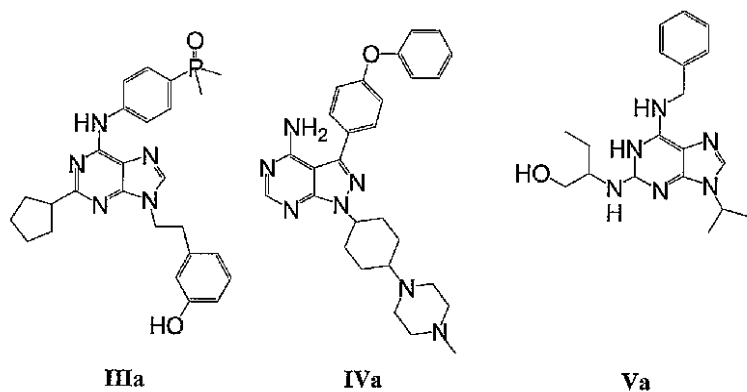
を含む、請求項 1 に記載の化合物。

50

## 【請求項 4】

式 I I I a、式 I V a、または式 V a の下部構造：

## 【化 4】



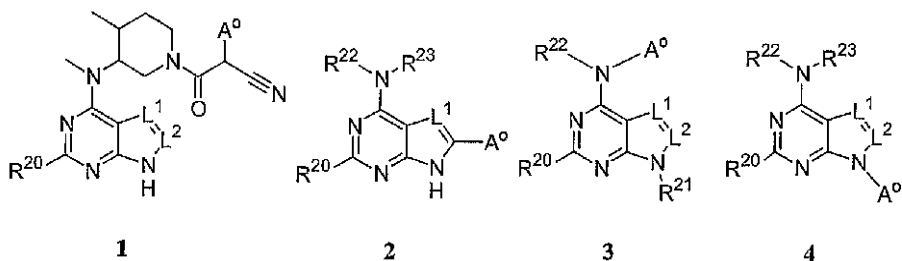
10

を含む、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

式 1、式 2、式 3、または式 4：

## 【化 5】



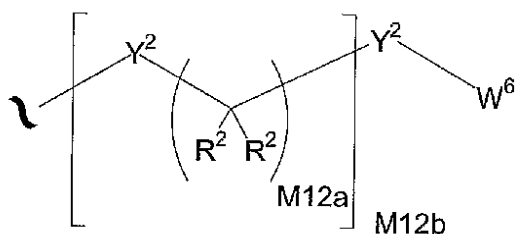
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物であって、  
ここで：

$A^0$  は  $A^1$  であり；

$A^1$  は：

## 【化 6】

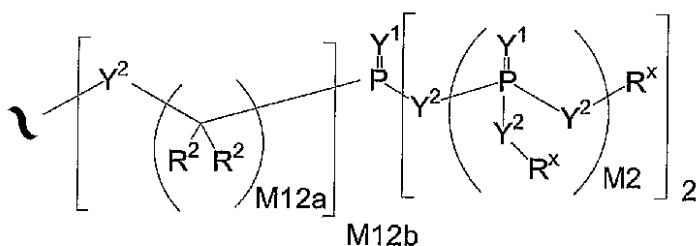


30

であり；

$A^3$  は：

## 【化 7】



40

50

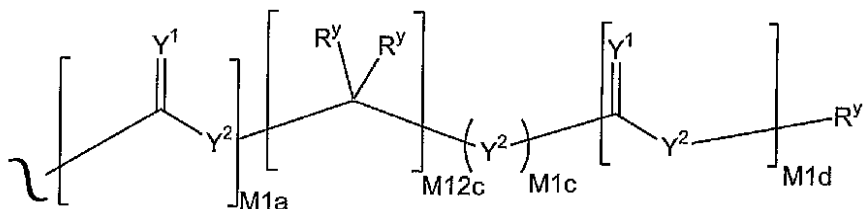
であり；

$Y^1$  は、独立してO、S、N( $R^X$ )、N(OR $^X$ )、またはN(N( $R^X$ ))( $R^X$ )であり；

$Y^2$  は、独立して結合、O、N( $R^X$ )、N(OR $^X$ )、N(N( $R^X$ ))( $R^X$ )、または-S(O) $M_2$ -であり；そしてここで、 $Y^2$  は、2つのリン原子に結合する場合、 $Y^2$  は、また、C( $R^2$ ))( $R^2$ )であり得；

$R^X$  は、独立してH、 $R^2$ 、 $W^3$ 、保護基、または次式：

【化8】



10

であり；

$R^y$  は、独立してH、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり；

$R^2$  は、独立してH、 $R^3$ 、または $R^4$ であって、ここで、各々の $R^4$ は、独立して、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$R^3$  は、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、または $R^{3d}$ であるが、ただし、 $R^3$ がヘテロ原子に結合される場合、 $R^3$ は、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ であり；

$R^{3a}$  は、F、Cl、Br、I、-CN、 $N_3$ 、または-NO $_2$ であり；

$R^{3b}$  は、 $Y^1$ であり；

$R^{3c}$  は、- $R^X$ 、-N( $R^X$ ))( $R^X$ )、-SR $^X$ 、-S(O) $R^X$ 、-S(O) $_2R^X$ 、-S(O)(OR $^X$ )、-S(O) $_2$ (OR $^X$ )、-OC( $Y^1$ )) $R^X$ 、-OC( $Y^1$ ))OR $^X$ 、-OC( $Y^1$ ))N( $R^X$ ))( $R^X$ )、-SC( $Y^1$ )) $R^X$ 、-SC( $Y^1$ ))OR $^X$ 、-SC( $Y^1$ ))N( $R^X$ ))( $R^X$ )、-N( $R^X$ ))C( $Y^1$ )) $R^X$ 、-N( $R^X$ ))C( $Y^1$ ))OR $^X$ 、または-N( $R^X$ ))C( $Y^1$ ))N( $R^X$ ))( $R^X$ )であり；

$R^{3d}$  は、-C( $Y^1$ )) $R^X$ 、-C( $Y^1$ ))OR $^X$ 、または-C( $Y^1$ ))N( $R^X$ ))( $R^X$ )であり；

$R^4$  は、1～18個の炭素原子からなるアルキル、2～18個の炭素原子からなるアルケニル、または2～18個の炭素原子からなるアルキニルであり；

$R^5$  は、 $R^4$ であって、各々の $R^4$ は、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$W^3$  は、 $W^4$ または $W^5$ であり；

$W^4$  は、 $R^5$ 、-C( $Y^1$ )) $R^5$ 、-C( $Y^1$ )) $W^5$ 、-SO $_2R^5$ または-SO $_2W^5$ であり；

$W^5$  は、炭素環または複素環であり、ここで、 $W^5$ は、独立して0個～3個の $R_2$ 基で置換され；

$W^6$  は、独立して1個、2個または3個の $A^3$ 基で置換される $W^3$ であり；

$M_2$  は、0、1または2であり；

$M_{12a}$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12であり；

$M_{12b}$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12であり；

；

$M_{1a}$ 、 $M_{1c}$ および $M_{1d}$ は、独立して0または1であり；

$M_{12c}$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12であり；

；

$L^1$ および $L^2$ は、-N-または-CR $^a$ -であるが、ただし、 $L^1$ または $L^2$ の一方のみが窒素原子であり；

$R^a$  は、水素、アルキル、アリール、または置換アリールであり

40

50

$R^{20}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキルアリアル、シクロアルキル、置換アリール、または  $-NR^bR^c$  であり；

$R^b$  および  $R^c$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、またはアラルキルであり；

$R^{21}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アラルキルまたは置換アラルキルであり；そして

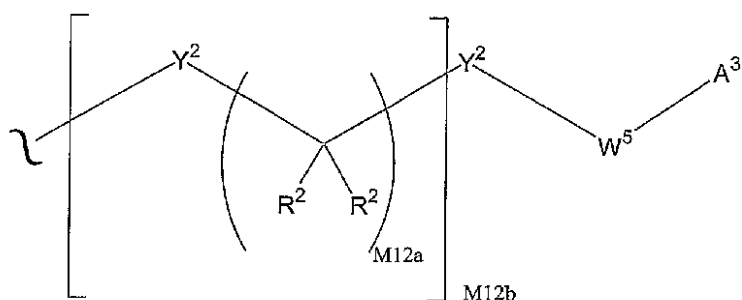
$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アリール、またはアラルキルである、化合物。

【請求項 6】

10

$A^1$  は、以下の式：

【化 9】



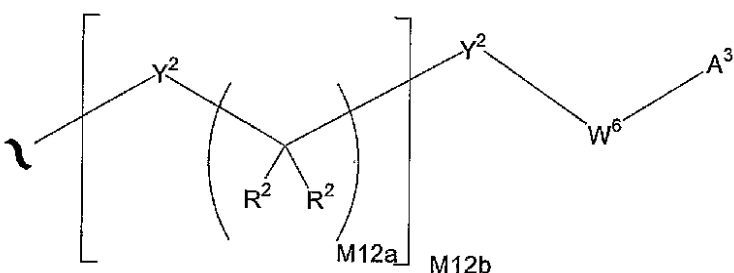
20

である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

$A^1$  は、以下の式：

【化 10】



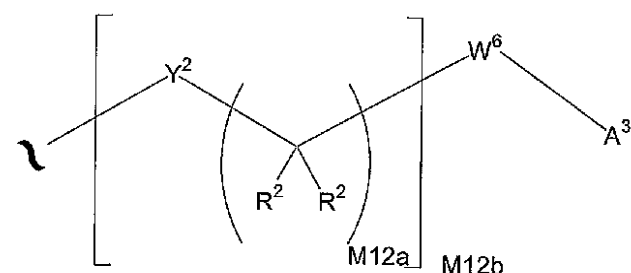
30

である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

$A^1$  は、以下の式：

【化 11】



40

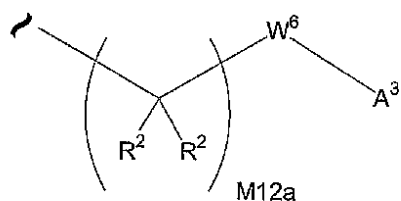
である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

50

A<sup>1</sup> は、以下の式：

【化 1 2】



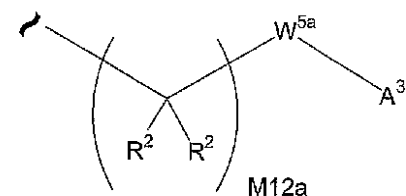
である、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 1 0】

A<sup>1</sup> は、以下の式：

【化 1 3】



20

であり、そして W<sup>5 a</sup> は、炭素環または複素環であって、ここで W<sup>5 a</sup> は、独立して 0 または 1 個の R<sup>2</sup> 基で置換される、請求項 5 に記載の化合物。

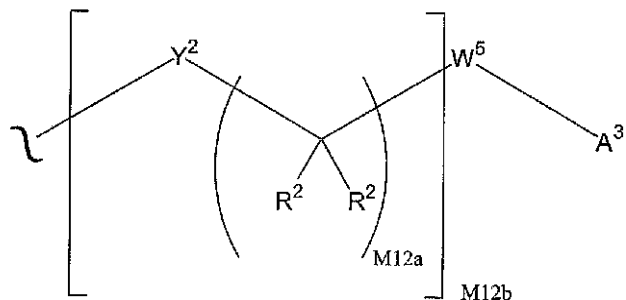
【請求項 1 1】

M 1 2 a が 1 である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

A<sup>1</sup> は、以下の式：

【化 1 4】



30

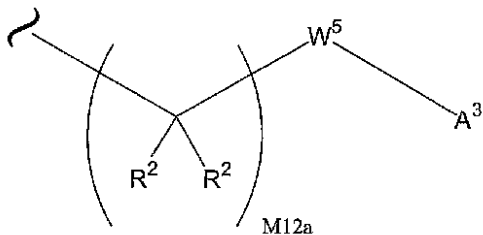
である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

A<sup>1</sup> は、以下の式：

40

【化 1 5】



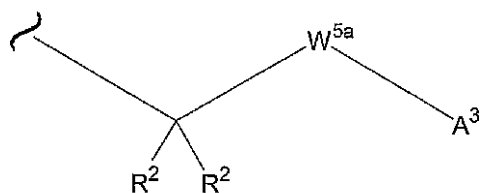
である、請求項 5 に記載の化合物。

50

【請求項 14】

 $A^1$  は、以下の式：

【化 16】



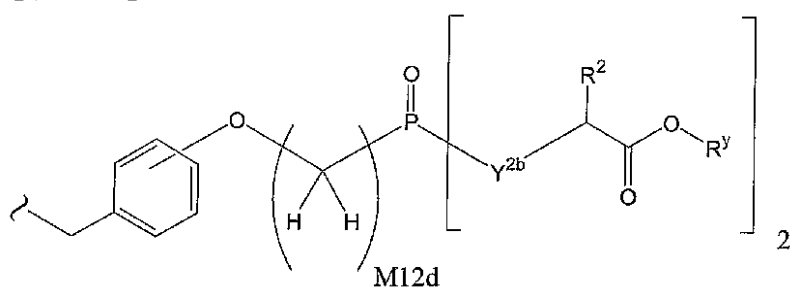
10

であり、 $W^{5a}$  は、独立して 0 または 1 個の  $R^2$  基で置換された炭素環である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 15】

 $A^1$  は、以下の式：

【化 17】



20

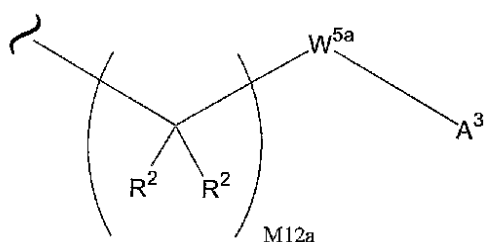
であり、

 $Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^2)$  であり；そして $M12d$  は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 16】

 $A^1$  は、以下の式：

【化 18】



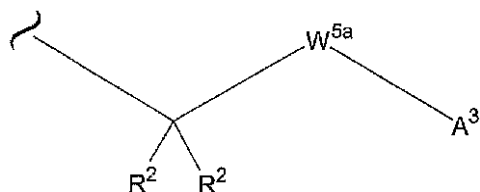
30

であり、 $W^{5a}$  は、独立して 0 または 1 個の  $R^2$  基で置換された炭素環である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 17】

 $A^1$  は、以下の式：

【化 19】



40

であり、 $W^{5a}$  は、炭素環または複素環であって、ここで  $W^{5a}$  は、独立して 0 または 1

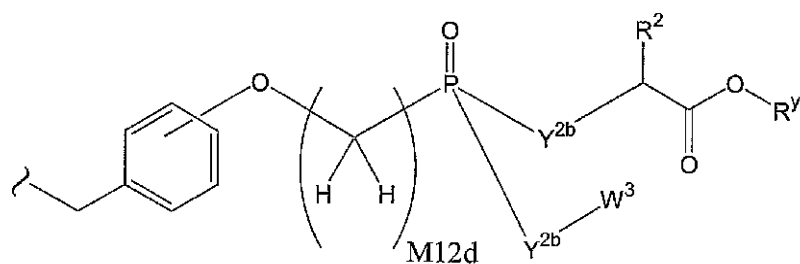
50

個の  $R^2$  基で置換される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 18】

$A^1$  は、以下の式：

【化 20】



10

であり、

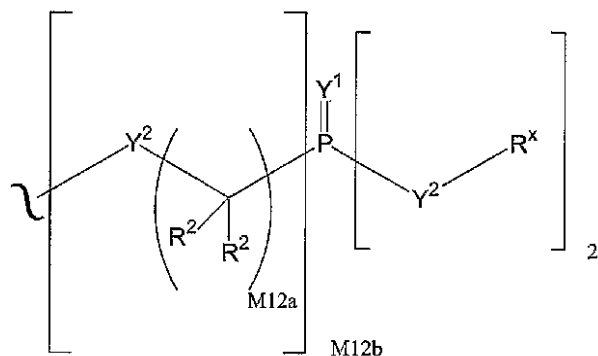
$Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^2)$  であり；そして

M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 19】

$A^3$  は、以下の式：

【化 21】



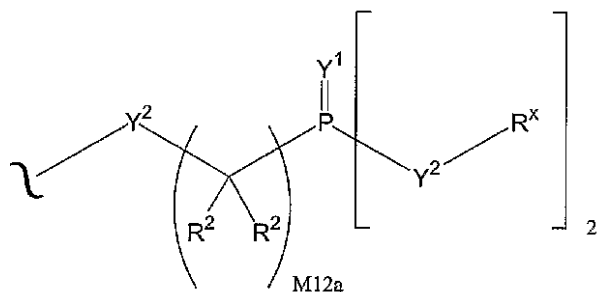
20

である、請求項 5 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

$A^3$  は、以下の式：

【化 22】



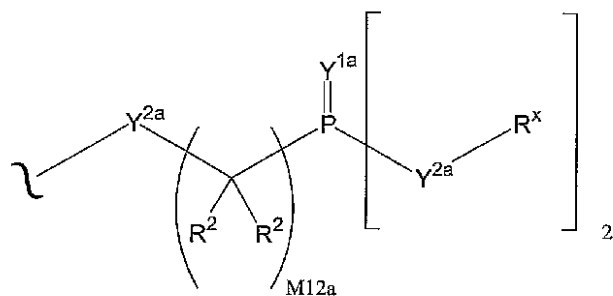
40

である、請求項 5 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

$A^3$  は、以下の式：

【化 2 3】



10

であって

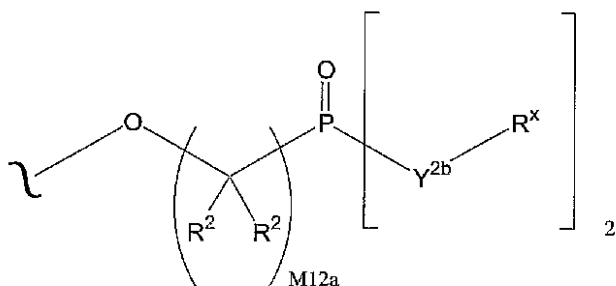
 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2a}$  は、O、N ( $R^x$ )、またはSである、

請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

 $A^3$  は、以下の式：

【化 2 4】



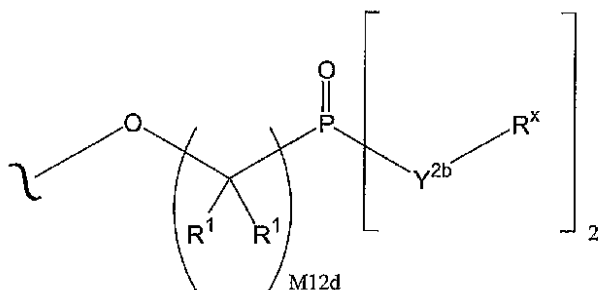
20

であって、 $Y^{2b}$  は、O、またはN ( $R^x$ ) である、請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

 $A^3$  は、以下の式：

【化 2 5】



40

であって、

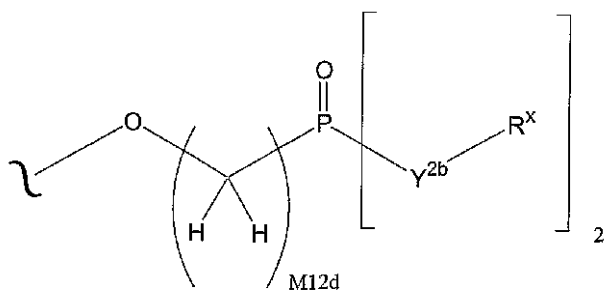
 $R^1$  は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり； $Y^{2b}$  は、OまたはN ( $R^x$ ) であり；そして $M12d$  は、1、2、3、4、5、6、7または8である、

請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

 $A^3$  は、以下の式：

【化 2 6】



10

であって、

Y<sup>2b</sup> は、OまたはN(R<sup>x</sup>)であり；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である、  
請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

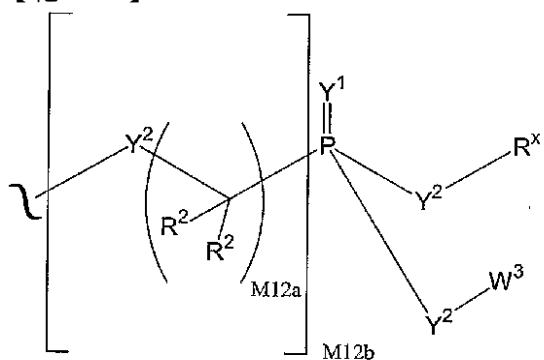
【請求項25】

M12dが1である、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 2 7】



20

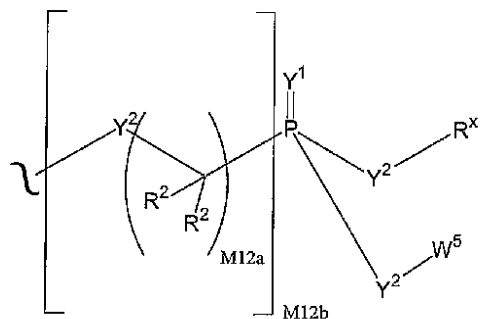
である、請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項27】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 2 8】



40

である、請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

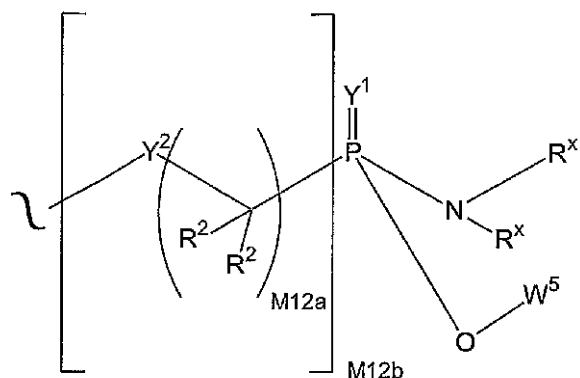
【請求項28】

W<sup>5</sup> が炭素環である、請求項27に記載の化合物。

【請求項29】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 2 9】



10

である、請求項 5 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

$W^5$  がフェニルである、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

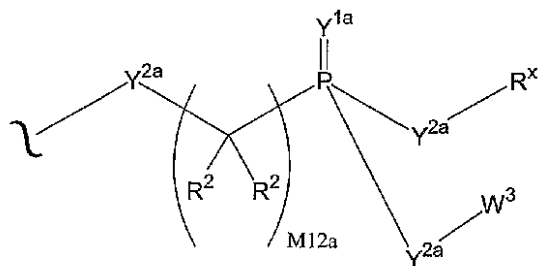
$M12b$  が 1 である、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

$A^3$  は、以下の式：

20

【化 3 0】



であって

30

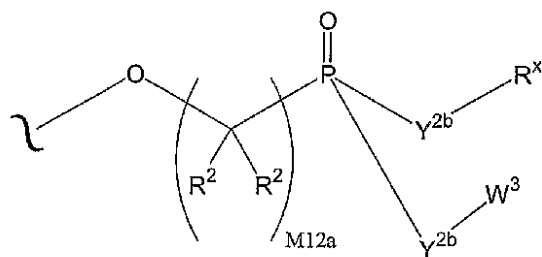
$Y^{1a}$  は、O、または S であり；そして

$Y^{2a}$  は、O、 $N(R^x)$ 、または S である、  
請求項 5 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

$A^3$  は、以下の式：

【化 3 1】



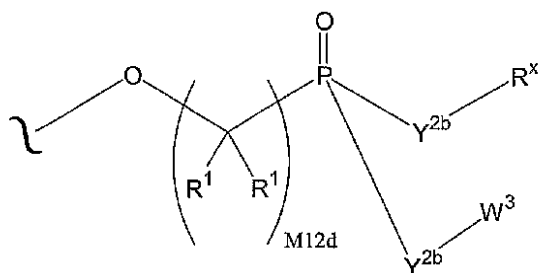
40

であって、そして  $Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^x)$  である、請求項 5 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

$A^3$  は、以下の式：

## 【化 3 2】



であって、

R¹ は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり；

Y²ᵇ は、OまたはN(Rˣ)であり；そして

M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である、  
請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項35】

R¹ がHである、請求項34に記載の化合物。

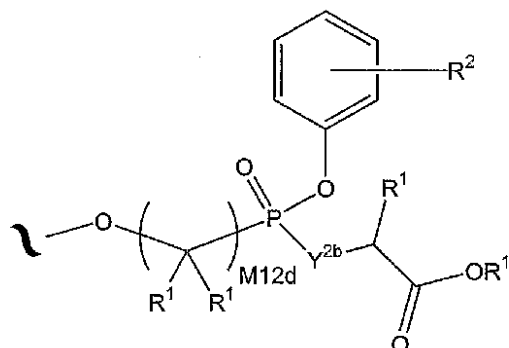
## 【請求項36】

M12dが1である、請求項34に記載の化合物。

## 【請求項37】

A³ は、以下の式：

## 【化 3 3】

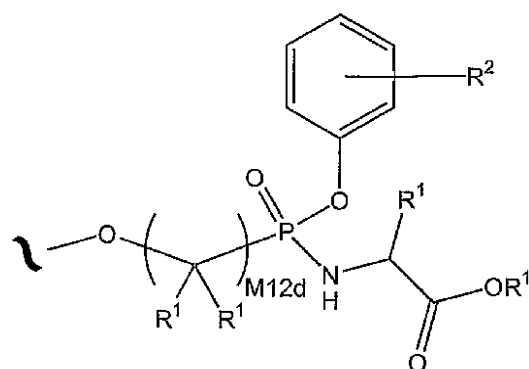


であって、フェニル炭素環は、0、1、2、または3個のR²基で置換される、請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項38】

A³ は、以下の式：

## 【化 3 4】



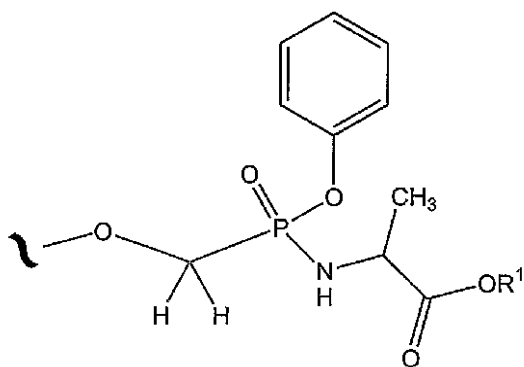
であって、

R¹ は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルである、請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 39】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 35】



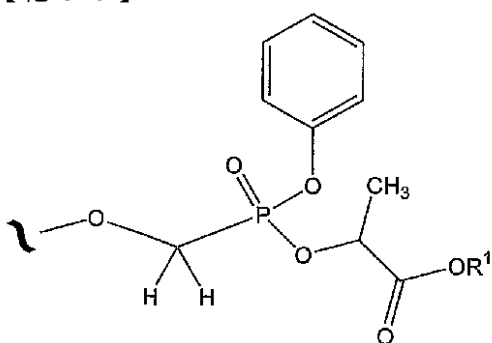
10

である、請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 36】



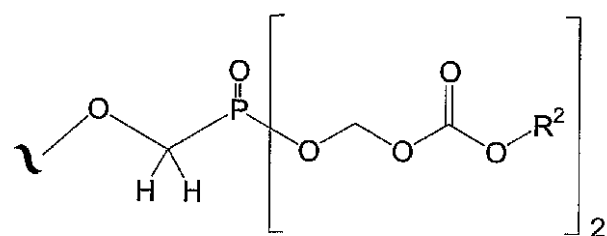
20

である、請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 41】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 37】



30

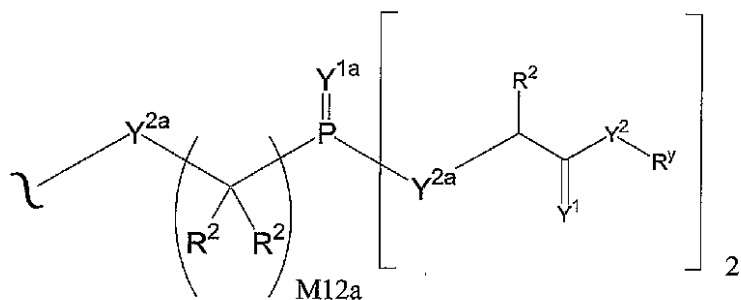
である、請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

40

【化 3 8】



10

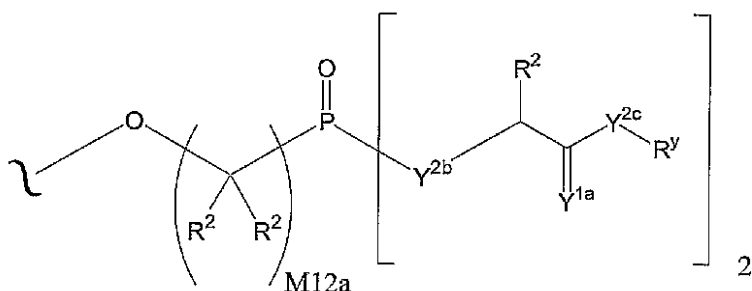
であって、

 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2a}$  は、O、N ( $R^2$ )、またはSである、  
請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

 $A^3$  は、以下の式：

【化 3 9】



20

であって、

 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり； $Y^{2b}$  は、O、またはN ( $R^2$ ) であり；そして $Y^{2c}$  は、O、N ( $R^y$ )、またはSである、

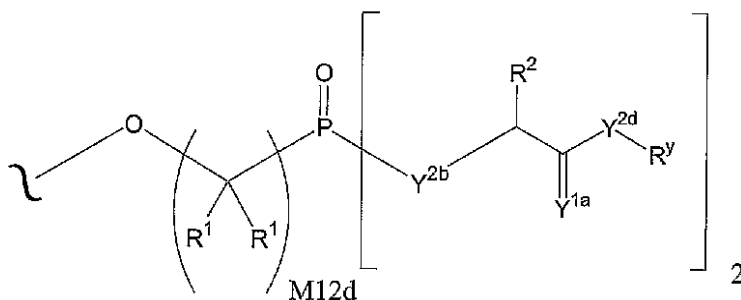
請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 4 4】

 $A^3$  は、以下の式：

【化 4 0】



40

であって、

 $R^1$  は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり； $Y^{1a}$  は、O、またはSであり； $Y^{2b}$  は、O、またはN ( $R^2$ ) であり； $Y^{2d}$  は、OまたはN ( $R^y$ ) であり；そして $M12d$  は、1、2、3、4、5、6、7または8である、

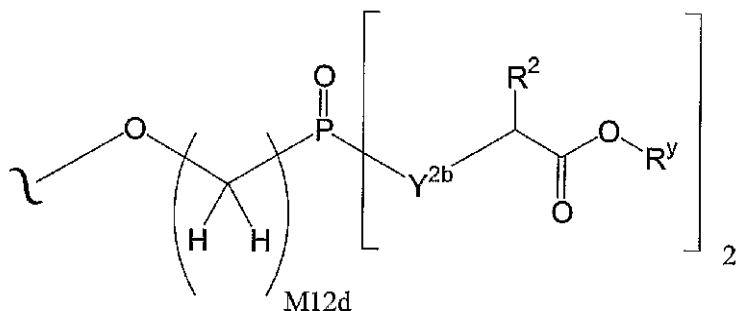
請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 4 5】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 4 1】



10

であって、

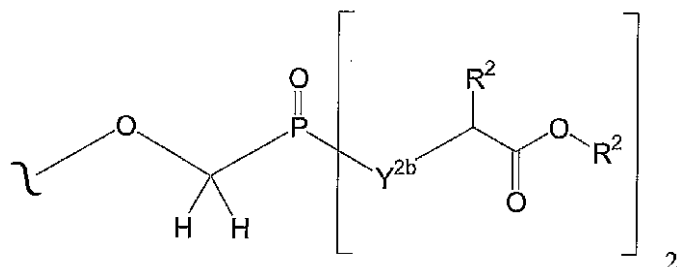
Y<sup>2b</sup> は、O、または N(R<sup>2</sup>) であり；そして、

M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、  
請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 4 2】



20

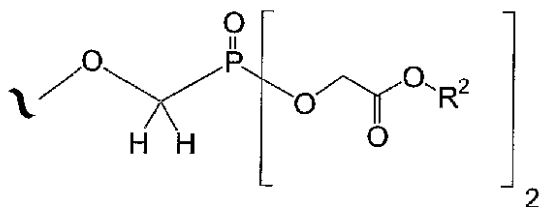
であって、そして Y<sup>2b</sup> は、O、または N(R<sup>2</sup>) である、請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 4 7】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 4 3】



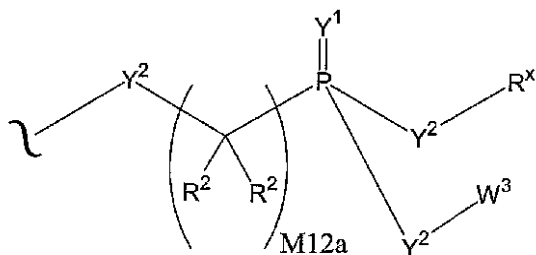
40

である、請求項 5～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 4 4】



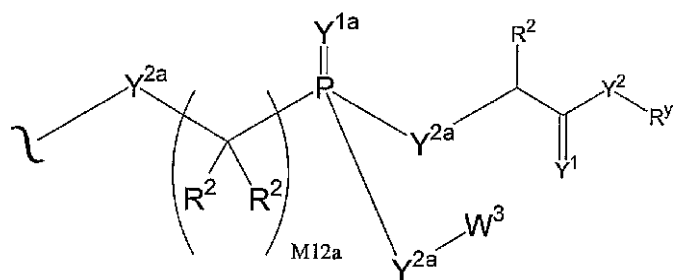
10

である、請求項 5 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 49】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 4 5】



20

であって、

Y<sup>1 a</sup> は、O、または S であり；そして

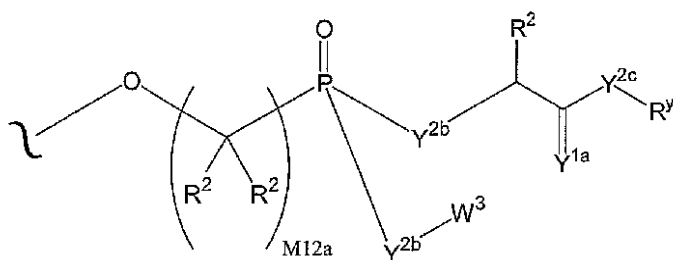
Y<sup>2 a</sup> は、O、N (R<sup>2</sup>)、または S である、

請求項 5 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 50】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

【化 4 6】



30

であって、

Y<sup>1 a</sup> は、O、または S であり；

Y<sup>2 b</sup> は、O、または N (R<sup>2</sup>) であり；そして

Y<sup>2 c</sup> は、O、N (R<sup>y</sup>)、または S である、

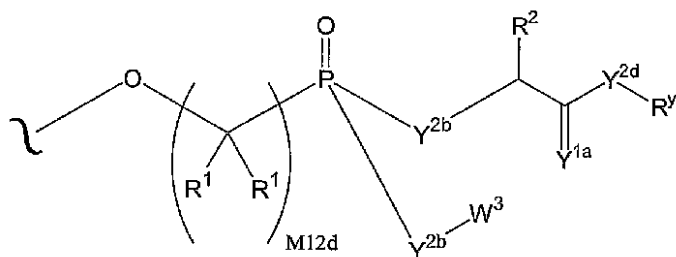
請求項 5 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 51】

A<sup>3</sup> は、以下の式：

40

【化 4 7】



であって、

R¹ は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり；

Y¹ᵃ は、O、またはSであり；

Y²ᵇ は、O、またはN(R²)であり；

Y²ᵈ は、OまたはN(Rʸ)であり；そして

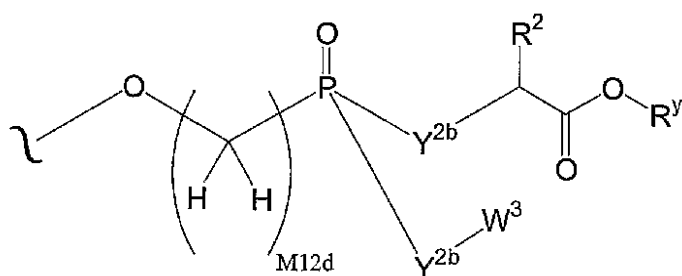
M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である、

請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項52】

A³ は、以下の式：

【化 4 8】



であって、

Y²ᵇ は、O、またはN(R²)であり；そして

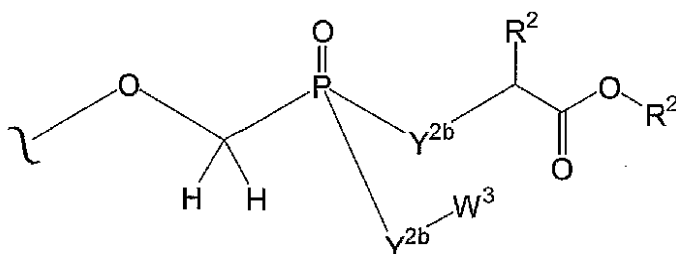
M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である、

請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項53】

A³ は、以下の式：

【化 4 9】

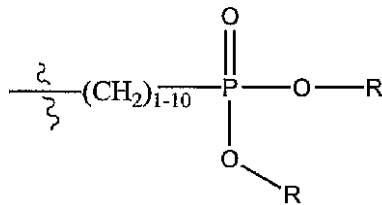


であり、そしてY²ᵇ は、O、またはN(R²)である、請求項5～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項54】

A³ は、以下の式：

【化 5 0】



であって、ここで各々の R は、独立して (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 5 5】

請求項 2 に記載の化合物であって、

R<sup>a</sup> は、水素または置換アリールであり；

R<sup>2 0</sup> は、水素、シクロアルキル、または -N R<sup>b</sup> R<sup>c</sup> であり；

R<sup>b</sup> は水素であり、そして R<sup>c</sup> は、置換アルキル、または置換アリールであり；

R<sup>2 1</sup> は、水素、アルキル、置換シクロアルキル、または置換アラルキルであり；

R<sup>2 2</sup> は、水素またはアルキルであり；そして

R<sup>2 3</sup> は、水素、置換アリール、または置換シクロアルキル、またはアラルキルである

、  
化合物。

20

【請求項 5 6】

請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、該化合物は、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、B c r - A b l キナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、F l t 3 チロシンキナーゼ、M A P E r k キナーゼ、J A K 3 キナーゼ、V E G F レセプターキナーゼ、P D G F レセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼ C、インシュリンレセプターチロシンキナーゼおよび／または E G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する、化合物。

【請求項 5 7】

薬学的に受容可能な賦形剤と、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物とを含む、薬学的組成物。

30

【請求項 5 8】

請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含む、単位投薬形態。

【請求項 5 9】

インビトロまたはインビボでキナーゼを阻害するための方法であって、このような処理を必要とするサンプルを、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 6 0】

前記接触させる工程が、インビボにおいてである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

動物においてキナーゼを阻害する方法であって、該動物に、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

40

【請求項 6 2】

前記化合物は、薬学的に受容可能なキャリアとともに処方される、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記処方物は、第 2 の活性成分をさらに含有する、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

請求項 5 9 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記キナーゼは、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、B c r - A b l キナーゼ、サイクリン依存性キナー

50

ゼ、F l t 3 チロシンキナーゼ、M A P E r k キナーゼ、J A K 3 キナーゼ、V E G F レセプターキナーゼ、P D G F レセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼ C、インシュリンレセプターチロシンキナーゼおよび／または E G F レセプターチロシンキナーゼである、方法。

【請求項 6 5】

癌の処置を必要とする動物において、癌を処置する方法であって、請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の有効量の化合物を、該動物へ投与する工程を包含する、方法。

【請求項 6 6】

医学的療法において使用するための、請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 7】

動物においてキナーゼを阻害するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 6 8】

請求項 6 7 に記載の使用であって、前記キナーゼは、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、B c r - A b l キナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、F l t 3 チロシンキナーゼ、M A P E r k キナーゼ、J A K 3 キナーゼ、V E G F レセプターキナーゼ、P D G F レセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼ C、インシュリンレセプターチロシンキナーゼおよび／または E G F レセプターチロシンキナーゼである、使用。

【請求項 6 9】

動物において、癌を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 7 0】

本明細書中のスキームおよび実施例に記載されるとおりの、化合物を調製する方法。

【請求項 7 1】

薬学的組成物を調製するための方法であって、該方法は、薬学的に受容可能な賦形剤と、請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を混合する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（発明の優先権）

本出願は、2 0 0 4 年 1 0 月 2 6 日に出願された、米国仮特許出願番号 6 0 / 6 2 2 , 9 6 2 に対して米国特許法第 1 1 9 条（e）項に基づく優先権の利益を主張し、本出願は、2 0 0 3 年 1 2 月 2 2 日に出願された、米国仮特許出願番号 6 0 / 5 3 1 9 3 2 に対して米国特許法第 1 1 9 条（e）項に基づく優先権の利益を主張し、そして本出願はまた、両方とも 2 0 0 4 年 4 月 2 6 日に出願された、米国特許出願番号 1 0 / 8 3 2 8 1 1 および P C T 出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 1 3 0 6 2 に対する優先権の利益を主張する。上記の各々は、その全体が本明細書により参考として援用される。

【0 0 0 2】

（発明の分野）

本発明は、一般に、キナーゼ阻害活性を有するホスホネート含有化合物（すなわち、少なくとも 1 つのキナーゼを阻害する化合物）に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

（発明の背景）

標的細胞および標的組織への薬物ならびに他の薬剤の送達を改善することは、多年にわたり、考慮すべ調査の焦点であった。インビボおよびインビトロの両方において、生物学的に活性な分子を細胞内へ輸送するために有効な方法を開発するために、多くの試みがなされてきたが、全体的に満足するものであることは、まだ証明されていない。阻害薬物の、その細胞内標的との会合を最適にしながら、その薬物の（例えば、隣接する細胞に対する）細胞内の再分布を最小限にすることは、しばしば、困難であり、また非効率的である

10

20

30

40

50

。

#### 【0004】

現在、患者へ非経口的に投与されるほとんどの薬剤は、標的化されず、これにより、その薬剤が必要でなく、そしてしばしば、所望されない、体の細胞および組織への薬剤の全身送達をもたらす。この全身送達は、副作用をもたらし得、そしてしばしば、投与される薬物（例えば、グルココルチコイドおよび他の抗炎症薬剤）の用量を制限する。比較すると、薬剤の経口投与は、一般に、従来のかつ経済的な投与方法として認識されている。しかし、薬剤の経口投与は、（a）所望されない全身分布をもたらす、細胞障壁および組織障壁（例えば、血液脳関門、内皮細胞、もしくは細胞膜）を介した薬物の摂取、および／または（b）胃腸管内の薬物の一時的な残留をもたらし得る。したがって、主要な目標は、細胞および組織を特異的に標的化する薬剤のための方法を開発することであった。このような処置の有益性は、他の細胞および組織（例えば、非感染細胞）への、このような薬剤の不適切な送達の全体的な生理学的効果を避けることを含む。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

したがって、治療剤（例えば、改善された薬理学的性質を有する、少なくとも1つのキナーゼを阻害する薬剤、改善されたキナーゼ阻害活性および薬物動態学的性質（改善された経口バイオアベイラビリティ、より大きな効力、およびインビボにおける延長された有効な半減期が挙げられる）を有する薬物）に対する必要性が存在する。このようなインヒビターは、治療用途（例えば、抗癌剤）を有する。したがって、新規のキナーゼインヒビターは、より少ない副作用を有し、より簡便な投薬スケジュールを有し、そして経口的に活性であるべきである。特に、より面倒でない投薬レジメン（例えば、1日1回の1個の丸薬）に対する必要性が存在する。

#### 【0006】

キナーゼ阻害の存在、不在、またはその量を決定可能なアッセイ方法は、キナーゼインヒビターの探索において、ならびにキナーゼ活性に関連する状態の存在を診断するために、実際的に有用である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

#### （発明の要旨）

細胞内の標的化は、生物学的に活性な薬剤の、細胞の内側への蓄積および保持を可能にする、方法ならびに組成物により達成され得る。本発明は、キナーゼ阻害化合物の新規のアナログ（すなわち、少なくとも1つのキナーゼの活性を阻害する化合物）を提供する。このような新規のキナーゼ阻害アナログは、キナーゼ阻害化合物の有用性を有し、そして必要に応じて細胞内の蓄積を提供する。さらに、本発明は、キナーゼ活性に関連する疾患（例えば、癌）に対する治療活性を有し得る、少なくとも1つのキナーゼを阻害するのに有用な組成物および方法を提供する。

#### 【0008】

本発明は、一般に、細胞内での治療化合物の蓄積または保持に関する。本発明は、より詳細には、標的細胞内の、高濃度のホスホネート含有分子を達成することに関する。このような有効な標的化は、種々の治療処方物および治療手順に適用可能であり得る。

#### 【0009】

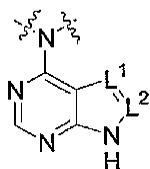
本発明の化合物は、少なくとも1つのホスホネート基を有するキナーゼ阻害化合物を含む。したがって、1つの実施形態において、本発明は、1つ以上のホスホネート基に連結されたキナーゼ阻害化合物を含む結合体を提供する。

#### 【0010】

別の実施形態において、本発明は、1つ以上のホスホネートおよび式 I :

#### 【0011】

## 【化 5 1】

**I**

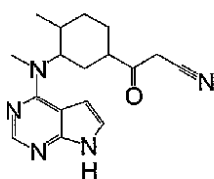
の下部構造を含む化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで、 $L^1$  および  $L^2$  は、 $-N-$  または  $-C(R^a)-$  であり；そして  $R^a$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、または置換アリールである。 10

## 【0012】

別の実施形態において、本発明は、1つ以上のホスホネートおよび式 I I :

## 【0013】

## 【化 5 2】

**II**

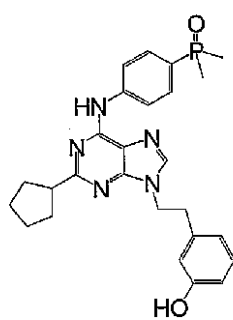
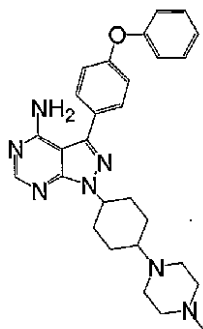
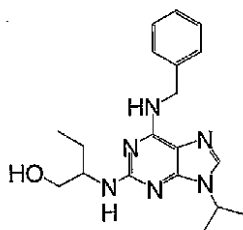
の下部構造を含む化合物を提供する。

## 【0014】

別の実施形態において、本発明は、1つ以上のホスホネートおよび式 I I I a、式 I V a、または式 V a :

## 【0015】

## 【化 5 3】

**IIIa****IVa****Va**

の下部構造を含む化合物を提供する。

## 【0016】

別の実施形態において、本発明は、1つ以上のホスホネートおよび式 I I I、式 I V、または式 V :

## 【0017】

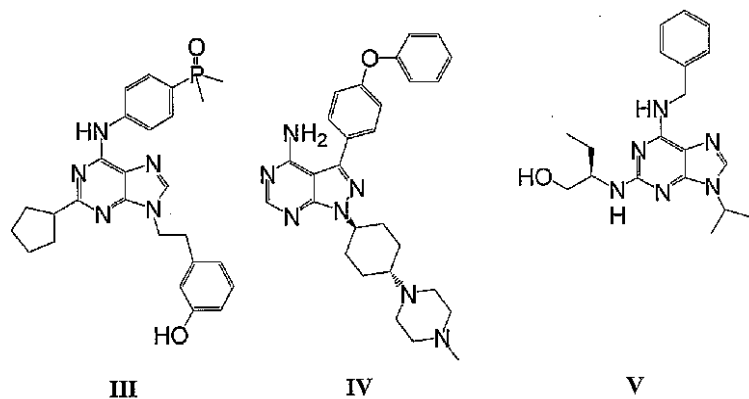
10

20

30

40

【化 5 4】



10

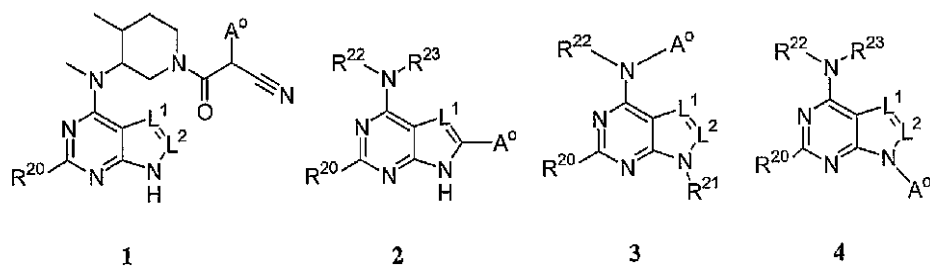
の下部構造を含む化合物を提供する。

【0018】

別の実施形態において、本発明は、式 1 ~ 4 :

【0019】

【化 5 5】



20

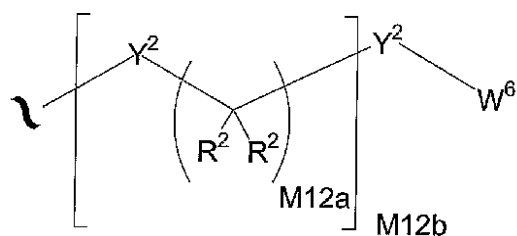
のいずれか 1 つの化合物を提供し、ここで：

$A^0$  は、 $A^1$  であり；

$A^1$  は：

【0020】

【化 5 6】



30

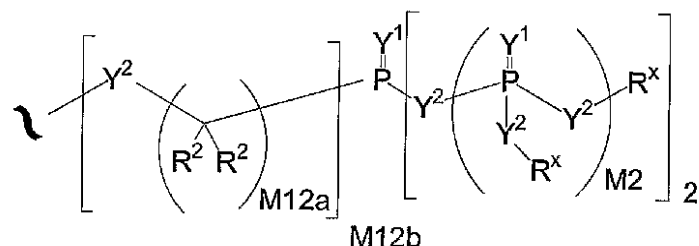
であり；

$A^3$  は：

【0021】

40

## 【化 5 7】



10

であり、

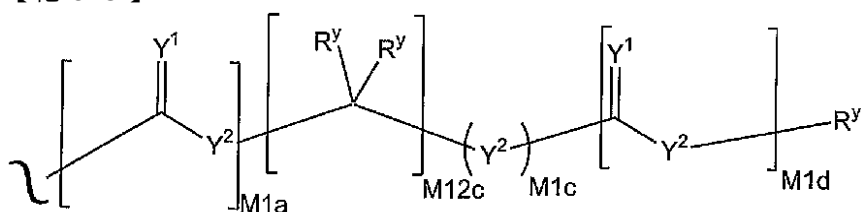
$Y^1$  は、独立して O、S、 $N(R^X)$ 、 $N(OR^X)$ 、または  $N(N(R^X)(R^X))$  であり；

$Y^2$  は、独立して結合、O、 $N(R^X)$ 、 $N(OR^X)$ 、 $N(N(R^X)(R^X))$ 、または  $-S(O)_{M2}-$  であり；そして、 $Y^2$  は、2つのリン原子に結合する場合、 $Y^2$  はまた、 $C(R^2)(R^2)$  であり得；

$R^X$  は、独立して H、 $R^2$ 、 $W^3$ 、保護基、または次式：

【0022】

## 【化 5 8】



20

であり；

$R^y$  は、独立して H、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり；

$R^2$  は、独立して H、 $R^3$ 、または  $R^4$  であって、ここで、各々の  $R^4$  は、独立して、0～3個の  $R^3$  基で置換され；

30

$R^3$  は、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、または  $R^{3d}$  であるが、ただし、 $R^3$  がヘテロ原子に結合される場合、 $R^3$  は、 $R^{3c}$  または  $R^{3d}$  であり；

$R^{3a}$  は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $N_3$ 、または  $-NO_2$  であり；

$R^{3b}$  は、 $Y^1$  であり；

$R^{3c}$  は、 $-R^X$ 、 $-N(R^X)(R^X)$ 、 $-SR^X$ 、 $-S(O)R^X$ 、 $-S(O)_2R^X$ 、 $-S(O)(OR^X)$ 、 $-S(O)_2(OR^X)$ 、 $-OC(Y^1)R^X$ 、 $-OC(Y^1)OR^X$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-SC(Y^1)R^X$ 、 $-SC(Y^1)OR^X$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)R^X$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)OR^X$ 、または  $-N(R^X)C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$  であり；

40

$R^{3d}$  は、 $-C(Y^1)R^X$ 、 $-C(Y^1)OR^X$ 、または  $-C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$  であり；

$R^4$  は、1～18個の炭素原子からなるアルキル、2～18個の炭素原子からなるアルケニル、または2～18個の炭素原子からなるアルキニルであり；

$R^5$  は、 $R^4$  であって、各々の  $R^4$  は、0～3個の  $R^3$  基で置換され；

$W^3$  は、 $W^4$  または  $W^5$  であり；

$W^4$  は、 $R^5$ 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$  または  $-SO_2W^5$  であり；

$W^5$  は、炭素環または複素環であり、ここで、 $W^5$  は、独立して0個～3個の  $R^2$  基で置換され；

50

$W^6$  は、独立して 1 個、2 個または 3 個の  $A^3$  基で置換される  $W^3$  であり；

$M^2$  は、0、1 または 2 であり；

$M^{12a}$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$M^{12b}$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$M^{1a}$ 、 $M^{1c}$  および  $M^{1d}$  は、独立して 0 または 1 であり；

$M^{12c}$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$L^1$  および  $L^2$  は、独立して  $-N-$  または  $-CR^a-$  であるが、ただし、 $L^1$  または  $L^2$  の一方のみが窒素原子であり；

10

$R^a$  は、水素、アルキル、アリール、または置換アリールであり

$R^{20}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキルアリール、シクロアルキル、置換アリール、または  $-NR^bR^c$  であり；

$R^b$  および  $R^c$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、またはアラルキルであり；

$R^{21}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アラルキルまたは置換アラルキルであり；そして

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アリール、またはアラルキルである。

20

#### 【0023】

別の実施形態において、本発明は、有効量の本発明の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物を提供する。

#### 【0024】

別の実施形態において、本発明は、薬物化合物の細胞内での蓄積および保持を増加し、したがって、その治療的価値および診断的価値を改善する方法を提供し、この方法は、1 つ以上（例えば、1、2、3 または 4）のホスホネート基に上記化合物を連結する工程を包含する。

#### 【0025】

別の実施形態において、本発明は、動物（例えば、哺乳動物）において少なくとも 1 つのキナーゼの活性を阻害する方法を提供し、この方法は、有効量の本発明の化合物をその動物に投与する工程を包含する。

30

#### 【0026】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む単位投薬形態を提供する。

#### 【0027】

別の実施形態において、本発明は、インビトロまたはインビボにおいて、キナーゼを阻害するための方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とするサンプルと、本発明の化合物とを接触させる工程を包含する。

#### 【0028】

別の実施形態において、本発明は、癌を処置する必要がある動物（例えば、哺乳動物）において、癌を処置する方法を提供し、この方法は、有効量の本発明の化合物を、その動物に投与する工程を包含する。

40

#### 【0029】

別の実施形態において、本発明は、医療における使用（好ましくは、キナーゼ活性に関連する（例えば、キナーゼ活性の上昇）状態の処置における使用）のための本発明の化合物、ならびにキナーゼ活性に関連する（例えば、キナーゼ活性の上昇に関連する）状態の処置に有用な医薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

#### 【0030】

別の実施形態において、本発明は、動物（例えば、哺乳動物）において、キナーゼを阻害するための医薬を調製するための、請求項 1～55 のいずれか 1 項に記載の化合物の使

50

用を提供する。

【0031】

別の実施形態において、本発明は、動物（例えば、哺乳動物）において、癌を処置するための医薬を調製するための、本発明の化合物の使用を提供する。

【0032】

別の実施形態において、本発明は、本明細書中のスキームおよび実施例に記載されるような、本発明の化合物を調製する方法を提供する。

【0033】

別の実施形態において、本発明は、薬学的組成物を調製する方法を提供し、この方法は、薬学的に受容可能な賦形剤と本発明の化合物とを合わせる工程を包含する。

10

【0034】

別の実施形態において、本発明は、本明細書中に開示されるプロセスおよび新規の中間体を提供する。このプロセスおよび中間体は、本発明の化合物を調製するために有用である。本発明のいくつかの化合物は、本発明の他の化合物を調製するのに有用である。

【0035】

本発明の別の局面において、キナーゼの活性は、キナーゼを含むと推測されるサンプルを、本発明の化合物または組成物で処置する工程を包含する方法により、阻害される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0036】

（発明の詳細な説明）

20

本発明の特定の実施形態に対して、参照が詳細になされ、その実施例が、添付の構造および式で例示される。本発明は、列挙された実施形態と組み合わせて記載されるが、これらの実施形態に対して、本発明を限定することは意図されない。反対に、本発明は、全ての代替物、改変物および等価物を包含することが意図され、これらは、実施形態により規定されるとおりの本発明の範囲内に包含され得る。

【0037】

細胞増殖疾患（例えば、乾癬および癌）についての現在の処置レジメンの多くは、DNA合成を阻害する化合物を利用する。このような化合物は、細胞全体に対して毒性であるが、迅速に分裂する細胞（例えば、腫瘍細胞）に対するその毒性効果は、有益であり得る。DNA合成の阻害以外の機構により作用する、抗増殖薬剤に対する代替的なアプローチは、作用の選択性の増加を示す潜在性を有する。

30

【0038】

近年、DNAの一部の、癌遺伝子（すなわち、活性化の際に、悪性腫瘍細胞の形成を誘導する遺伝子）への変換により、細胞が癌性となり得ることが発見された（Bradshaw, Mutagenesis 1986, 1, 91）。このようないくつかの癌遺伝子は、増殖因子についてのレセプターであるペプチドの産生を、起こす。増殖因子レセプター複合体は、その後、細胞増殖の増加を導く。例えば、いくつかの癌遺伝子は、チロシンキナーゼ酵素をコードし、そして特定の増殖因子レセプターは、チロシンキナーゼ酵素でもあることが、公知である（Yardenら, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsenら, Ann. Reports in Med. Chem. 1989, Chpt. 13）。

40

【0039】

レセプターチロシンキナーゼは、細胞複製を開始する生化学的シグナルの伝達において重要である。チロシンキナーゼは、細胞膜に広がる大きな酵素であり、増殖因子（例えば、上皮増殖因子（EGF））のための細胞外結合ドメイン、およびタンパク質中のチロシンアミノ酸をリン酸化するキナーゼとして機能する細胞内部分を有し、それゆえ細胞増殖に影響を及ぼす。種々のクラスのレセプターチロシンキナーゼが、様々なレセプターチロシンキナーゼに結合する増殖因子のファミリーに基づいて公知である（Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73）。その分類としては、レセプターチロシンキナーゼのEGFファミリー（例えば、EGF

50

、TGF $\alpha$ 、NEU、erbB、Xmrk、HERおよびlet 23レセプター)を含むクラスIレセプターチロシンキナーゼ、レセプターチロシンキナーゼのインスリンファミリー(例えば、インスリン、IGFIおよびインスリン関連レセプター(IRR)レセプター)を含むクラスIIレセプターチロシンキナーゼ、およびレセプターチロシンキナーゼの血小板由来増殖因子(PDGF)ファミリー(例えば、PDGF $\alpha$ 、PDGF $\beta$ およびコロニー刺激因子1(CSF1)レセプター)を含むクラスIIIレセプターチロシンキナーゼが挙げられる。

#### 【0040】

クラスIキナーゼ(例えば、レセプターチロシンキナーゼのEGFファミリー)が、以下のような一般的なヒトの癌において高頻度で存在することが公知である:乳癌(Sainsburyら、Brit. J. Cancer、1988、58、458;Guerinら、Oncogene Res.、1988、3、21およびKlijinら、Breast Cancer Res. Treat.、1994、29、73)、非小細胞肺癌(NSCLC)(腺癌(Cernyら、Brit. J. Cancer、1986、54、265;Reubiら、Int. J. Cancer、1990、45、269;およびRuschら、Cancer Research、1993、53、2379)、ならびに肺の扁平上皮細胞癌(Hendlerら、Cancer Cells、1989、7、347)を含む)、膀胱癌(Nealら、Lancet、1985、366)、食道癌(Mukaidaら、Cancer、1991、68、142)、消化管癌(例えば、結腸、直腸)もしくは胃癌(Bolenら、Oncogene Res.、1987、1、149)、前立腺の癌(Visakorpiら、Histochem. J.、1992、24、481)、白血病(Konakaら、Cell、1984、37、1035)、ならびに卵巣癌、気管支癌もしくは膵臓癌(欧州特許明細書番号0400586)。さらにヒト腫瘍組織がレセプターチロシンキナーゼのEGFファミリーについて試験されるにつれて、それらの広範な存在が、さらなる癌(例えば、甲状腺癌および子宮癌)で立証されることが期待される。EGF型チロシンキナーゼ活性が、正常細胞でほとんど検出されないのに対して、悪性細胞でより高頻度に検出されることもまた公知である(Hunter、Cell、1987、50、823)。チロシンキナーゼ活性を有するEGFレセプターが、多くのヒト癌(例えば、脳腫瘍、肺扁平上皮細胞腫瘍、膀胱腫瘍、胃の腫瘍、乳房の腫瘍、頭部および頸部の腫瘍、食道腫瘍、婦人科の腫瘍および甲状腺腫瘍)で過剰発現されている(W. J. Gullick、Brit. Med. Bull.、199147、87)。

#### 【0041】

従って、レセプターチロシンキナーゼのインヒビターは、哺乳類の癌細胞の増殖の選択的インヒビターとしての価値がある(Yaishら、Science、1988、242、933)。この概念に対する支持は、EGFレセプターチロシンキナーゼインヒビターであるエルブスタチンが、胸腺欠損ヌードマウスにおいてEGFレセプターチロシンキナーゼを発現する移植ヒト乳癌の増殖を特異的に弱めるが、EGFレセプターチロシンキナーゼを発現しない別の癌腫の増殖に影響を及ぼさないことの実証によって提供される(Toiら、Eur. J. Cancer Clin. Oncol.、1990、26、722)。スチレンの種々の誘導体もまた、チロシンキナーゼ阻害特性を有すること(欧州特許出願番号0211363、同030443および同0322738)、そして抗腫瘍剤として役立つことが述べられている。EGFレセプターチロシンキナーゼインヒビターである2つのそのようなスチレン誘導体のインビトロ阻害効果が、ヌードマウスに接種されたヒト扁平上皮細胞癌の増殖に対して示されている(Yonedaら、Cancer Research、1991、51、4430)。種々の公知のチロシンキナーゼインヒビターが、T. R. Burke Jr. によるより最近の概説(Drugs of the Future、1992、17、119)で開示されている。

#### 【0042】

キナーゼインヒビターは、貴重な薬理学的性質を有し、そして、例えば、抗腫瘍薬物と

して、およびアテローム性硬化症に対する薬物として使用され得る。タンパク質リン酸化は、細胞の分化および増殖における重要な工程として長い間公知である。リン酸化は、プロテインキナーゼにより触媒され、プロテインキナーゼは、セリン／スレオニンキナーゼと、チロシンキナーゼとに分けられる。セリン／スレオニンキナーゼとしては、プロテインキナーゼCが挙げられ、チロシンキナーゼとしては、PDGF（血小板由来増殖因子）レセプターチロシンキナーゼおよびBcr-Ablキナーゼが挙げられる。

#### 【0043】

慢性骨髄性白血病（CML）は、フィラデルフィア染色体として公知の、特定の染色体の転座に伴う血液学的幹細胞（hematological stem cell）障害である。フィラデルフィア染色体は、CMLを有する患者の95%、および急性リンパ性白血病（ALL）の20%において検出される。分子の転座の結果は、abl前癌遺伝子のbcr遺伝子への融合であり、Ablチロシンプロテインキナーゼの活性化形態の産生をもたらす。Bcr-Ablタンパク質は、マウスにおいて白血病を誘導可能であり、したがって、これらの疾患の原因であるタンパク質に関連する。したがって、キナーゼインヒビターは、疾患状態に関する細胞のキナーゼ（例えば、Bcr-Abl）を阻害する。Bcr-Ablタンパク質のチロシンキナーゼ活性は、その形質転換能力に不可欠であることから、インヒビターは、これらの障害に対する有用な治療である。

10

#### 【0044】

さらに、キナーゼインヒビターは、他の化学療法薬物を用いる癌の処置において、耐性の発達（多剤耐性）を防ぐか、または他の化学療法薬物に対する既存の耐性を取り除く。

20

#### 【0045】

2つのプロセス、胚の発達中の内皮細胞および血管芽細胞の分化からの血管の新規形成（脈管形成（vasculogenesis））、ならびに既存の血管からの新規の毛細血管の増殖（新脈管形成（angiogenesis））は、動物の器官および組織の血管系の発達に関する。新規血管形成（新生血管形成（neovascularization））の遷移相もまた、成体において（例えば、月経周期、妊娠、および創傷治癒の間に）起こる。一方で、多くの疾患（例えば、網膜症、乾癬、血管芽腫、血管腫および腫瘍性疾患（例えば、固形腫瘍））は、新脈管形成の脱調節に関連することが公知である。脈管形成および新脈管形成の複合プロセスは、全ての範囲の分子、特に脈管形成増殖因子および内皮レセプター、ならびに細胞接着分子に関する。

30

#### 【0046】

近年の発見は、血管系およびその構成要素の増殖および分化を制御するネットワークの中核で、胚の発達および正常な増殖、ならびに多数の病理学的奇形および疾患の両方の間において、細胞レセプターとともに血管内皮細胞増殖因子（VEGF）として公知の脈管形成因子が存在することを示す（Breier, G. ら, Trends in Cell Biology 6, 454-6 (1996) およびその中で引用される参考文献を参照のこと）。

#### 【0047】

VEGFは、ダイマーのジスルフィド結合した46kDaの糖タンパク質であり、血小板由来増殖因子（PDGF）に関係する。VEGFは、正常細胞株および腫瘍細胞株によって産生され、内皮細胞特異的マイトジェンであり、インビボ試験系（例えば、ウサギ角膜）において新脈管形成活性を示し、内皮細胞および単球に対して走化性であり、プラスミノーゲン活性化因子を内皮細胞に誘導し、このことは次いで、毛細血管の形成中の細胞外マトリックスのタンパク質分解性分解に関連する。VEGFの多数のアイソフォームが匹敵する生物活性を示すが、アイソフォームを分泌する細胞の型およびアイソフォームのヘパリン結合能の点で異なることが公知である。さらに、胎盤増殖因子（PLGF）およびVEGF-Cのような、VEGFファミリーの他のメンバーが存在する。

40

#### 【0048】

VEGFレセプターは、膜貫通レセプターチロシンキナーゼである。それらは、7つの免疫グロブリン様ドメインおよび細胞内チロシンキナーゼドメインを含む細胞外ドメイン

50

によって特徴付けられる。種々の型の V E G F レセプター（例えば、V E G F R - 1、V E G F R - 2 および V E G F R - 3）が公知である。

#### 【0049】

多数のヒト腫瘍、特に、神経膠腫および癌腫は、高レベルの V E G F およびそのレセプターを発現する。これは、腫瘍細胞によって放出された V E G F が、パラクリン様式で毛細血管の増殖および腫瘍内皮の増殖を刺激し、従って、血液の供給の改善を通して腫瘍増殖が加速するという仮説を導いた。V E G F 発現の増加は、神経膠腫を有する患者における脳水腫の発生を説明し得る。インビボでの腫瘍新脈管形成因子としての V E G F の役割の直接的な証拠は、V E G F 発現または V E G F 活性が阻害されたという研究から得られている。これは、V E G F 活性を阻害する抗体、シグナル変換を阻害されたドミナントネガティブな V E G F R - 2 変異体、またはアンチセンス V E G F R N A 技術の使用により達成された。すべてのアプローチは、阻害された腫瘍新脈管形成の結果として、インビボで神経膠腫細胞株または他の腫瘍細胞株の増殖の減少をもたらした。

10

#### 【0050】

さらに、低酸素症、多数の増殖因子およびサイトカイン（例えば、上皮細胞増殖因子、トランスホーミング増殖因子 a、トランスホーミング増殖因子 A、インターロイキン 1、およびインターロイキン 6）は、細胞実験において V E G F の発現を誘導する。脈管形成は、約 1 ~ 2 mm の最大直径を超えて増殖する腫瘍についての必要条件と見なされ；この限度までは、酸素および養分が拡散によって腫瘍細胞に供給され得る。従って、いかなる腫瘍も、その起源および原因にかかわらず、特定のサイズに達した後は、その増殖に関して新脈管形成に依存する。

20

#### 【0051】

3つの主要な機構が、腫瘍に対する脈管形成インヒビターの活性において、以下の重要な部分の役割を果たす：1) 脈管（特に、毛細管）の無血管休止細胞へと増殖を阻害し、その結果としてアポトーシスと増殖との間で達成される均衡のために正味の腫瘍増殖がなくなる；2) 腫瘍へのおよび腫瘍からの血流の非存在のために腫瘍細胞の移動が防止される；そして 3) 内皮細胞増殖が阻害され、従って、通常は脈管の内側を覆う内皮細胞によって周辺組織に及ぼされるパラクリン増殖刺激効果を回避する。

#### 【0052】

サイクリン依存性キナーゼのインヒビター（例えば、A l v o c i d i b（米国特許第 4, 900, 727 号；フラボピリドール（f l a v o p i r i d o l）としてもまた公知））は、種々の癌（消化管腫瘍および結腸腫瘍、白血病および骨髄腫が挙げられる）に対して潜在的に有用な治療剤として同定されている（例えば、I n t l . J . O n c o l . , 1996、9、1143）。

30

#### 【0053】

B c r - A b l を含むチロシンキナーゼのインヒビター（例えば、G l e e v e c）は、慢性骨髄性白血病（C M L）の処置に有用であり、これらのキナーゼを発現する他の癌（急性リンパ性白血病（A L L）および特定の固形腫瘍が挙げられる）の処置に潜在的に有用である。G l e e v e c は、手術不可能かつ／または転移性の悪性消化管間質腫瘍（G I S T）の処置に関して承認された。

40

#### 【0054】

F l t 3 チロシンキナーゼのインヒビター（例えば、C E P - 701（米国特許第 4, 923, 986 号）および M i d o s t a u r i n（米国特許第 5, 093, 330 号））は、種々の癌の処置に関して潜在的な有用性を有する（C a n c e r R e s . , 1999、59、10）。

#### 【0055】

M A P E r k キナーゼのインヒビター（例えば、P D - 184352（米国特許第 6, 251, 943 号））は、種々の腫瘍学的障害（結腸癌、乳癌、膵臓癌および非小細胞肺癌が挙げられる）に関して潜在的に有用な治療剤として同定されている（例えば、P r o c . A m . S o c . C l i n . O n c o l . , 2003、22、要約 816 を参照のこ

50

と)。

【0056】

他のキナーゼインヒビター（例えば、ドラマピモド (doramapimod) (米国特許第6, 319, 921号)）は、炎症性疾患（例えば、慢性関節リウマチ、乾癬およびクローン病）の処置に関して潜在的に有用な治療剤として同定されている。

【0057】

他のキナーゼインヒビター（例えば、BAY-43-9006 (米国公開番号2002/0165394)）は、種々の癌（胃腸腫瘍および結腸腫瘍、白血病ならびに癌腫が挙げられる）に対して潜在的に有用な治療剤として同定されている (Curr. Pharm. Design, 2002, 8, 2269)。

10

【0058】

サイトカインレセプターは、免疫細胞の発達およびホメオスタシスに関して重要である。これらのレセプターは、すべて、シグナル伝達のために細胞質チロシンキナーゼ JAK 3を必要とする (Changelian, P. S. ら, Science, 2003, 302, 875)。CP-690, 550 (WO 02, 096, 909) は、移植拒絶および乾癬の潜在的処置のために、経口で利用可能な Janus キナーゼ (JAK) - 3 インヒビターである。

【0059】

従って、改善された薬理学的特性を備えたキナーゼインヒビターである治療剤（例えば、改善されたキナーゼ阻害活性ならびに薬物反応速度論特性（改善された経口バイオアベイラビリティ、より高い効力、および延長されたインビボ有効半減期を包含する）を有する薬物）の必要性が、存在する。そのようなインヒビターは、例えば、抗癌剤として、治療能力を有する。このキナーゼ阻害化合物は、本明細書において提供され、そのような必要性を満たし、乳癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、腺癌、肺扁平上皮細胞癌、食道癌、胃腸の癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、白血病、卵巣癌、気管支癌、膵臓癌、甲状腺癌、子宮癌、脳の癌、肺扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、頭部および頸部の癌、婦人科腫瘍および甲状腺腫瘍を処置するため、他の化学療法剤を用いる癌処置において耐性（多剤耐性）の発生を防ぐため、または他の化学療法剤に対する既存の耐性を除去するため、網膜症、血管芽細胞腫、血管腫、および新生物疾患、神経膠腫の処置のため、腫瘍脈管形成、骨髄腫、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性リンパ性白血病 (ALL)、手術不可

20

30

【0060】

(定義)

特に明記しない限り、本明細書中で使用する以下の用語および語句は、以下の意味を有すると解釈される：

商品名を使用するとき、出願人は、別個に、その商品名の製品およびその商品名の製品の活性医薬成分を含むことを意図している。

【0061】

「バイオアベイラビリティ」とは、薬学的に活性な薬剤を身体に導入した後、その薬剤が標的組織に利用可能となる程度である。薬学的に活性な薬剤のバイオアベイラビリティを高めると、所定用量に対して、この薬学的に活性な薬剤のより多くが標的組織部位に利用可能となるので、患者のより効率的かつ効果的な治療ができるようになる。

40

【0062】

「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）ヘテロ原子に二重結合しており、3）ヘテロ原子に単結合しており、そして4）別のヘテロ原子に単結合しており、ここで、各ヘテロ原子は、同一または異なり得る）を含有する分子内の官能基または官能部分を含む。「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語はまた、上記リンと同じ酸化状態のリンを含有する官能基または

50

官能部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。例えば、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、ホスホン酸、ホスホン酸モノエステル、ホスホン酸ジエステル、ホスホンアミデートおよびホスホンチオエート官能基を含む。本発明の特定の1実施形態では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）酸素に二重結合しており、3）酸素に単結合しており、そして4）別の酸素に単結合している）を含有する分子内の官能基または官能部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または官能部分を含む。本発明の別の特定の1実施形態では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）酸素に二重結合しており、3）酸素または窒素に単結合しており、そして4）別の酸素または窒素に単結合している）を含有する分子内の官能基または官能部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または官能部分を含む。

10

#### 【0063】

本明細書中で使用する「プロドラッグ」との用語は、生体系に投与したとき、自発的化学反应、酵素触媒化学反应、光分解および／または代謝化学反应の結果として、薬剤物質（すなわち、活性成分）を生じる任意の化合物を意味する。プロドラッグは、それゆえ、治療活性化合物の共有結合的に改変された類似物または潜在形態である。

#### 【0064】

「プロドラッグ部分」とは、代謝中、全身的、細胞内部において、加水分解、酵素開裂またはある種の他のプロセスにより、活性インヒビター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 A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191）。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物で酵素活性化機構を可能にする酵素には、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およ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、薬剤の送達、バイオアベイラビリティおよび効能を最適にするために、溶解度、吸収および親油性を高めるように働くことができる。プロドラッグ部分は、活性代謝物または薬剤それ自体を含み得る。

20

30

#### 【0065】

代表的なプロドラッグ部分には、加水分解感受性または不安定なアシルオキシメチルエステル- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$  およびアシルオキシメチルカーボネート- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$  が挙げられ、ここで、 $\text{R}^9$  は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  置換アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$  アリールまたは $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$  置換アリールである。このアシルオキシアルキルエステルは、最初は、カルボン酸用のプロドラッグ計画として使用され、次いで、Farquharら(1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; また、米国特許第4816570号、第4968788号、第5663159号および第5792756号により、ホスフェートおよびホスホネートに適用された。引き続いて、このアシルオキシアルキルエステルは、細胞膜にわたってホスホン酸を送達して経口バイオアベイラビリティを高めるために使用された。アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル（カーボネート）もまた、本発明の化合物の組み合わせにおいて、プロドラッグ部分として、経口バイオアベイラビリティを高め得る。代表的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、 $(\text{POM})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$  である。代表的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート $(\text{POC})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  である。

40

#### 【0066】

このホスホネート基は、ホスホネートプロドラッグ部分であり得る。このプロドラッグ

50

部分は、加水分解を受けやすくあり得、例えば、ピバロイルオキシメチルカーボネート（POC）またはPOM基があるが、これらに限定されない。あるいは、このプロドラッグ部分は、酵素増強開裂を受けやすくあり得、例えば、乳酸エステル基またはホスホンアミデートエステル基である。

#### 【0067】

リン基のアリールエステル（特に、フェニルエステル）は、経口バイオアベイラビリティを高めることが報告されている（De Lambaertら（1994）J. Med. Chem. 37:498）。そのホスフェートに対してオルトにカルボン酸エステルを含有するフェニルエステルもまた、記述されている（KhamneiおよびTorrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115）。ベンジルエステルは、その親ホスホン酸を生じることが報告されている。ある場合には、そのオルト位置またはパラ位置にある置換基は、加水分解を促進し得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジル類似物は、酵素（例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど）の作用により、このフェノール性化合物を生じ得、これは、順に、ベンジルC-O結合で開裂を受けて、リン酸およびキノンメチド中間体を生じる。この種のプロドラッグの例は、Mitchellら（1992）J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 12345; Glazier WO 91/19721により記述されている。さらに他のベンジルプロドラッグが記述されており、これらは、そのベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含有する（Glazier WO 91/19721）。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬剤の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含有し、ここで、そのチオール基は、アシル基でエステル化されるか、または他のチオール基と組み合わせられて、ジスルフィドを形成する。このジスルフィドの脱エステル化または還元により、遊離のチオ中間体が生じ、これは、引き続いて、リン酸およびエピスルフィドに分解する（Puechら（1993）Antiviral Res., 22:155-174; Benzari aら（1996）J. Med. Chem. 39:254958）。環状ホスホネートエステルもまた、リン含有化合物のプロドラッグとして、記述されている（Erionら、米国特許第6312662号）。

#### 【0068】

「保護基」とは、官能基の特性または化合物の特性を全体として遮蔽または変質する化合物の部分を意味する。保護／脱保護のための化学保護基および戦略は、当該分野で周知である。例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodora W. Greene（John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991）を参照。保護基は、しばしば、特定の官能基の反応性を遮蔽して、所望の化学反応の有効性を助け、例えば、順序立てた、計画した様式で化学結合を作製し、切断するのに利用される。化合物の官能基の保護は、保護した官能基の反応性以外の他の物理的特性（例えば、極性、親油性（疎水性）、および通例の分析手段で測定できる他の特性）を変える。化学的に保護した中間体は、それ自体、生物学的に活性または不活性であり得る。

#### 【0069】

保護した化合物はまた、インビトロおよびインビボで変化した（ある場合には、最適化した）特性（例えば、細胞膜の通過および酵素分解またはキレート化合物形成に対する抵抗）を示し得る。この役割では、目的の治療効果を有する保護した化合物は、プロドラッグと呼ばれ得る。保護基の他の機能には、親薬剤をプロドラッグに変換して、それにより、そのプロドラッグがインビボで変換すると親薬剤が放出されることがある。活性プロドラッグが親プロドラッグよりも効果的に吸収され得るので、プロドラッグは、インビボにおいて、その親薬剤よりも高い効力を有し得る。保護基は、化学中間体の場合、インビトロで、またはプロドラッグの場合、インビボで、いずれかで除去される。化学中間体では、脱保護後に得られた生成物（例えば、アルコール）が生理学的に受容可能であることは特に重要ではないものの、一般に、それらの生成物が薬理学的に無害であることが望まし

い。

#### 【0070】

本発明の化合物のいずれかの言及は、それらの生理学的に受容可能な塩の言及を含む。本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩の例には、適当な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび  $\text{NX}_4^+$ （ここで、Xは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルである））から誘導した塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩としては、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸および p-トルエンスルホン酸）；および無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。水酸基を有する化合物の生理学的に受容可能な塩には、適当なカチオン（例えば、 $\text{Na}^+$  および  $\text{NX}_4^+$ （ここで、Xは、別個に、Hまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基から選択される））と組み合わせたその化合物のアニオンが挙げられる。

10

20

#### 【0071】

治療用途には、本発明の化合物の活性成分の塩は、生理学的に受容可能であり、すなわち、それらは、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導される。しかしながら、生理学的に受容可能ではない酸または塩基の塩もまた、例えば、生理学的に受容可能な化合物の調製または精製で用途が見出され得る。全ての塩は、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導されているかどうかにかかわらず、本発明の範囲内である。

#### 【0072】

本明細書中で使用される場合、用語「下部構造」とは、ホスホネート基を含む基の置換のための開放した原子価を提供するために、任意の水素原子または置換可能な基が除去されているか除去され得る残基をいう。例えば、下部構造は、置換基、一結合  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 、が結合された骨格である。下部構造は、さらなる結合された基を有し得る。少なくとも1つのホスホネート基と下部構造とを含むキナーゼ阻害化合物について、この化合物が、上記下部構造を、この化合物の全体の構造の少なくとも一部として含むことが理解される。

#### 【0073】

「アルキル」は、ノルマル、第二級、または第三級炭素原子を含有する  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$  炭化水素である。例には、メチル ( $\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_3$ )、エチル ( $\text{Et}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1-プロピル ( $n\text{-Pr}$ 、 $n$ -プロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-プロピル ( $i\text{-Pr}$ 、 $i$ -プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1-ブチル ( $n\text{-Bu}$ 、 $n$ -ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-メチル-1-プロピル ( $i\text{-Bu}$ 、 $i$ -ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2-ブチル ( $s\text{-Bu}$ 、 $s$ -ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-メチル-2-プロピル ( $t\text{-Bu}$ 、 $t$ -ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、1-ペンチル ( $n$ -ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-2-ブチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-1-ブチル ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1-ヘキシル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-ヘキシル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-ヘキシル ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-2-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、4-メチル-2-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2, 3-ジメチル-2-ブチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3, 3-ジメチル-2-ブチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) がある。

30

40

#### 【0074】

50

「アルケニル」は、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素-炭素、 $sp^2$  二重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有する $C_2 \sim C_{18}$ 炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：エチレンまたはビニル（ $-CH=CH_2$ ）、アリル（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、シクロペンテニル（ $-C_5H_7$ ）および5-ヘキセニル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ）。

#### 【0075】

「アルキニル」は、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素-炭素、 $sp$  三重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有する $C_2 \sim C_{18}$ 炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレニック（ $-C \equiv CH$ ）およびプロパルギル（ $-CH_2C \equiv CH$ ）。

10

#### 【0076】

「アルキレン」とは、 $C_1 \sim C_{18}$ 炭素原子の飽和の分枝鎖または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルカンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものをいう。典型的なアルキレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチレン（ $-CH_2-$ ）、1,2-エチル（ $-CH_2CH_2-$ ）、1,3-プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、1,4-ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）など。

#### 【0077】

「アルケニレン」とは、 $C_2 \sim C_{18}$ 炭素原子の不飽和の分枝鎖または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルケンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものをいう。典型的なアルケニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：1,2-エチレン（ $-CH=CH-$ ）。

20

#### 【0078】

「アルキニレン」とは、 $C_2 \sim C_{18}$ 炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルキンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレン（ $-C \equiv C-$ ）、プロパルギル（ $-CH_2C \equiv C-$ ）および4-ペンチニル（ $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH-$ ）。

30

#### 【0079】

「アリール」とは、親芳香環系の単一炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導された6個～20個の炭素原子の一価芳香族炭化水素ラジカルを意味する。典型的なアリール基には、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0080】

「アリールアルキル」とは、炭素原子（典型的には、末端炭素原子または $sp^3$ 炭素原子）に結合した水素原子の1個をアリールラジカルで置き換えた非環式アルキルラジカルを意味する。典型的なアリールアルキル基には、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-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、6個～20個の炭素原子を含有し、例えば、そのアルキル部分（アリールアルキル基のアルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む）は、1個～6個の炭素原子であり、そしてアリール部分は、5個～14個の炭素原子である。

40

#### 【0081】

「置換アルキル」、「置換アリール」および「置換アリールアルキル」とは、それぞれ、1個またはそれ以上の水素原子をそれぞれ別個に非水素置換基で置き換えたアルキル、アリール、アリールアルキルおよびシクロアルキルを意味する。典型的な置換基には、以下が挙げられるが、これらに限定されない： $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C$

50

$=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)O_2RR$ 、 $-P(=O)O_2RR-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-C(NR)NRR$ であって、ここで、各Xは、別個に、ハロゲン：F、Cl、BrまたはIである；そして各Rは、別個に、 $-H$ 、アルキル、アリール、複素環、保護基またはプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基もまた、同様に、置換され得る。

10

## 【0082】

本明細書中で使用する「複素環」には、限定ではなく例として、以下の文献で記述された複素環が挙げられる：Paquette, Leo A. ; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に、1、3、4、6、7および9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950～現在)、特に、13、14、16、19および28巻；およびJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566。本発明の特定の1実施形態では、「複素環」は、本明細書中で定義した「炭素環」を含み、ここで、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）の炭素原子は、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置き換えられている。

20

## 【0083】

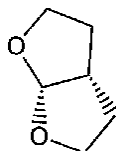
複素環の例には、限定ではなく例として、以下が挙げられる：ピリジル、ジヒドロキシピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、イオウ酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、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、チアンスレニル、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、 $\beta$ -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、モルホリニル、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、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニル、イサチノイルおよびビス-テトラヒドロフラニル：

30

40

## 【0084】

## 【化59】



50

。

## 【0085】

限定ではなく例として、炭素が結合した複素環は、ピリジンの2、3、4、5または6位置、ピリダジンの3、4、5または6位置、ピリミジンの2、4、5または6位置、ピラジンの2、3、5または6位置、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2、3、4または5位置、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2、4または5位置、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールの3、4または5位置、アジリジンの2または3位置、アゼチジンの2、3または4位置、キノリンの2、3、4、5、6、7または8位置、あるいはイソキノリンの1、3、4、5、6、7または8位置で結合される。さらにより典型的には、炭素が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-チアゾリルまたは5-チアゾリルが挙げられる。

10

## 【0086】

限定ではなく例として、窒素が結合した複素環は、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位置、イソインドールまたはイソインドリンの2位置、モルホリンの4位置、カルバゾールまたはβ-カルボリンの9位置で結合されている。さらにより典型的には、窒素が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-ピラゾリルおよび1-ピペリジニルが挙げられる。

20

## 【0087】

「炭素環」とは、単環として3個～7個の炭素原子、二環として7個～12個の炭素原子および多環として約20個までの炭素原子を有する飽和環、不飽和環または芳香環をいう。単環式炭素環は、3個～6個の環原子、さらにより典型的には、5個～6個の環原子を有する。二環式炭素環は、7個～12個の環原子（これらは、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系として配置されている）、または9個または10個の環原子（これらは、ビシクロ[5, 6]または[6, 6]系として配置されている）を有する。単環式炭素環の例には、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-シクロヘキシー-1-エニル、1-シクロヘキシー-2-エニル、1-シクロヘキシー-3-エニル、フェニル、スピリルおよびナフチルが挙げられる。

30

## 【0088】

用語「シクロアルキル」とは、一以上の環を含むC1～C18炭化水素をいう。

## 【0089】

「キラル」との用語は、鏡像パートナーの重ね合わせ不可能な特性を有する分子を意味するのに対して、「アキラル」との用語は、それらの鏡像パートナーと重ね合わせ可能な分子を意味する。

40

## 【0090】

「立体異性体」との用語は、同じ化学構造を有するが空間における原子または基の配置に関して異なる化合物を意味する。

## 【0091】

「ジアステレオマー」とは、2個またはそれ以上のキラル中心を有するがそれらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順（例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー）で分離し得る

50

。

#### 【0092】

「鏡像異性体」とは、互いに重ね合わせ不可能な鏡像の化合物の2種の立体異性体を意味する。

#### 【0093】

「処置」または「処置する」との用語は、疾患または病気に関する範囲まで、疾患または病気が発生するのを予防すること、疾患または病気を阻止すること、疾患または病気をなくすこと、および／あるいは疾患または病気の1つまたはそれ以上の症状を緩和することを含む。

#### 【0094】

本明細書中で使用する立体化学的な定義および規定は、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; および Eliel, E. および Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学活性形状で存在しており、すなわち、それらは、平面偏光面を回転させる性能を有する。光学活性化合物を記述する際に、接頭辞 D および L または R および S は、そのキラル中心の周りにおける分子の絶対立体配置を示すのに使用される。接頭辞 d および l、または (+) および (-) は、その化合物による平面偏光の回転の徴候を指定するのに使用され、(-) または l は、この化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d の接頭辞を付けた化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像体であること以外は、同じである。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体とも呼ばれ、このような異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の 50:50 の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれ、これは、化学反応またはプロセスにおいて、立体選択性または立体特異性がない場合に生じ得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」との用語は、2種の鏡像異性体種の等モル混合物を意味し、これは、光学活性を欠いている。

10

20

#### 【0095】

(保護基)

本発明に関連して、保護基には、プロドラッグ部分および化学保護基が挙げられる。

30

#### 【0096】

一般的に公知で使用されている保護基が利用可能であり、これらは、必要に応じて、合成手順(すなわち、本発明の化合物を調製する経路または方法)中にて、その保護基との副反応を防止するために、使用される。大ていの場合、どの基を保護するか、いつ保護するか、および化学保護基「PG」の性質は、(例えば、酸性状態、塩基性状態、酸化状態、還元状態または他の状態)に対して保護する反応の化学的性質およびその合成の意図した方向に依存している。これらの PG 基は、もし、その化合物が複数の PG で置換されるなら、同じである必要はなく、一般に、同じではない。一般に、PG は、官能基(例えば、カルボキシル基、水酸基、チオ基またはアミノ基)を保護して、それにより、副反応を防止するか、そうでなければ、合成効率を促進するために、使用される。遊離の脱保護基を生じるための脱保護の順序は、意図した合成の方向、および遭遇する反応条件に依存しており、そして当業者により決定される任意の順序で、起こり得る。

40

#### 【0097】

本発明の化合物の種々の官能基は、保護され得る。例えば、-OH 基(ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸または他の官能基のいずれであれ)に対する保護基には、「エーテル形成基またはエステル形成基」が挙げられる。エーテル形成基またはエステル形成基は、本明細書中で示した合成スキームにおいて、化学保護基として機能できる。しかしながら、一部のヒドロキシルおよびチオ保護基は、当業者が理解するように、エーテル形成基でもエステル形成基でもなく、以下で考察するように、アミドと共に含まれる。

50

## 【0098】

極めて多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基および対応する化学開裂反応は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (「Greene」) で記述されている。また、Kocienski, Philip J.; 「Protecting Groups」 (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) を参照 (この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。特に、Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, 1-20頁, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, 21-94頁, Chapter 3, Diol Protecting Groups, 95-117頁, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, 118-154頁, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, 155-184頁。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸用の保護基、および他の酸用の保護基については、以下で示すGreeneを参照。このような基には、限定ではなく例として、エステル、アミド、ヒドラジンなどが挙げられる。

## 【0099】

(エーテル形成保護基およびエステル形成保護基)

エステル形成基には、以下が挙げられる：(1) ホスホネートエステル形成基 (例えば、ホスホンアミデートエステル、ホスホンチオエートエステル、ホスホネートエステルおよびホスホンビスアミデート)；(2) カルボキシルエステル形成基、ならびに(3) イオウエステル形成基 (例えば、スルホネート、サルフェートおよびスルフィネート)。

## 【0100】

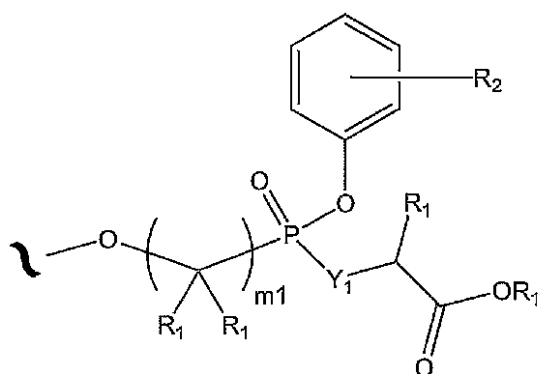
本発明の化合物のホスホネート部分は、プロドラッグ部分であり得るかあり得ず、すなわち、それらは、加水分解開裂または酵素開裂または改変を受け得るか受け得ない。特定のホスホネート部分は、殆どまたはほぼ全ての代謝条件下にて、安定である。例えば、ジアルキルホスホネート (ここでも、そのアルキル基は、2個またはそれ以上の炭素である) は、加水分解の速度が遅いために、インビボで、適当な安定性を有し得る。

## 【0101】

ホスホネートプロドラッグ部分に関連して、ホスホン酸について、多数の構造的な多様なプロドラッグが記述されており (FreemanおよびRoss, Progress in Medicinal Chemistry 34: 112-147 (1997))、これらは、本発明の範囲内に含まれる。代表的なホスホネートエステル形成基は、以下の式を有する下部構造A<sub>3</sub>におけるフェニル炭素環である：

## 【0102】

【化60】



ここで、R<sub>1</sub> は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキルであり得る；m<sub>1</sub>は、1、2、3、4

、5、6、7または8であり、そしてそのフェニル炭素環は、0個～3個の $R_2$ 基で置換されている。また、 $Y_1$ がOである場合、乳酸エステルが形成され、 $Y_1$ が $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ または $N(N(R_2)_2)$ である場合、ホスホンアミデートエステルが得られる。

#### 【0103】

そのエステル形成の役割では、保護基は、典型的には、任意の酸性基（例えば、限定ではなく例として、 $-CO_2H$ または $-C(S)OH$ 基）に結合され、それにより、 $-CO_2R^x$ が得られ、ここで、 $R^x$ は、本明細書において記載される。また $R^x$ は、例えば、WO 95/07920で列挙したエステル基が挙げられる。

#### 【0104】

保護基の例には、以下が挙げられる：

$C_3 \sim C_{12}$  複素環（上記）またはアリール。これらの芳香族基は、必要に応じて、多環式または単環式である。例には、フェニル、スピリル、2-および3-ピロリル、2-および3-チエニル、2-および4-イミダゾリル、2-、4-および5-オキサゾリル、3-および4-イソキサゾリル、2-、4-および5-チアゾリル、3-、4-および5-イソチアゾリル、3-および4-ピラゾリル、1-、2-、3-および4-ピリジニル、および1-、2-、4-および5-ピリミジニルが挙げられる；

以下で置換された $C_3 \sim C_{12}$  複素環またはアリール：ハロ、 $R^1$ 、 $R^1-O-C_1 \sim C_{12}$  アルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$  アルコキシ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、カルボキシ、カルボキシエステル、チオール、チオエステル、 $C_1 \sim C_{12}$  ハロアルキル（1個～6個のハロゲン原子）、 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニルまたは $C_2 \sim C_{12}$  アルキニル。このような基には、2-、3-および4-アルコキシフェニル（ $C_1 \sim C_{12}$  アルキル）、2-、3-および4-メトキシフェニル、2-、3-および4-エトキシフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および3, 5-ジエトキシフェニル、2-および3-カルボエトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-および3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-および3-エトキシ-5-ヒドロキシフェニル、2-および3-エトキシ-6-ヒドロキシフェニル、2-、3-および4-O-アセチルフェニル、2-、3-および4-ジメチルアミノフェニル、2-、3-および4-メチルメルカプトフェニル、2-、3-および4-ハロフェニル（2-、3-および4-フルオロフェニル、ならびに2-、3-および4-クロロフェニルを含めて）、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および3, 5-ジメチルフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および3, 5-ビスカルボキシエチルフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および3, 5-ジメトキシフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および3, 5-ジハロフェニル（2, 4-ジフルオロフェニルおよび3, 5-ジフルオロフェニルを含めて）、2-、3-および4-ハロアルキルフェニル（1個～5個のハロゲン原子、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル（4-トリフルオロメチルフェニルを含めて））、2-、3-および4-シアノフェニル、2-、3-および4-ニトロフェニル、2-、3-および4-ハロアルキルベンジル（1個～5個ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル（4-トリフルオロメチルベンジル、および2-、3-および4-トリクロロメチルフェニル、ならびに2-、3-および4-トリクロロメチルフェニルを含めて））、4-N-メチルピペリジニル、3-N-メチルピペリジニル、1-エチルピペラジニル、ベンジル、アルキルサリチルフェニル（ $C_1 \sim C_4$  アルキル、2-、3-および4-エチルサリチルフェニルを含めて）、2-、3-および4-アセチルフェニル、1, 8-ジヒドロキシナフチル（ $-C_{10}H_6-OH$ ）およびアリールオキシエチル [ $C_6 \sim C_9$  アリール（フェノキシエチルを含めて）]、2, 2'-シヒドロキシビフェニル、2-、3-および4-N、N-ジアルキルアミノフェノール、 $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$ 、トリメトキシベンジル、トリエトキシベンジル、2-アルキルピリジニル（ $C_1 \sim C_4$  アルキル）；

#### 【0105】

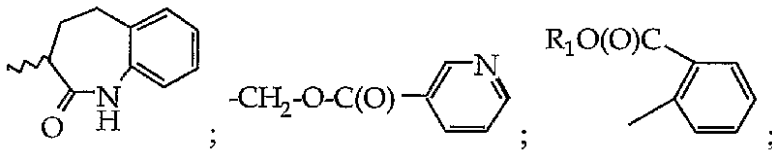
10

20

30

40

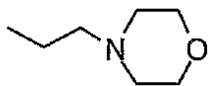
## 【化 6 1】



； 2-カルボキシフェニルの  $C_4 \sim C_8$  エステル；および置換  $C_1 \sim C_4$  アルキレン- $C_3 \sim C_6$  アリール（ベンジル、 $-CH_2-$ ピロリル、 $-CH_2-$ チエニル、 $-CH_2-$ イミダゾリル、 $-CH_2-$ オキサゾリル、 $-CH_2-$ イソキサゾリル、 $-CH_2-$ チアゾリル、 $-CH_2-$ イソチアゾリル、 $-CH_2-$ ピラゾリル、 $-CH_2-$ ピリジニルおよび  $-CH_2-$ ピリミジニルを含めて）であって、これは、そのアリール部分において、3個～5個のハロゲン原子または1個～2個の以下から選択される原子または基で置換されている：ハロゲン、 $C_1 \sim C_{12}$  アルコキシ（メトキシおよびエトキシを含めて）、シアノ、ニトロ、OH、 $C_1 \sim C_{12}$  ハロアルキル（1個～6個のハロゲン原子）； $-CH_2 C C l_3$  を含めて）、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル（メチルおよびエチルを含めて）、 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニルまたは  $C_2 \sim C_{12}$  アルキニル；アルコキシエチル [ $C_1 \sim C_6$  アルキル（ $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ （メトキシエチル）を含めて）]；置換アルキルであって、これは、アリールについて上で示した基のいずれか、特に、OHまたは1個～3個のハロ原子で置換されている（ $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-CH_2CCl_3$  を含めて）；

## 【0106】

## 【化 6 2】



； $-N-2$ -プロピルモルホリン、2, 3-, ジヒドロ-6-ヒドロキシインデン、セサモール、カテコールモノエステル、 $-CH_2-C(O)-N(R^1)_2$ 、 $-CH_2-S(O)(R^1)$ 、 $-CH_2-S(O)_2(R^1)$ 、 $-CH_2-CH(OC(O)CH_2R^1)-CH_2(OC(O)CH_2R^1)$ 、コレステリル、エノールピルベート ( $HOOC-C(=CH_2)-$ )、グリセロール；

5個または6個の炭素単糖類、二糖類またはオリゴ糖類（3個～9個の単糖類残基）；

トリグリセリド（例えば、 $\alpha-D-\beta$ -ジグリセリド）（ここで、グリセリド脂質を含む脂肪酸は、一般に、天然に生じる飽和または不飽和  $C_{6 \sim 26}$ 、 $C_{6 \sim 18}$  または  $C_{6 \sim 10}$  脂肪酸（例えば、リノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パルミトイル酸、リノレン酸などの脂肪酸）である）であって、これらは、そのトリグリセリドのグリセリル酸素を介して、本明細書における親化合物のアシルに結合している；

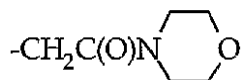
リン脂質であって、これは、そのリン脂質のホスフェートを介して、カルボキシル基に結合している；

フタリジル（これは、Claytonら、Antimicrob. Agents Chem. (1974) 5(6): 670-671の図1で示されている）；

環状カーボネート（例えば、(5- $R_d$ -2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル（Sakamotoら、Chem. Pharm. Bull. (1984) 32(6) 2241-2248）であって、ここで、 $R_d$  は、 $R_1$ 、 $R_4$  またはアリールである）；および

## 【0107】

## 【化 6 3】



本発明の化合物の水酸基は、必要に応じて、WO 94 / 2 1 6 0 4で開示された I I I 基、I V 基または V 基の 1 個で置換されているか、またはイソプロピルで置換されている。

## 【0 1 0 8】

表 A は、保護基エステル部分（これは、例えば、酸素を介して、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ または  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-)_2$  基に結合できる）の例を列挙している。いくつかのアミデートもまた示され、これらは、 $-\text{C}(\text{O})-$ または  $-\text{P}(\text{O})_2$  に直接結合される。構造 1 ~ 5、8 ~ 1 0 および 1 6、1 7、1 9 ~ 2 2 のエステルは、DMF（または他の溶媒（例えば、アセトニトリルまたは N-メチルピロリドン））中にて、遊離水酸基を有する本明細書中の化合物を、対応するハロゲン化物（塩化物または塩化アシルなど）および N, N-ジシクロヘキシル-N-モルホリンカルボキサミジン（または他の塩基（例えば、DBU、トリエチルアミン、 $\text{CsCO}_3$ 、N, N-ジメチルアニリンなど））と反応させることにより、合成される。保護すべき化合物がホスホネートであるとき、構造 5 ~ 7、1 1、1 2、2 1 および 2 3 ~ 2 6 のエステルは、そのアルコールまたはアルコキシド塩（または 1 3、1 4 および 1 5 のような化合物の場合、対応するアミン）を、モノクロロホスホネートまたはジクロロホスホネート（または他の活性化ホスホネート）と反応させることにより、合成される。

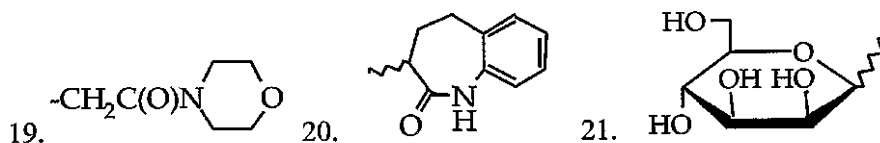
## 【0 1 0 9】

【化 6 4】

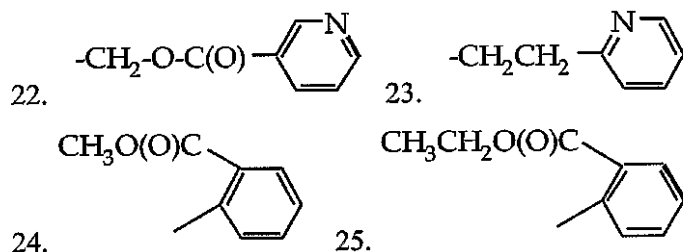
表 A

- |                                                                                |                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2^*$                  | 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$                                                                           |
| 2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$                               | 11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$                                                                                                                  |
| 3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$                             | 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$                                                                                                                      |
| 4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | 13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$                                                                   |
| 5. 3-コレステリル                                                                    | 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$                                                       |
| 6. 3-ピリジル                                                                      | 15. $-\text{NHR}_1$                                                                                                                              |
| 7. N-エチルモルホリノ                                                                  | 16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$                                                                        |
| 8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$             | 17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                                                                          |
| 9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$           | 18. $-\text{CH}_2-\text{C}\# \text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-$<br>$-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$ |

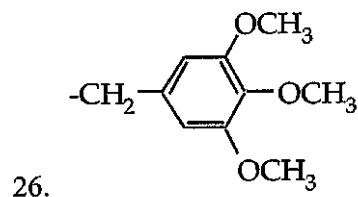
10



20



30



# —キラル中心は、(R)、(S) またはラセミ化合物である。

【0110】

本明細書中で使用するのに適当な他のエステルは、EP特許第632048号で記述されている。

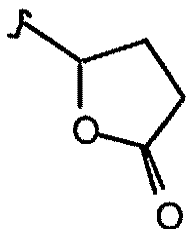
40

【0111】

保護基はまた、「二重エステル」形成プロ官能性（例えば、以下のもの）を含有する：  
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、

【0112】

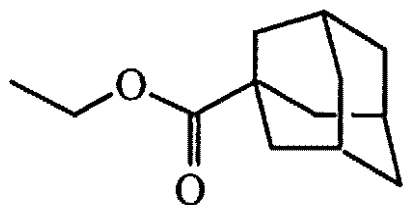
## 【化 6 5】



、 $-\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、または構造 $-\text{CH}(\text{R}^1)$ もしくは $\text{W}^5$  )  $\text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ または $-\text{CH}(\text{R}^1)$ もしくは $\text{W}^5$  )  $((\text{CO})\text{R}^{38})$ のアルキル—またはアリール—アシルオキシアルキル基（これらは、その酸性基の酸素に結合している）。ここで、 $\text{R}^{37}$  および  $\text{R}^{38}$  は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基である（米国特許第 4 9 6 8 7 8 8 号を参照）。しばしば、 $\text{R}^{37}$  および  $\text{R}^{38}$  は、嵩張った基（例えば、分枝アルキル、オルト—置換アリール、メタ—置換アリール、またはそれらの組合せ（1 個～6 個の炭素原子を有するノルマル、第二級、イソおよび第三級アルキルを含めて））である。一例には、ピバロイルメチル基がある。これらは、経口投与のためのプロドラッグによる特定の用途を有する。このような有用な保護基の例には、アルキルアシルオキシメチルエステルおよびそれらの誘導体があり、これらには、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、

## 【0 1 1 3】

## 【化 6 6】



、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$  および  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  が挙げられる。

## 【0 1 1 4】

一部の実施形態では、この保護酸性基は、その酸性基のエステルであり、そしてヒドロキシ含有官能基の残基である。他の実施形態では、この酸官能基を保護するために、アミノ化合物が使用される。適当なヒドロキシルまたはアミノ含有官能基の残基は、上記に示されるか、または WO 9 5 / 0 7 9 2 0 で見られる。アミノ酸、アミノ酸エステル、ポリペプチドまたはアリールアルコールは、特に重要な残基である。典型的なアミノ酸、ポリペプチドおよびカルボキシル—エステル化アミノ酸残基は、L 1 基または L 2 基として、WO 9 5 / 0 7 9 2 0 の 1 1 ～ 1 8 ページおよび関連したテキストで記述されている。WO 9 5 / 0 7 9 2 0 は、ホスホン酸のアミデートを明白に教示しているが、このようなアミデートは、本明細書中で示した酸基のいずれかで形成されることが分かり、そのアミノ酸残基は、WO 9 5 / 0 7 9 2 0 で示されている。

## 【0 1 1 5】

酸性官能基を保護するための典型的なエステルはまた、WO 9 5 / 0 7 9 2 0 で記述されており、再度、この ' 9 2 0 公報のホスホネートと同様に、本明細書中の酸性基を使って、同じエステルが形成できることが分かる。典型的なエステル基は、少なくとも、WO

95/07920の89～93ページ(R<sup>31</sup>またはR<sup>35</sup>)、105ページの表、および21～23ページで(Rとして)規定されている。非置換アリール、例えば、フェニルまたはアリールアルキル(例えば、ベンジル)、またはヒドロキシー、ハロー、アルコキシ、カルボキシおよび/またはアルキルエステルカルボキシ置換アリールまたはアルキルアリール(特に、フェニル、オルト-エトキシフェニルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルエステルカルボキシフェニル(サリチル酸C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキルエステル))は、特に重要である。

#### 【0116】

この保護酸性基は、特に、WO95/07920のエステルまたはアミドを使用するとき、経口投与用のプロドラッグとして、有用である。しかしながら、本発明の化合物を経口経路に効果的に投与するために、この酸性基を保護することは、必須ではない。保護基(特に、アミノ酸アミデートまたは置換および非置換アリールエステル)を有する本発明の化合物は、全身投与または経口投与するとき、インビボで加水分解開裂され得、遊離の酸を生じる。

10

#### 【0117】

その酸性ヒドロキシルの1個またはそれ以上は、保護される。もし、1個より多い酸性ヒドロキシルを保護するなら、同一または異なる保護基が使用され、例えば、それらのエステルは、同一または異なり得るか、または混合したアミデートおよびエステルが使用され得る。

20

#### 【0118】

Greene(14～118ページ)で記述された典型的なヒドロキシ保護基には、置換メチルおよびアルキルエーテル、置換ベンジルエーテル、シリルエーテル、エステル(スルホン酸エステルおよびカーボネートを含めて)が挙げられる。例えば：

- ・エーテル(メチル、*t*-ブチル、アリル)；
- ・置換メチルエーテル(メトキシメチル、メチルチオメチル、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、*p*-メトキシベンジルオキシメチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、グアイアコールメチル、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒドロプチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロプチオピラニルS, S-ジオキシド、1-[ (2-クロロ-4-メチル)フェニル ]-4-メトキシピペリジン-4-イル、1, 4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル)；
- ・置換エチルエーテル(1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、
- ・*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル)；
- ・置換ベンジルエーテル(*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-および4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンズスベリル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブromoフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4

30

40

50

’, 4”-トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、4, 4’, 4”-トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、3-（イミダゾール-1-イルメチル）ビス（4’, 4”-ジメトキシフェニル）メチル、1, 1-ビス（4-メトキシフェニル）-1’-ピレニルメチル、9-アントリル、9-（9-フェニル）キサントニル、9-（9-フェニル-10-オキソ）アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾリル S, S-ジオキシド）；

・シリルエーテル（トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルエキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、t-ブチルメトキシフェニルシリル）；

・エステル（ギ酸、ギ酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸エ、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、p-クロロフェノキシ酢酸、p-ポリ-フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソペンタン酸（レブリン酸）、4, 4-（エチレンジチオ）ペンタン酸、ピバリン酸、アダマントエート、クロトン酸、4-メトキシクロトン酸、安息香酸、安息香酸 p-フェニル、安息香酸 2, 4, 6-トリメチル（メシトエート））；

・カーボネート（メチル、9-フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2（トリメチルシリル）エチル、2-（フェニルスルホニル）エチル、2-（トリフェニルホスホニオ）エチル、イソブチル、ビニル、アリル、p-ニトロフェニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチル、メチルジジチオカーボネート）；

・開裂を助ける基（2-ヨードベンゾエート、酪酸 4-アジド、ペンタン酸 4-ニトロ-4-メチル、安息香酸 o-（ジブロモメチル）、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-（メチルチオメトキシ）エチルカーボネート、4-（メチルチオメトキシ）ブチレート、2（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート）；雑多なエステル（2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、2, 4-ビス（1, 1-ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシネート、（E）-2-メチル-2-ブテノエート（チグロエート）、o-（メトキシカルボニル）ベンゾエート、p-ポリ-ベンゾエート、α-ナフトエート、ニトレート、アルキル N, N, N’, N’-テトラメチルホスホロジアミデート、N-フェニルカルバメート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、スルフェン酸 2, 4-ジニトロフェニル）；および

・スルホネート（サルフェート、スルホン酸メチル（メシレート）、スルホン酸ベンジル、トシレート）。

#### 【0119】

典型的な 1, 2-ジオール保護基（それゆえ、一般に、2 個の OH 基が保護官能基と一緒にになる場合）は、Greene の 118～142 ページで記述されており、これらには、環状アセタールおよびケタール（メチレン、エチリデン、1-t-ブチルエチリデン、1-フェニルエチリデン、（4-メトキシフェニル）エチリデン、2, 2, 2-トリクロロエチリデン、アセトニド（イソプロピリデン）、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、ベンジリデン、p-メトキシベンジリデン、2, 4-ジメトキシベンジリデン、3, 4-ジメトキシベンジリデン、2-ニトロベンジリデン）；環状オルトエステル（メトキシメチレン、エトキシメチレン、ジメトキシメチレン、1-メトキシエチリデン、1-エトキシエチリジン、1, 2-ジメトキシエチリデン、α-メトキシベンジリデン、1-（N, N-ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α-（N, N-ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、2-オキサシクロペンチリデン）；シリル誘導体（ジ-t-ブチルシリレン基、1, 3-（1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサニリデン）およびテトラ-t-ブトキシジシロキサン-1, 3-ジイリデン）、環状カー

10

20

30

40

50

ボネート、環状ボロネート、ボロン酸エチルおよびボロン酸フェニル。

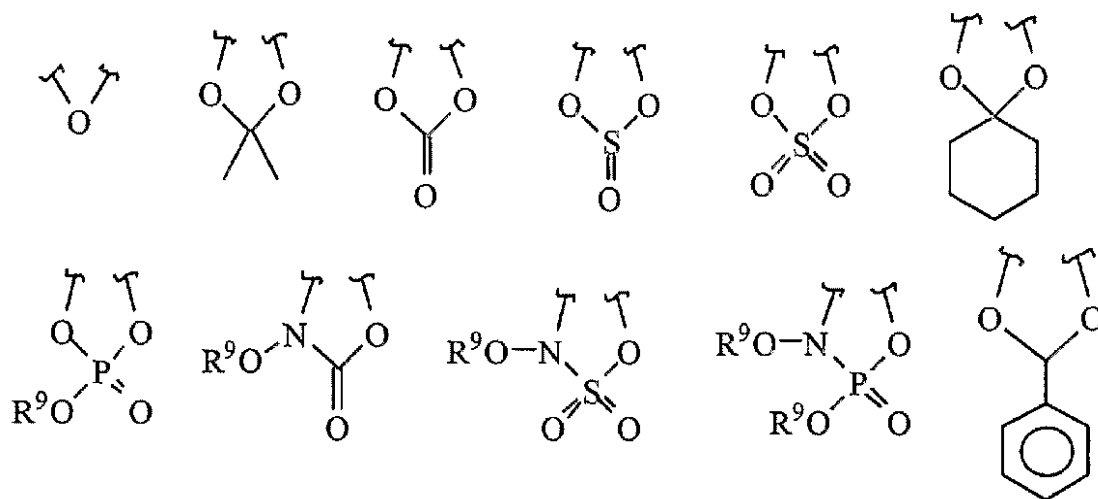
【0120】

さらに典型的には、1, 2-ジオール保護基には、表Bで示したもの、さらに典型的には、エポキシド、アセトニド、環状ケタールおよびアリールアセタールが挙げられる。

【0121】

【化67】

表B



10

20

ここで、 $R^9$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0122】

(アミノ保護基)

他のセットの保護基には、Greeneの315～385ページで記述された典型的なアミノ保護基のいずれかが挙げられる。それらには、以下が挙げられる：

・カルバメート：(メチルおよびエチル、9-フルオレニルメチル、9-(2-スルホ)フルオレニルメチル、9-(2, 7-ジブromo)フルオレニルメチル、2, 7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10, 10-テトラヒドロチオキサントール)]メチル、4-メトキシフェナシル)；

・置換エチル：(2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-フェニルエチル、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチル、1, 1-ジメチル-2-ハロエチル、1, 1-ジメチル-2, 2-ジブromoエチル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチル、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチル、1-(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチル、2-(2'-および4'-ピリジル)エチル、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチル、*t*-ブチル、1-アダマンチル、ビニル、アリル、1-イソプロピルアリル、シンナミル、4-ニトロシンナミル、8-キノリル、N-ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ブromoベンジル、*p*-クロロベンジル、2, 4-ジクロロベンジル、4-メチルスルフィニルベンジル、9-アンスリルメチル、ジフェニルメチル)；

・開裂を助ける基：(2-メチルチオエチル、2-メチルスルホニルエチル、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチル、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチル、4-メチルチオフェニル、2, 4-ジメチルチオフェニル、2-ホスホニオエチル、2-トリフェニルホスホニオイソプロピル、1, 1-ジメチル-2-シアノエチル、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジル、*p*-(ジヒドロキシボニル)ベンジル、5-ベンズイソキサゾリルメチル、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチル)；

・光分解開裂できる基：(*m*-ニトロフェニル、3, 5-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジル、フェニル(*o*-ニトロフェニル

30

40

50

- メチル) ; 尿素型誘導体 (フェノチアジニル- (10) -カルボニル、N'-p-トル  
 エンスルホニルアミノカルボニル、N'-フェニルアミノチオカルボニル) ;
- ・雑多なカルバメート : (t-アミル、S-ベンジルチオカルバメート、p-シアノベン  
 ジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、p-デ  
 シルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2, 2-ジメトキシカルボニルビニル、o-  
 (N, N-ジメチルカルボキサミド) ベンジル、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジ  
 メチルカルボキサミド) プロピル、1, 1-ジメチルプロピニル、ジ(2-ピリジル) メ  
 チル、2-フラニルメチル、2-ヨードエチル、ヨードボルニル、イソブチル、イソニコ  
 チニル、p-(p'-メトキシフェニルアゾ) ベンジル、1-メチルシクロブチル、1-  
 メチルシクロヘキシル、1-メチル-1-シクロプロピルメチル、1-メチル-1-(3  
 , 5-ジメトキシフェニル) エチル、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル) エ  
 チル、1-メチル-1-フェニルエチル、1-メチル-1-(4-ピリジル) エチル、フ  
 ェニル、p-(フェニルアゾ) ベンジル、2, 4, 6-トリ-t-ブチルフェニル、4-  
 (トリメチルアンモニウム) ベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル) ;
- ・アミド : (N-ホルミル、N-アセチル、N-クロロアセチル、N-トリクロロアセチ  
 ル、N-トリフルオロアセチル、N-フェニルアセチル、N-3-フェニルプロピオニル  
 、N-ピコリノイル、N-3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニ  
 ル、N-ベンゾイル、N-p-フェニルベンゾイル) ;
- ・開裂を助けるアミド : (N-o-ニトロフェニルアセチル、N-o-ニトロフェノキシ  
 アセチル、N-アセトアセチル、(N'-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ) アセ  
 チル、N-3-(p-ヒドロキシフェニル) プロピオニル、N-3-(o-ニトロフェニ  
 ル) プロピオニル、N-2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ) プロピオニル、N-  
 2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ) プロピオニル、N-4-クロロブチリ  
 ル、N-3-メチル-3-ニトロブチリル、N-o-ニトロシンナモイル、N-アセチル  
 メチオニン、N-o-ニトロベンゾイル、N-o-(ベンゾイルオキシメチル) ベンゾイ  
 ル、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン) ;
- ・環状イミド誘導体 : (N-フタルイミド、N-ジチアスクシノイル、N-2, 3-ジフ  
 ェニルマレオイル、N-2, 5-ジメチルピロリル、N-1, 1, 4, 4-テトラメチル  
 ジシリルアザシクロペンタン付加物、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザ  
 シクロヘキサ-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3-5-トリアザシクロ  
 ヘキサ-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドニル) ;
- ・N-アルキルおよびN-アリールアミン : (N-メチル、N-アリル、N-[2-(ト  
 リメチルシリル) エトキシ] メチル、N-3-アセトキシプロピル、N-(1-イソプロ  
 ピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)、四級アンモニウム塩、N-  
 ベンジル、N-ジ(4-メトキシフェニル) メチル、N-5-ジベンゾスベリル、N-ト  
 リフェニルメチル、N-(4-メトキシフェニル) ジフェニルメチル、N-9-フェニル  
 フルオレニル、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレン、N-フェロセニルメ  
 チル、N-2-ピコリルアミンN'-オキシド) ;
- ・イミン誘導体 : (N-1, 1-ジメチルチオメチレン、N-ベンジリデン、N-p-メ  
 トキシベンジリデン、N-ジフェニルメチレン、N-[(2-ピリジル) メチル] メチ  
 レン、N、(N', N'-ジメチルアミノメチレン、N, N'-イソプロピリデン、N-  
 p-ニトロベンジリデン、N-サリチリデン、N-5-クロロサリチリデン、N-(5-  
 クロロ-2-ヒドロキシフェニル) フェニルメチレン、N-シクロヘキシリデン) ;
- ・エナミン誘導体 : (N-(5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)) ;
- ・N-金属誘導体 (N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル  
 (ペンタカルボニルクロム-または-タングステン)] カルベニル、N-銅またはN-亜  
 鉛キレート) ;
- ・N-N誘導体 : (N-ニトロ、N-ニトロソ、N-オキシド) ;
- ・N-P誘導体 : (N-ジフェニルホスフィニル、N-ジメチルチオホスフィニル、N-

ジフェニルチオホスフィニル、N-ジアルキルホスホリル、N-ジベンジルホスホリル、N-ジフェニルホスホリル)；

・N-Si誘導体、N-S誘導体およびN-スルフェニル誘導体：(N-ベンゼンスルフェニル、N-o-ニトロベンゼンスルフェニル、N-2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル、N-ペンタクロロベンゼンスルフェニル、N-2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェニル、N-トリフェニルメチルスルフェニル、N-3-ニトロピリジンスルフェニル)；およびN-スルホニル誘導体(N-p-トルエンスルホニル、N-ベンゼンスルホニル、N-2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホニル、N-2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-ペンタメチルベンゼンスルホニル、N-2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル、N-2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホニル、N-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル、N-メタンスルホニル、N-β-トリメチルシリルエタンスルホニル、N-9-アントラセンスルホニル、N-4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホニル、N-ベンジルスルホニル、N-トリフルオロメチルスルホニル、N-フェナシルスルホニル)。

10

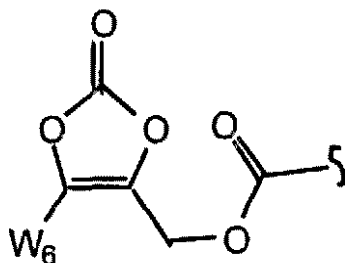
#### 【0123】

さらに典型的には、保護アミノ基には、カルバメートおよびアミド、さらにより典型的には、 $-\text{NHCO}(\text{O})\text{R}^1$  または  $-\text{N}=\text{CR}^1\text{N}(\text{R}^1)_2$  が挙げられる。アミノまたは $-\text{NH}(\text{R}^5)$ 用のプロドラッグとして有用な他の保護基には、以下がある：

20

#### 【0124】

#### 【化68】



30

例えば、Alexander、J.ら(1996) J. Med. Chem. 39:480-486を参照。

#### 【0125】

(アミノ酸およびポリペプチド保護基および結合体)

本発明の化合物のアミノ酸またはポリペプチド保護基は、構造 $\text{R}^{15}\text{NHCH}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})-$ を有し、ここで、 $\text{R}^{15}$ は、H、アミノ酸またはポリペプチド残基であるか、または $\text{R}^5$ であり、そして $\text{R}^{16}$ は、以下で定義されている。

40

#### 【0126】

$\text{R}^{16}$ は、低級アルキルまたは低級アルキル( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ )であり、これは、アミノ、カルボキシル、アミド、カルボキシルエステル、ヒドロキシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_7$ アリール、グアニジニル、イミダゾリル、インドリル、スルフヒドリル、スルホキシドおよび/またはリン酸アルキルが挙げられる。 $\text{R}^{10}$ はまた、アミノ酸αNと一緒に、プロリン残基( $\text{R}^{10} = -\text{CH}_2)_3-$ )を形成する。しかしながら、 $\text{R}^{16}$ は、一般に、天然に生じるアミノ酸(例えば、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}$

50

$\text{H}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4 - \text{NH}_2$  および  $-(\text{CH}_2)_3 - \text{NH} - \text{C}(\text{NH}_2) - \text{NH}_2$  の側鎖である。 $\text{R}^{10}$  には、また、1-グアニジノプロプ-3-イル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、イミダゾール-4-イル、インドール-3-イル、メトキシフェニルおよびエトキシフェニルが挙げられる。

#### 【0127】

保護基の別のセットには、アミノ含有化合物、特に、アミノ酸、ポリペプチド、保護基の残基、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{NH}_2$  または  $-\text{NH}(\text{R})(\text{H})$  が挙げられ、それにより、例えば、カルボン酸は、このアミンと反応し（すなわち、カップリングし）、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$  のようにアミドを形成する。ホスホン酸は、このアミンと反応し、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{NR}_2)$  のように、ホスホンアミデートを形成し得る

10

、  
一般に、アミノ酸は、構造  $\text{R}^{17}\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{16})\text{NH}-$  を有し、ここで、 $\text{R}^{17}$  は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、アミノ酸またはポリペプチド残基である。アミノ酸は、約 1000 MW 未満の程度の低分子量化合物であり、これは、少なくとも 1 個のアミノまたはイミノ基および少なくとも 1 個のカルボニル基を含有する。一般に、このアミノ酸は、自然界で見られ、すなわち、生体物質（例えば、細菌または他の微生物、植物、動物またはヒト）で検出できる。適当なアミノ酸には、典型的には、アルファアミノ酸、すなわち、単一の置換または非置換アルファ炭素原子で 1 個のカルボキシル基の炭素原子から分離された 1 個のアミノまたはイミノ窒素原子で特徴付けられる化合物である。疎水性残基（例えば、モノ-またはジ-アルキルまたはアリールアミノ酸、シクロアルキルアミノ酸など）は、特に重要である。これらの残基は、その親薬剤の分配係数を高めることにより、細胞の浸透性に寄与する。典型的には、この残基は、スルフヒドリルまたはグアニジノ置換基を含有しない。

20

#### 【0128】

天然に存在するアミノ酸残基には、植物、動物または微生物（特に、それらのタンパク質）中に自然界で見られる残基がある。ポリペプチドは、最も典型的には、実質的に、このような天然に存在するアミノ酸残基から構成される。これらのアミノ酸には、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒドロキシリシン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン、グルタミンおよびヒドロキシプロリンがある。さらに、非天然アミノ酸（例えば、バラニン、フェニルグリシンおよびホモアルギニン）もまた、含まれる。一般に遭遇する遺伝子コード化されていないアミノ酸もまた、本発明で使用され得る。本発明で使用するアミノ酸の全ては、D-またはL-光学異性体のいずれかであり得る。それに加えて、他のペプチドミメティックもまた、本発明で有用である。一般的な概説については、Spatola, A. F., Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, B. Weinstein 編、Marcel Dekker, New York, p. 267 (1983) を参照。

30

#### 【0129】

保護基は、単一のアミノ酸残基またはポリペプチドであるとき、必要に応じて、本発明の化合物における置換基  $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$  または  $\text{A}^3$  の  $\text{R}^3$  にて置換されている。これらの結合体は、そのアミノ酸（または、例えば、ポリペプチドのC-末端アミノ酸）のカルボキシル基の間でアミド結合を形成することにより、生成される。同様に、結合体は、 $\text{R}^3$  とアミノ酸またはポリペプチドのアミノ基との間で、形成される。一般に、親分子にある任意の部位の 1 個だけが、本明細書中で記述しているように、アミノ酸でアミド化されるが、1 個より多い許容部位でアミノ酸を導入することは、本発明の範囲内である。通常、 $\text{R}^3$  のカルボキシル基は、アミノ酸でアミド化される。一般に、このアミノ酸の  $\alpha$ -アミノ基または  $\alpha$ -カルボキシル基またはポリペプチドの末端アミノ基またはカルボキシル基は、この親官能基に結合され、すなわち、このアミノ酸側鎖のカルボキシル基またはアミノ基

40

50

は、一般に、この親化合物とアミド結合を形成するのには使用されない（しかし、これらの基は、以下でさらに記述するように、これらの結合体の合成中に保護される必要があり得る）。

#### 【0130】

アミノ酸またはポリペプチドのカルボキシ含有側鎖に関して、このカルボキシル基は、必要に応じて、例えば、 $R^1$  により遮断されるか、 $R^5$  とエステル化されるか、またはアミド化されることが分かる。同様に、アミノ側鎖  $R^{1-6}$  は、必要に応じて、 $R^1$  で遮断されるか、または  $R^5$  で置換される。

#### 【0131】

側鎖アミノ基またはカルボキシル基とのこのようなエステル結合またはアミド結合は、その親分子とのエステルまたはアミドのように、必要に応じて、酸性（ $pH < 3$ ）条件下または塩基性（ $pH > 10$ ）条件下にて、インビボまたはインビトロで、加水分解可能である。あるいは、それらは、ヒトの胃腸管で実質的に安定であるが、血液または細胞内環境において、酵素的に加水分解される。これらのエステルまたはアミノ酸またはポリペプチドアミドはまた、遊離のアミノ基またはカルボキシル基を含有する親分子を調製するための中間体として、有用である。この親化合物の遊離酸または遊離塩基は、例えば、通常の加水分解手順により、本発明のエステルまたはアミノ酸またはポリペプチド結合体から容易に形成される。

10

#### 【0132】

アミノ酸残基が1個またはそれ以上のキラル中心を含有するとき、任意のそのD、L、メソ、スレオまたはエリスロ（適当なとき）ラセミ化合物、スケールメート化合物またはそれらの混合物が使用され得る。一般に、もし、これらの中間体が、（それらのアミドを有機酸または遊離アミンの化学中間体として使用する場合のように）、非酵素的に加水分解されるなら、D異性体が有用である。他方、L異性体は、非酵素加水分解および酵素加水分解の両方を受け易く、胃腸管でアミノ酸またはジペプチジル輸送系によりさらに効率的に輸送されるので、より多目的に使える。

20

#### 【0133】

その残基が  $R^x$  または  $R^y$  で表わされる適当なアミノ酸の例には、以下が挙げられる：グリシン；

アミノポリカルボン酸（例えば、アスパラギン酸、 $\beta$ -ヒドロキシアスパラギン酸、グルタミン酸、 $\beta$ -ヒドロキシグルタミン酸、 $\beta$ -メチルアスパラギン酸、 $\beta$ -メチルグルタミン酸、 $\beta$ ,  $\beta$ -ジメチルアスパラギン酸、 $\gamma$ -ヒドロキシグルタミン酸、 $\beta$ ,  $\gamma$ -ジヒドロキシグルタミン酸、 $\beta$ -フェニルグルタミン酸、 $\gamma$ -メチレングルタミン酸、3-アミノアジピン酸、2-アミノピメリン酸、2-アミノスベリン酸および2-アミノセバシン酸；

30

アミノ酸アミド（例えば、グルタミンおよびアスパラギン）；

ポリアミノモノカルボン酸または多塩基性モノカルボン酸（例えば、アルギニン、リジン、 $\beta$ -アミノアラニン、 $\gamma$ -アミノブチリン、オルニチン、シトルリン、ホモアルギニン、ホモシトルリン、ヒドロキシリジン、アロヒドロキシリジンおよびジアミノ酪酸；

40

他の塩基性アミノ酸残基（例えば、ヒスチジン）；

ジアミノジカルボン酸（例えば、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノコハク酸、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノグルタル酸、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノアジピン酸、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノピメリン酸、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノ- $\beta$ -ヒドロキシピメリン酸、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノスベリン酸、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノアゼライン酸および $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノセバシン酸；

イミノ酸（例えば、プロリン、ヒドロキシプロリン、アロヒドロキシプロリン、 $\gamma$ -メチルプロリン、ピペコリン酸、5-ヒドロキシピペコリン酸およびアゼチジン-2-カルボン酸）；

モノアルキルまたはジアルキル（典型的には、 $C_1 \sim C_8$  分枝またはノルマル）アミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、アリルグリシン、ブチリン、ノルバリン

50

、ノルロイシン、ヘプチリン、 $\alpha$ -メチルセリン、 $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -メチル- $\gamma$ -ヒドロキシ吉草酸、 $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -メチル- $\delta$ -ヒドロキシ吉草酸、 $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -メチル- $\varepsilon$ -ヒドロキシカプロン酸、イソバリン、 $\alpha$ -メチルグルタミン酸、 $\alpha$ -アミノイソ酪酸、 $\alpha$ -アミノジエチル酢酸、 $\alpha$ -アミノジイソプロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノジ- $n$ -プロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノジイソブチル酢酸、 $\alpha$ -アミノジ- $n$ -ブチル酢酸、 $\alpha$ -アミノエチルイソプロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノ- $n$ -プロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノイソアミル酢酸、 $\alpha$ -メチルアスパラギン酸、 $\alpha$ -メチルグルタミン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、イソロイシン、アロイソロイシン、第三級ロイシン、 $\beta$ -メチルトリプトファンおよび $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -エチル- $\beta$ -フェニルプロピオン酸)；

$\beta$ -フェニルセリニル；

10

脂肪族 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酸(例えば、セリン、 $\beta$ -ヒドロキシロイシン、 $\beta$ -ヒドロキシノルロイシン、 $\beta$ -ヒドロキシノルバリンおよび $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシシステアリン酸)；

$\alpha$ -アミノ、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酸、 $\gamma$ -ヒドロキシ酸または $\varepsilon$ -ヒドロキシ酸(例えば、ホモセリン、 $\delta$ -ヒドロキシノルバリン、 $\gamma$ -ヒドロキシノルバリンおよび $\varepsilon$ -ヒドロキシノルロイシン残基)；カナビンおよびカナリン； $\gamma$ -ヒドロキシオルニチン；

2-ヘキソサミン酸(例えば、D-グルコサミン酸またはD-ガラクトサミン酸)；

$\alpha$ -アミノ- $\beta$ -チオール(例えば、ペニシラミン、 $\beta$ -チオノルバリンまたは $\beta$ -チオブチリン)；

20

他の硫黄含有アミノ酸残基(システイン；ホモシスチン、 $\beta$ -フェニルメチオニン、メチオニン、S-アリル-L-システインスルホキシド、2-チオールヒスチジン、シスタチオニン、およびシステインまたはホモシステインのチオールエーテル)；

フェニルアラニン、トリプトファンおよび環置換 $\alpha$ -アミノ酸(例えば、フェニルアミノ酸またはシクロヘキシルアミノ酸、 $\alpha$ -アミノフェニル酢酸、 $\alpha$ -アミノシクロヘキシル酢酸および $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -シクロヘキシルプロピオン酸)；フェニルアラニン類似物および誘導体(これは、アリール、低級アルキル、ヒドロキシ、グアニジノ、オキシアルキルエーテル、ニトロ、硫黄またはハロ-置換フェニルを含有する)(例えば、チロシン、メチルチロシンおよび $o$ -クロロフェニルアラニン、 $p$ -クロロフェニルアラニン、3, 4-ジクロロフェニルアラニン、 $o$ -メチルフェニルアラニン、 $m$ -メチルフェニルアラニンまたは $p$ -メチルフェニルアラニン、2, 4, 6-トリメチルフェニルアラニン、2-エトキシ-5-ニトロフェニルアラニン、2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニルアラニンおよび $p$ -ニトロフェニルアラニン)；フリルアラニン、チエニルアラニン、ピリジルアラニン、ピリミジニルアラニン、プリニルアラニンまたはナフチルアラニン；およびトリプトファン類似物および誘導体(キヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニン、2-ヒドロキシトリプトファンおよび4-カルボキシトリプトファンを含めて)；

30

$\alpha$ -アミノ置換アミノ酸(サルコシン(N-メチルグリシン)、N-ベンジルグリシン、N-メチルアラニン、N-ベンジルアラニン、N-メチルフェニルアラニン、N-ベンジルフェニルアラニン、N-メチルバリンおよびN-ベンジルバリンを含めて)；および

40

$\alpha$ -ヒドロキシアミノ酸および置換 $\alpha$ -ヒドロキシアミノ酸(セリン、スレオニン、アロスレオニン、ホスホセリンおよびホスホスレオニンを含めて)。

#### 【0134】

ポリペプチドは、アミノ酸の重合体であり、ここで、1個のアミノ酸モノマーのカルボキシル基は、アミド結合により、次のアミノ酸モノマーのアミノまたはイミノ基に結合している。ポリペプチドには、ジペプチド、低分子量ポリペプチド(約1500~5000

MW)およびタンパク質が挙げられる。タンパク質は、必要に応じて、3個、5個、10個、50個、75個、100個またはそれ以上の残基を含有し、そして適当には、ヒト、動物、植物または微生物のタンパク質と実質的に配列が相同的である。それらには、酵素(例えば、過酸化水素分解酵素)だけでなく、免疫原(例えば、KLH)、または免疫

50

応答を高めることが望まれるものに対する任意の種類の抗体またはタンパク質が挙げられる。このポリペプチドの性質および素性は、広く変わり得る。

【0135】

ポリペプチドアミデートは、そのポリペプチド（もし、それを投与する動物において、免疫原ではないなら）または本発明の化合物の残部にある抗原決定基のいずれかに対して、抗体を高める際に、免疫原として有用である。

【0136】

親非ペプチジル化合物へ結合可能な抗体が、例えば、親化合物の診断または製造において、混合物から親化合物を分離するために使用される。親化合物とポリペプチドとの結合体は、一般に、密接に相同する動物においてそのポリペプチドよりも免疫原性であり、従って、そのポリペプチドに対する抗体の産生を促進するために、そのポリペプチドをより免疫原性にする。従って、そのポリペプチドまたはタンパク質は、抗体を産生するために代表的に使用される動物（例えば、ウサギ、マウス、ウマ、またはラット）において、免疫原性である必要はあり得ないが、最終生成物結合体は、このような動物の少なくとも1種において、免疫原性であるべきである。このポリペプチドは、必要に応じて、酸性ヘテロ原子に近接する第1の残基と第2の残基との間のペプチド結合に、ペプチド溶解酵素切断部位を含む。そのような切断部位は、酵素認識構造（例えば、ペプチド溶解酵素により認識される残基の特定の配列）によって隣接される。

【0137】

本発明のポリペプチド結合体を切断するためのペプチド溶解酵素は、周知であり、特に、カルボキシペプチダーゼが挙げられる。C末端残基を除去することによりポリペプチドを消化するカルボキシペプチダーゼは、特定のC末端配列について多くの場合特異的である。そのような酵素およびその基質要件は、一般的に周知である。例えば、ジペプチド（所定の残基対および遊離カルボキシ末端を有する）が、その $\alpha$ -アミノ基を介して、本明細書中の化合物のリン原子または炭素原子に共有結合される。W<sub>1</sub>がホスホネートである実施形態において、このペプチドが適切なペプチド溶解酵素によって切断されて、近位のアミノ酸残基のカルボキシルを脱離して、そのホスホノアミデート結合が自己触媒切断されると予想される。

【0138】

適切なジペプチジル基（その1文字コードにより示される）は、AA、AR、AN、AD、AC、AE、AQ、AG、AH、AI、AL、AK、AM、AF、AP、AS、AT、AW、AY、AV、RA、RR、RN、RD、RC、RE、RQ、RG、RH、RI、RL、RK、RM、RF、RP、RS、RT、RW、RY、RV、NA、NR、NN、ND、NC、NE、NQ、NG、NH、NI、NL、NK、NM、NF、NP、NS、NT、NW、NY、NV、DA、DR、DN、DD、DC、DE、DQ、DG、DH、DI、DL、DK、DM、DF、DP、DS、DT、DW、DY、DV、CA、CR、CN、CD、CC、CE、CQ、CG、CH、CI、CL、CK、CM、CF、CP、CS、CT、CW、CY、CV、EA、ER、EN、ED、EC、EE、EQ、EG、EH、EI、EL、EK、EM、EF、EP、ES、ET、EW、EY、EV、QA、QR、QN、QD、QC、QE、QQ、QG、QH、QI、QL、QK、QM、QF、QP、QS、QT、QW、QY、QV、GA、GR、GN、GD、GC、GE、GQ、GG、GH、GI、GL、GK、GM、GF、GP、GS、GT、GW、GY、GV、HA、HR、HN、HD、HC、HE、HQ、HG、HH、HI、HL、HK、HM、HF、HP、HS、HT、HW、HY、HV、IA、IR、IN、ID、IC、IE、IQ、IG、IH、II、IL、IK、IM、IF、IP、IS、IT、IW、IY、IV、LA、LR、LN、LD、LC、LE、LQ、LG、LH、LI、LL、LK、LM、LF、LP、LS、LT、LW、LY、LV、KA、KR、KN、KD、KC、KE、KQ、KG、KH、KI、KL、KK、KM、KF、KP、KS、KT、KW、KY、KV、MA、MR、MN、MD、MC、ME、MQ、MG、MH、MI、ML、MK、MM、MF、MP、MS、MT、MW、MY、MV、FA、FR、FN、FD、FC、FE、FQ、FG、FH、FI、

10

20

30

40

50

FL、FK、FM、FF、FP、FS、FT、FW、FY、FV、PA、PR、PN、PD、PC、PE、PQ、PG、PH、PI、PL、PK、PM、PF、PP、PS、PT、PW、PY、PV、SA、SR、SN、SD、SC、SE、SQ、SG、SH、SI、SL、SK、SM、SF、SP、SS、ST、SW、SY、SV、TA、TR、TN、TD、TC、TE、TQ、TG、TH、TI、TL、TK、TM、TF、TP、TS、TT、TW、TY、TV、WA、WR、WN、WD、WC、WE、WQ、WG、WH、WI、WL、WK、WM、WF、WP、WS、WT、WW、WY、WV、YA、YR、YN、YD、YC、YE、YQ、YG、YH、YI、YL、YK、YM、YF、YP、YS、YT、YW、YY、YV、VA、VR、VN、VD、VC、VE、VQ、VG、VH、VI、VL、VK、VM、VF、VP、VS、VT、VW、VYおよびVVである。

10

**【0139】**

トリペプチド残基もまた、保護基として有用である。ホスホネートが保護されるべきである場合、配列 $-X^4 - \text{pro} - X^5 -$  ( $X^4$  は、任意のアミノ酸残基であり、 $X^5$  は、アミノ酸残基、プロリンのカルボキシルエステル、または水素である) が、管腔のカルボキシペプチダーゼによって切断されて、遊離カルボキシルを有する $X^4$  を生じ、この遊離カルボキシルを有する $X^4$  は、次いで、そのホスホノアミデート結合を自己触媒切断すると予期される。 $X^5$  のカルボキシ基は、必要に応じて、ベンジルを用いてエステル化される。

**【0140】**

ジペプチド種またはトリペプチド種は、既知の輸送特性、および／または腸粘膜細胞型または他の細胞型への輸送に影響し得るペプチダーゼに対する感受性に基づいて、選択され得る。 $\alpha$ -アミノ基を欠くジペプチドおよびトリペプチドは、腸粘膜細胞の刷子縁膜において見出されるペプチド輸送体の輸送基質である (Bai, J. P. F., (1992) Pharm Res. 9: 969~978)。従って、輸送コンピテントペプチドは、そのアミデート化合物のバイオアベイラビリティを増強するために使用され得る。D型の1つ以上のアミノ酸を有するジペプチドまたはトリペプチドもまた、ペプチド輸送と適合し、そして本発明のアミデート化合物で利用できる。D型のアミノ酸は、刷子縁に共通するプロテアーゼ (例えば、アミノペプチダーゼN) による加水分解に対するジペプチドまたはトリペプチドの感受性を減少するために、使用され得る。さらに、ジペプチドまたはトリペプチドは、あるいは、腸の管腔において見出されるプロテアーゼによる加水分解に対するその相対的抵抗性に基づいて、選択される。例えば、aspおよび／またはgluを欠くトリペプチドもしくはポリペプチドは、アミノペプチダーゼAについての質の悪い (poor) 基質であり、疎水性アミノ酸 (leu、tyr、phe、val、trp) のN末端側のアミノ酸残基を欠くジペプチドまたはトリペプチドは、エンドペプチダーゼについての質の悪い基質であり、遊離カルボキシル末端の最後から2番目のpro残基を欠くペプチドは、カルボキシペプチダーゼPについての質の悪い基質である。同様の考慮事項がまた、細胞質ゾルペプチダーゼ、腎臓ペプチダーゼ、肝臓ペプチダーゼ、血清ペプチダーゼ、または他のペプチダーゼによる加水分解に対して、比較的抵抗性または比較的感受性のいずれかであるペプチドの選択に適用され得る。そのような乏しくしか切断されないポリペプチドのアミデートは、免疫原であるか、または免疫原を調製するためのタンパク質への結合のために有用である。

20

30

40

**【0141】**

(本発明の特定の実施形態)

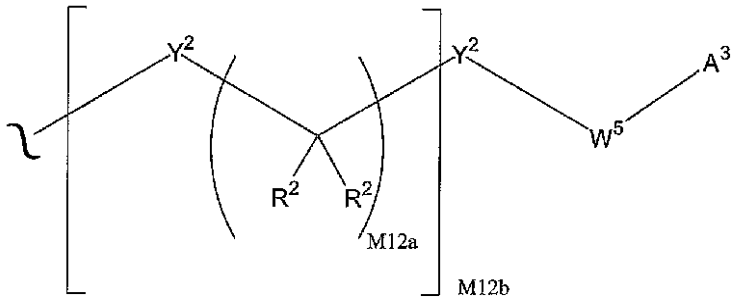
遊離基、置換、および範囲について記載される特定の値、ならびに本明細書中で記載される特定の実施形態は、例示のみの目的であり；これらは、他の規定された値、または規定された範囲内の他の値を除外しない。

**【0142】**

本発明の1つの特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

**【0143】**

【化 6 9】



10

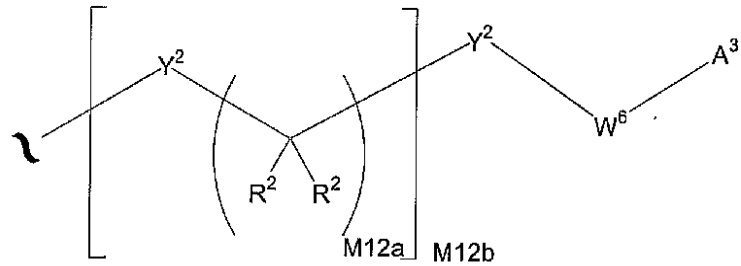
である。

【0 1 4 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0 1 4 5】

【化 7 0】



20

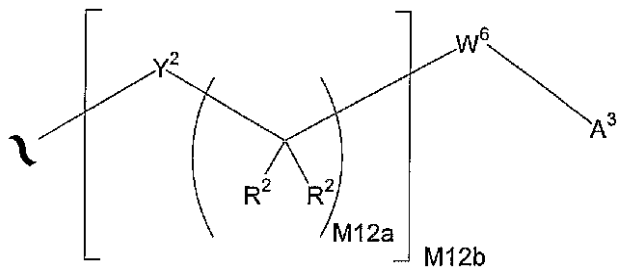
である。

【0 1 4 6】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0 1 4 7】

【化 7 1】



30

である。

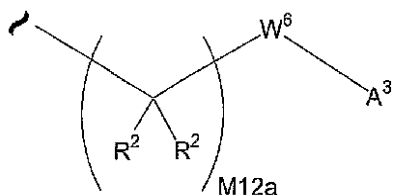
【0 1 4 8】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0 1 4 9】

40

【化 7 2】



である。

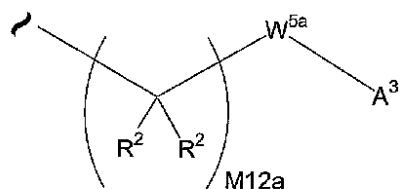
10

【0 1 5 0】

本発明の別の特定の実施形態において、A<sup>1</sup> は、次式：

【0 1 5 1】

【化 7 3】



20

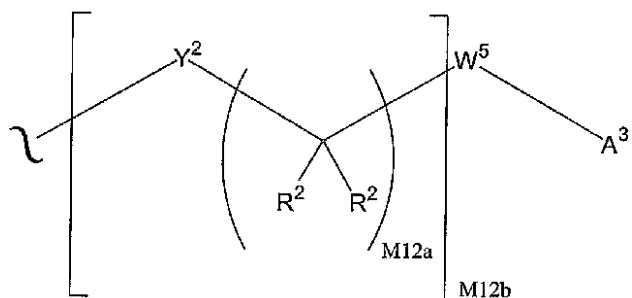
であり、W<sup>5 a</sup> は炭素環または複素環であり、ここでW<sup>5 a</sup> は、独立して0または1個のR<sup>2</sup> 基で置換される。M 1 2 a についての特定の値は、1である。

【0 1 5 2】

本発明の別の特定の実施形態において、A<sup>1</sup> は、次式：

【0 1 5 3】

【化 7 4】



30

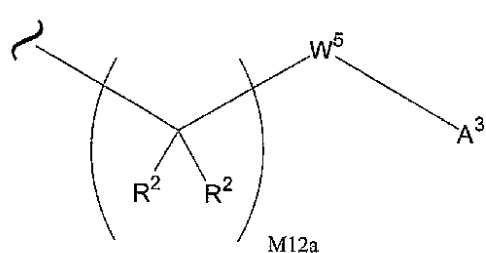
である。

【0 1 5 4】

本発明の別の特定の実施形態において、A<sup>1</sup> は、次式：

【0 1 5 5】

【化 7 5】



40

50

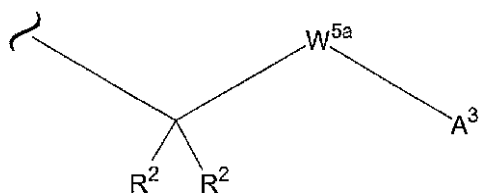
である。

【0156】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0157】

【化76】



10

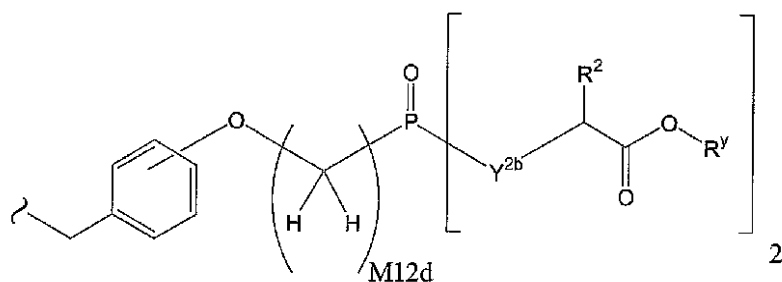
であり、 $W^{5a}$  は、0 または 1 個の  $R^2$  基で独立して置換される炭素環である。

【0158】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0159】

【化77】



20

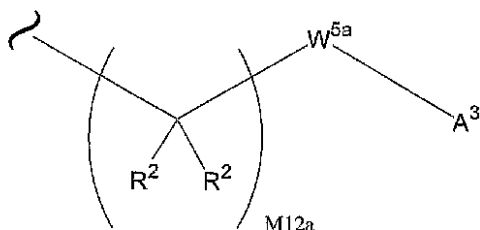
であり、 $Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^2)$  であり；M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

【0160】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0161】

【化78】



40

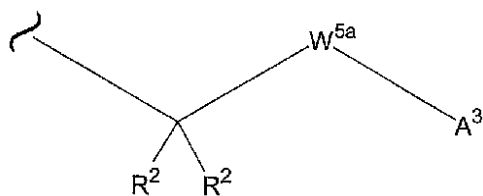
であり、 $W^{5a}$  は、0 または 1 個の  $R^2$  基で独立して置換される炭素環である。

【0162】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0163】

【化 7 9】



であり、 $W^{5a}$  は炭素環または複素環であり、ここで  $W^{5a}$  は、独立して 0 または 1 個の  $R^2$  基で置換される。

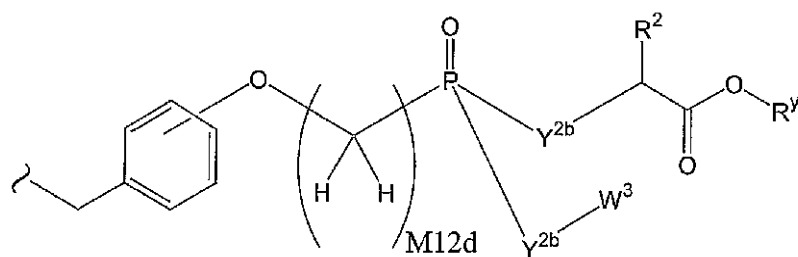
10

【0 1 6 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^1$  は、次式：

【0 1 6 5】

【化 8 0】



20

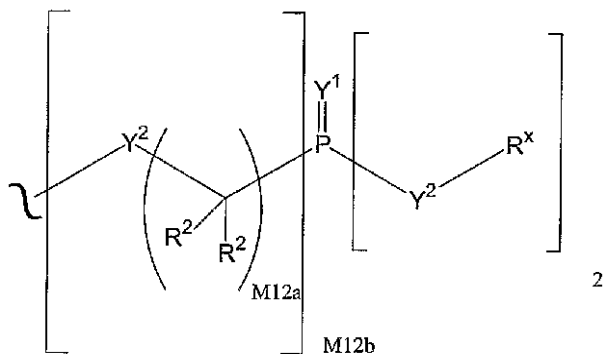
であり、 $Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^2)$  であり；M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

【0 1 6 6】

本発明の 1 つの特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 6 7】

【化 8 1】



30

である。

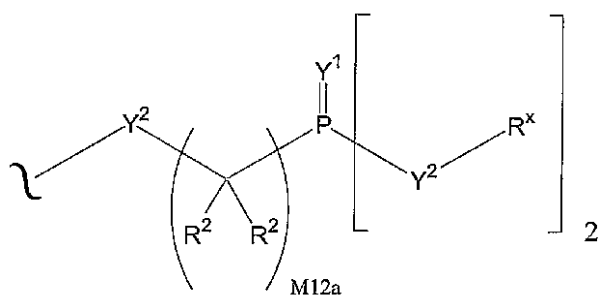
40

【0 1 6 8】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 6 9】

【化 8 2】



10

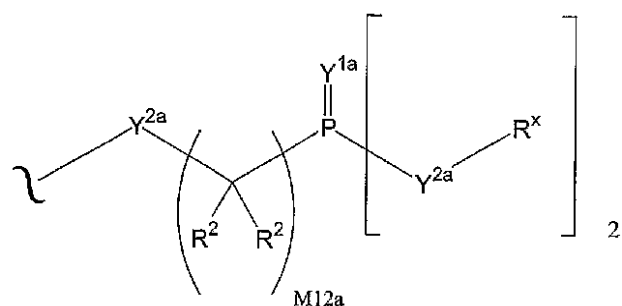
である。

【0 1 7 0】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 7 1】

【化 8 3】



20

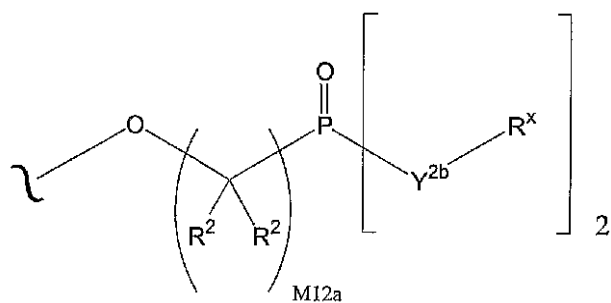
であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2a}$  は、O、 $N(R^X)$ 、またはSである。

【0 1 7 2】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 7 3】

【化 8 4】



30

であり、 $Y^{2b}$  は、O、または $N(R^X)$ である。

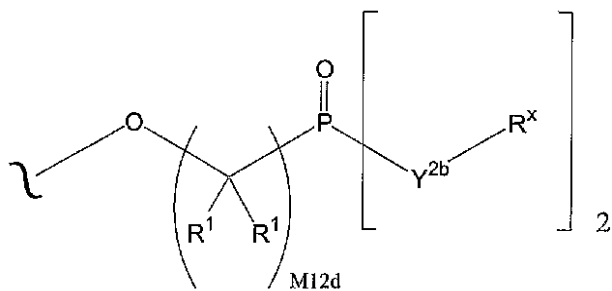
40

【0 1 7 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 7 5】

【化 8 5】



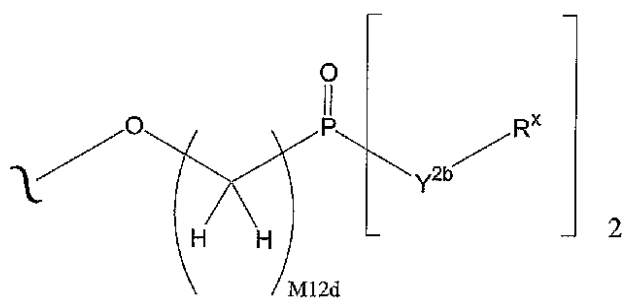
であり、 $Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^X)$  であり；そして M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

【0176】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0177】

【化 8 6】



20

であり、 $Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^X)$  であり；そして M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

【0178】

本発明の別の特定の実施形態において、M12d は 1 である。

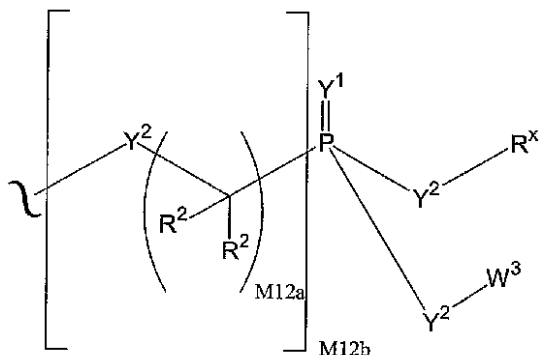
【0179】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

30

【0180】

【化 8 7】



40

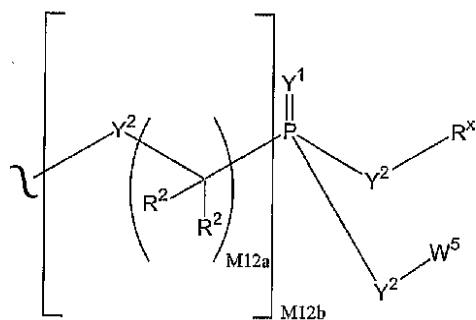
である。

【0181】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0182】

【化 8 8】



10

である。

【0 1 8 3】

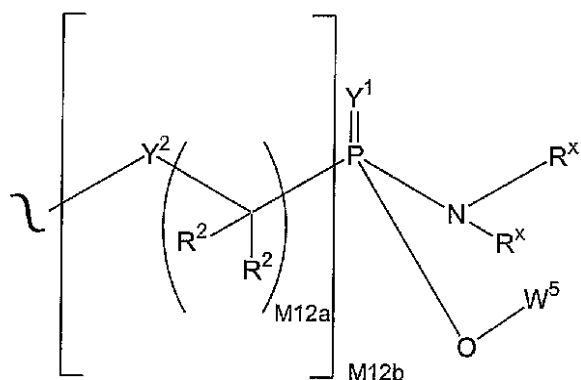
本発明の別の特定の実施形態において、 $W^5$  は炭素環である。

【0 1 8 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 8 5】

【化 8 9】



20

である。

30

【0 1 8 6】

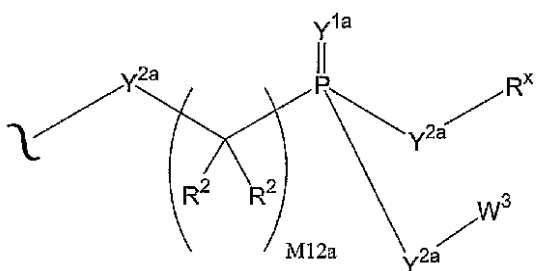
本発明の別の特定の実施形態において、 $W^5$  はフェニルである。

【0 1 8 7】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 8 8】

【化 9 0】



40

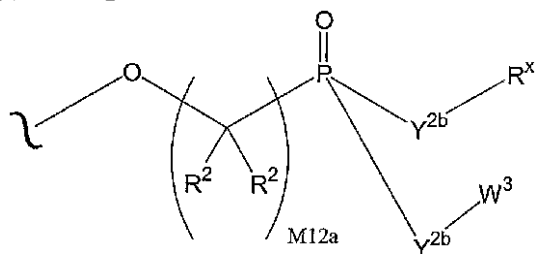
であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2a}$  は、O、 $N(R^x)$ 、またはSである。

【0 1 8 9】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 1 9 0】

【化 9 1】



であり、 $Y^{2b}$  は、O または  $N(R^x)$  である。

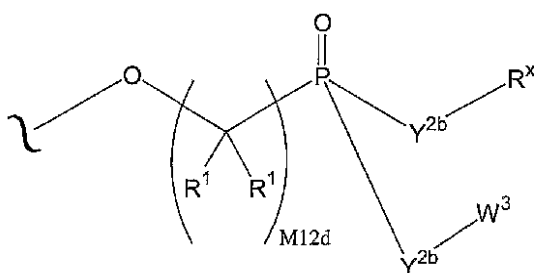
10

【0191】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0192】

【化 9 2】



20

であり、 $Y^{2b}$  は、O、または  $N(R^x)$  であり；そして M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

【0193】

本発明の別の特定の実施形態において、 $R^1$  は H である。

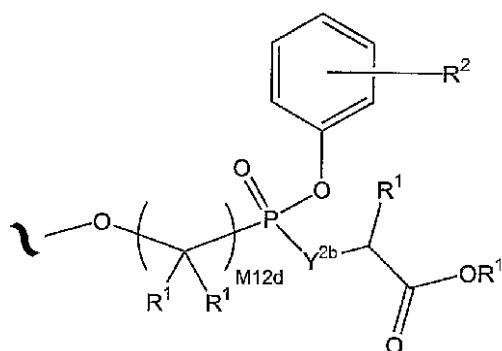
【0194】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0195】

【化 9 3】

30



40

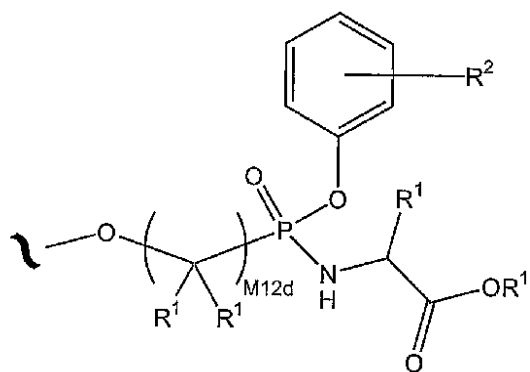
であり、フェニル炭素環は、0、1、2、または 3 個の  $R^2$  基で置換される。

【0196】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0197】

【化 9 4】



10

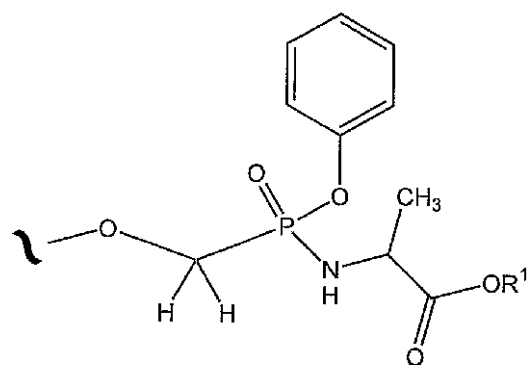
である。

【0198】

本発明の別の特定の実施形態において、A<sup>3</sup>は、次式：

【0199】

【化 9 5】



20

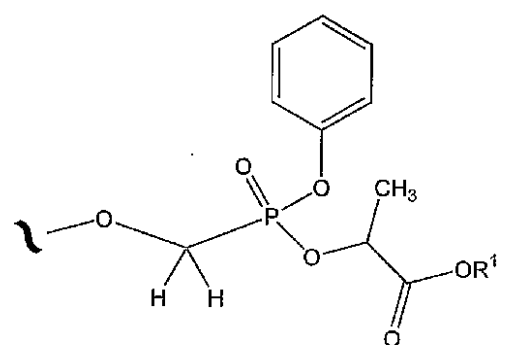
である。

【0200】

本発明の別の特定の実施形態において、A<sup>3</sup>は、次式：

【0201】

【化 9 6】



40

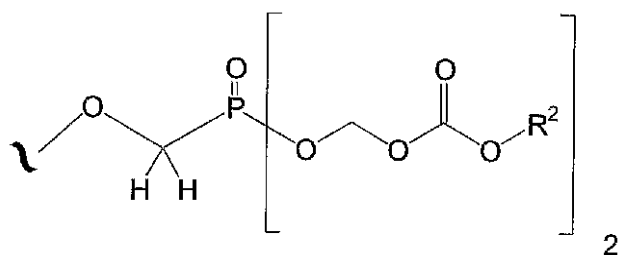
である。

【0202】

本発明の別の特定の実施形態において、A<sup>3</sup>は、次式：

【0203】

【化 9 7】



10

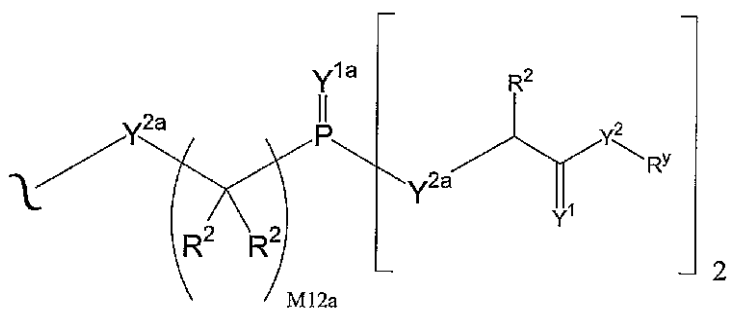
である。

【0 2 0 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 0 5】

【化 9 8】



20

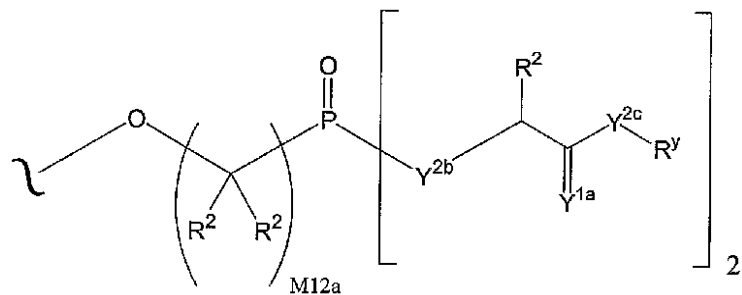
であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2a}$  は、O、 $N(R^2)$ 、またはSである。

【0 2 0 6】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 0 7】

【化 9 9】



30

であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2b}$  は、Oまたは $N(R^2)$ であり；そして $Y^{2c}$  は、O、 $N(R^y)$ またはSである。

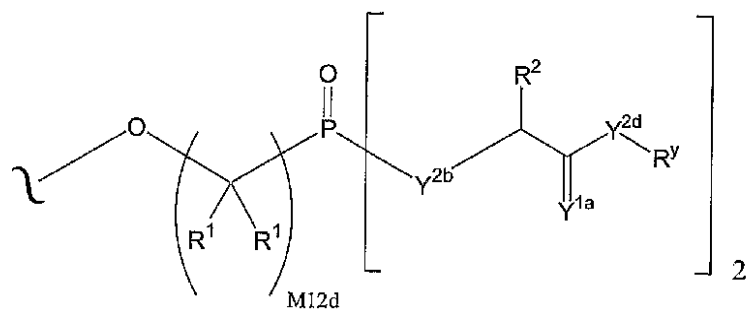
40

【0 2 0 8】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 0 9】

【化 1 0 0】



10

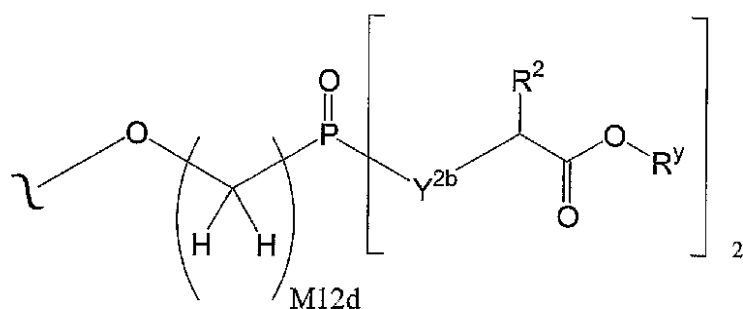
であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり； $Y^{2b}$  は、O、またはN ( $R^2$ ) であり； $Y^{2d}$  は、OまたはN ( $R^y$ ) であり；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 2 1 0】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 1 1】

【化 1 0 1】



20

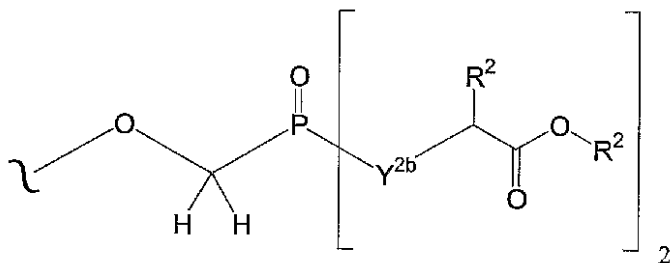
であり、 $Y^{2b}$  は、O、またはN ( $R^2$ ) であり；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 2 1 2】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 1 3】

【化 1 0 2】



40

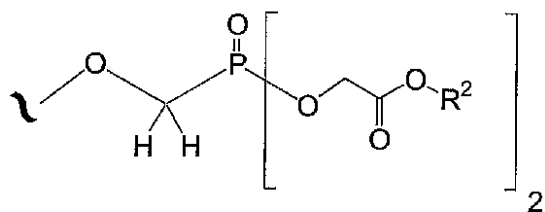
であり、 $Y^{2b}$  は、O、またはN ( $R^2$ ) である。

【0 2 1 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 1 5】

【化103】



である。

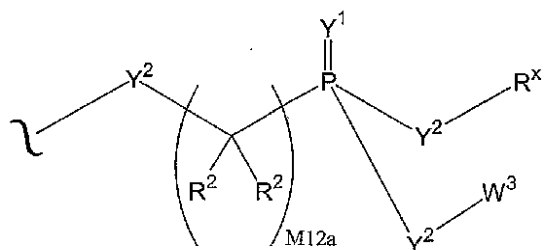
【0216】

10

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0217】

【化104】



20

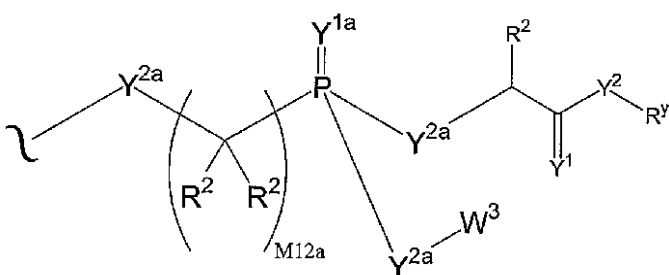
である。

【0218】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0219】

【化105】



30

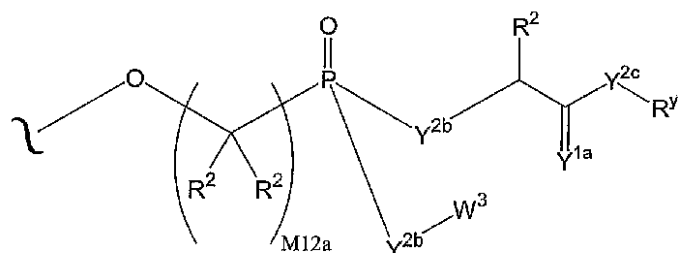
であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2a}$  は、O、N( $R^2$ )、またはSである。

【0220】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0221】

【化106】



40

であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり；そして $Y^{2b}$  は、OまたはN( $R^2$ )であり；そして $Y^{2c}$  は、O、N( $R^y$ )またはSである。

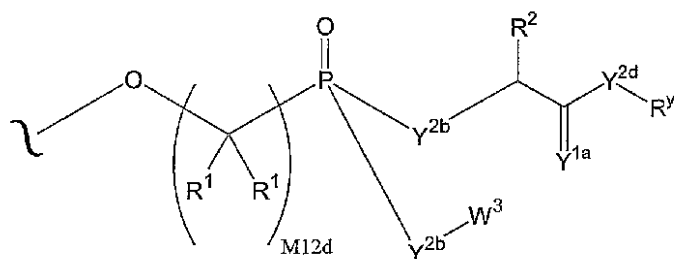
50

【0222】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0223】

【化107】



10

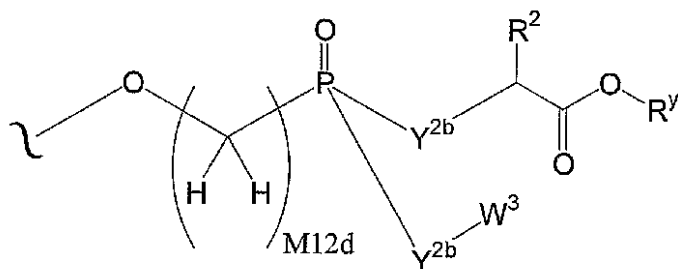
であり、 $Y^{1a}$  は、O、またはSであり； $Y^{2b}$  は、O、またはN( $R^2$ )であり； $Y^{2d}$  は、OまたはN( $R^y$ )であり；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0224】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0225】

【化108】



20

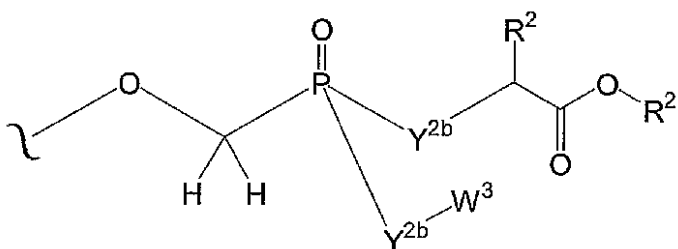
であり、 $Y^{2b}$  は、O、またはN( $R^2$ )であり；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0226】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0227】

【化109】



30

であり、 $Y^{2b}$  は、O、またはN( $R^2$ )である。

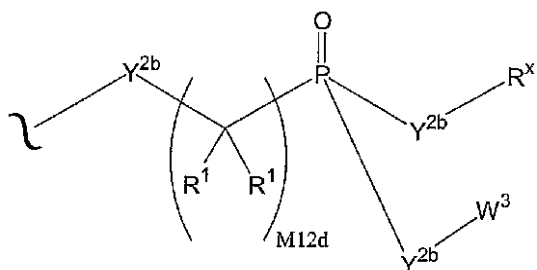
【0228】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0229】

40

【化 1 1 0】



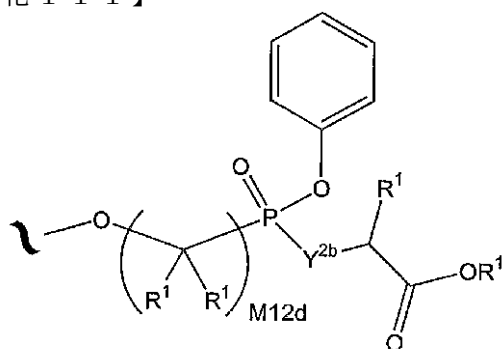
であり、 $Y^{2b}$  は、O、またはN ( $R^x$ ) であり；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 2 3 0】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 3 1】

【化 1 1 1】



20

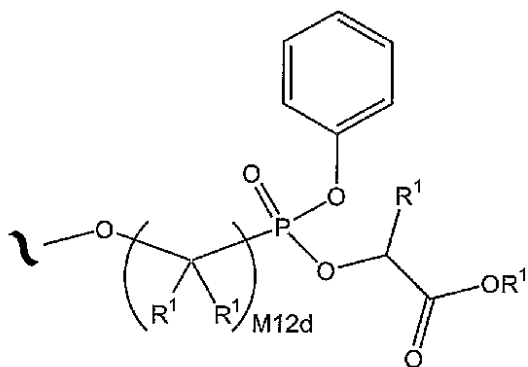
であり、フェニル炭素環は、0、1、2、または3個の $R^2$ 基で置換される。

【0 2 3 2】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 3 3】

【化 1 1 2】



30

であり、フェニル炭素環は、0、1、2、または3個の $R^2$ 基で置換される。

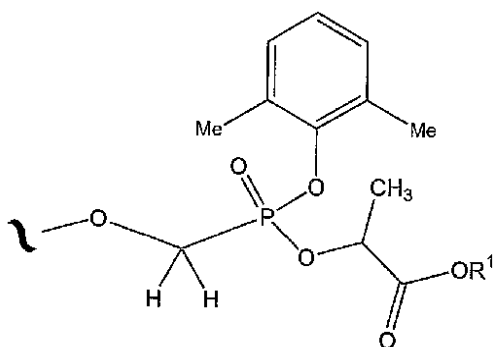
【0 2 3 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 3 5】

40

【化 1 1 3】



10

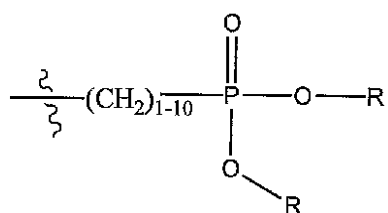
である。

【0 2 3 6】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^3$  は、次式：

【0 2 3 7】

【化 1 1 4】



20

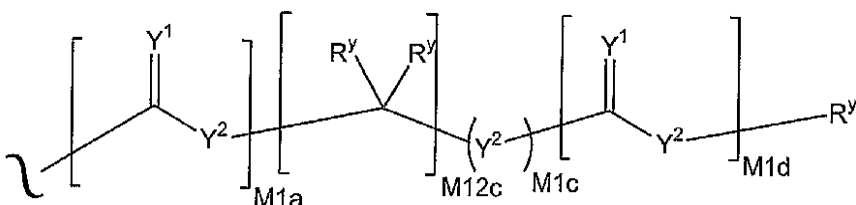
であり、各々の R は、独立して ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルである。

【0 2 3 8】

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、独立して H、 $R^1$ 、 $W^3$ 、保護基、または式

【0 2 3 9】

【化 1 1 5】



30

であり、

ここで：

 $R^y$  は、独立して H、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり； $R^1$  は、独立して H または 1 ～ 18 個の炭素原子からなるアルキルであり；

$R^2$  は、独立して H、 $R^1$ 、 $R^3$  または  $R^4$  であって、ここで、各々の  $R^4$  は、独立して、0 ～ 3 個の  $R^3$  基で置換されるか、または炭素原子において一緒になり、2 個の  $R^2$  基は、3 ～ 8 個の炭素からなる環を形成し、そしてこの環は、0 ～ 3 個の  $R^3$  基で置換される。

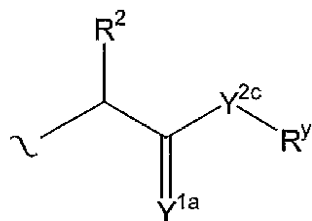
40

【0 2 4 0】

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、次式：

【0 2 4 1】

【化 1 1 6】



であり、ここで  $Y^{1a}$  は、O、または S であり；そして  $Y^{2c}$  は、O、N ( $R^y$ ) または S である。

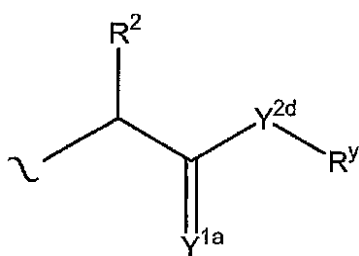
10

【0 2 4 2】

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、次式：

【0 2 4 3】

【化 1 1 7】



20

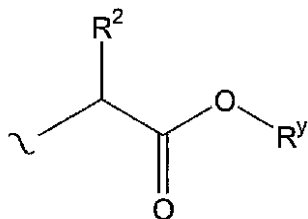
であり、 $Y^{1a}$  は、O、または S であり；そして  $Y^{2d}$  は、O、または N ( $R^y$ ) である。

【0 2 4 4】

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、次式：

【0 2 4 5】

【化 1 1 8】



30

である。

【0 2 4 6】

本発明の特定の実施形態において、 $R^y$  は、水素、または 1 ～ 10 個の炭素原子からなるアルキルである。

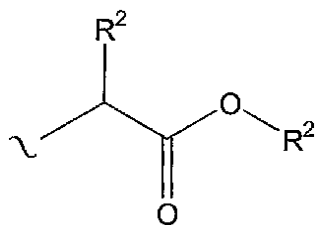
40

【0 2 4 7】

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、次式：

【0 2 4 8】

【化 1 1 9】



である。

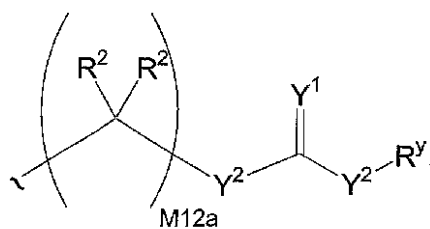
【0 2 4 9】

10

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、次式：

【0 2 5 0】

【化 1 2 0】



20

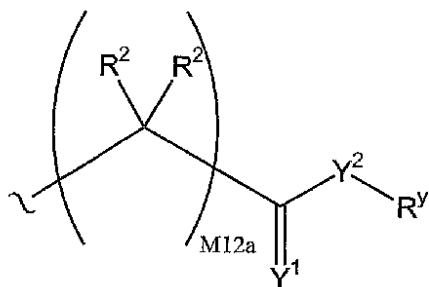
である。

【0 2 5 1】

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、次式：

【0 2 5 2】

【化 1 2 1】



30

である。

【0 2 5 3】

本発明の特定の実施形態において、 $Y^1$  は、O、またはSである。

【0 2 5 4】

本発明の特定の実施形態において、 $Y^2$  は、O、N ( $R^y$ ) またはSである。

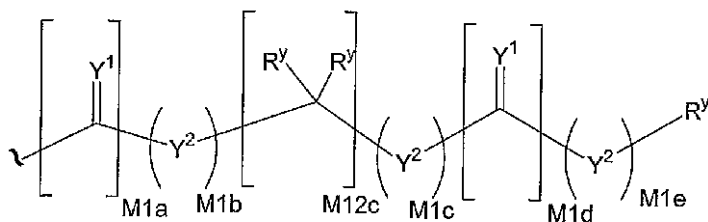
40

【0 2 5 5】

本発明の特定の実施形態において、 $R^x$  は、次式：

【0 2 5 6】

## 【化 1 2 2】



であり、ここで：

m 1 a、m 1 b、m 1 c、m 1 d および m 1 e は、独立して 0 または 1 であり；

10

m 1 2 c は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

R<sup>y</sup> は、独立して H、W<sup>3</sup>、R<sup>2</sup>、または保護基であるが；

ただし：

m 1 a、m 1 2 c および m 1 d が 0 である場合、m 1 b、m 1 c、および m 1 e は、0 であり；

m 1 a および m 1 2 c が 0 であり、かつ m 1 d が 0 でない場合、m 1 b および m 1 c は 0 であり；

m 1 a および m 1 d が 0 であり、かつ m 1 2 c が 0 でない場合、m 1 b および m 1 c および m 1 e の少なくとも 1 つは、0 であり；

m 1 a が 0 であり、かつ m 1 2 c および m 1 d が 0 でない場合、m 1 b は 0 であり；

20

m 1 2 c および m 1 d が 0 であり、かつ m 1 a が 0 でない場合、m 1 b、m 1 c、および m 1 e の少なくとも 2 つは、0 であり；

m 1 2 c が 0 であり、m 1 a および m 1 d が 0 でない場合、m 1 b および m 1 c の少なくとも 1 つは 0 ではなく；そして

m 1 d が 0 であり、かつ m 1 a および m 1 2 c が 0 でない場合、m 1 c および m 1 e の少なくとも 1 つは 0 である。

## 【0 2 5 7】

本発明の化合物では、W<sup>5</sup> 炭素環および W<sup>5</sup> 複素環は、別個に、0 個～3 個の R<sup>2</sup> 基で置換され得る。W<sup>5</sup> は、飽和環、不飽和環または芳香環であり得、これは、単環式または二環式の炭素環または複素環を含む。W<sup>5</sup> は、3 個～10 個の環原子（例えば、3 個～7 個の環原子）を有し得る。これらの W<sup>5</sup> 環は、3 個の環原子を含有するとき、飽和であり、4 個の環原子を含有するとき、飽和またはモノ不飽和であり、5 個の環原子を含有するとき、飽和、モノ不飽和またはジ不飽和であり、そして 6 個の環原子を含有するとき、飽和、モノ不飽和、ジ不飽和または芳香族である。

30

## 【0 2 5 8】

W<sup>5</sup> 複素環は、3 個～7 個の環員（2 個～6 個の炭素原子および 1 個～3 個のヘテロ原子（これは、N、O、P および S から選択される））を有する単環または 7 個～10 個の環員（4 個～9 個の炭素原子および 1 個～3 個のヘテロ原子（これは、N、O、P および S から選択される））を有する二環であり得る。W<sup>5</sup> 複素環単環は、3 個～6 個の環原子（2 個～5 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N、O、P および S から選択される））を有し得る；または 5 個または 6 個の環原子（3 個～5 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N および S から選択される））を有し得る。W<sup>5</sup> 複素環二環は、7 個～10 個の環原子（6 個～9 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N、O および S から選択される））を有する（これらは、ビシクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6] または [6, 6] 系として、配列される）；または 9 個～10 個の環原子（8 個～9 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N および S から選択される））を有する（これらは、ビシクロ [5, 6] または [6, 6] 系として、配列される）。この W<sup>5</sup> 複素環は、安定な共有結合により、炭素、窒素、硫黄または他の原子を介して、Y<sup>2</sup> に結合され得る。

40

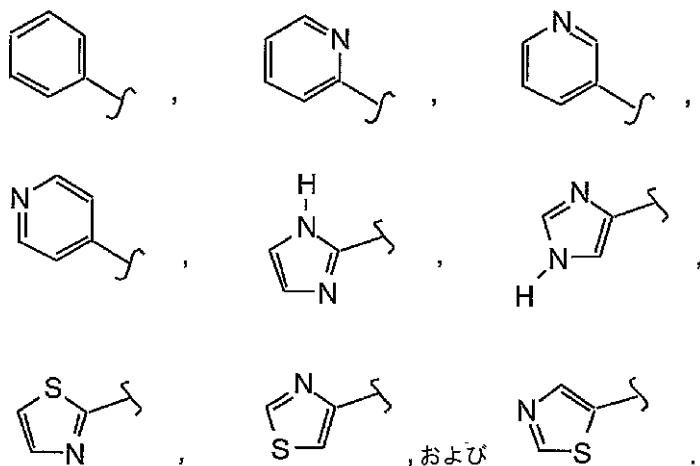
## 【0 2 5 9】

50

W<sup>5</sup> 複素環には、例えば、ピリジル、ジヒドロピリジル異性体、ピペリジン、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、s-トリアジニル、オキサゾリル、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、フラニル、チオフラニル、チエニルおよびピロリルが挙げられる。W<sup>5</sup> には、また、例えば、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0260】

【化123】



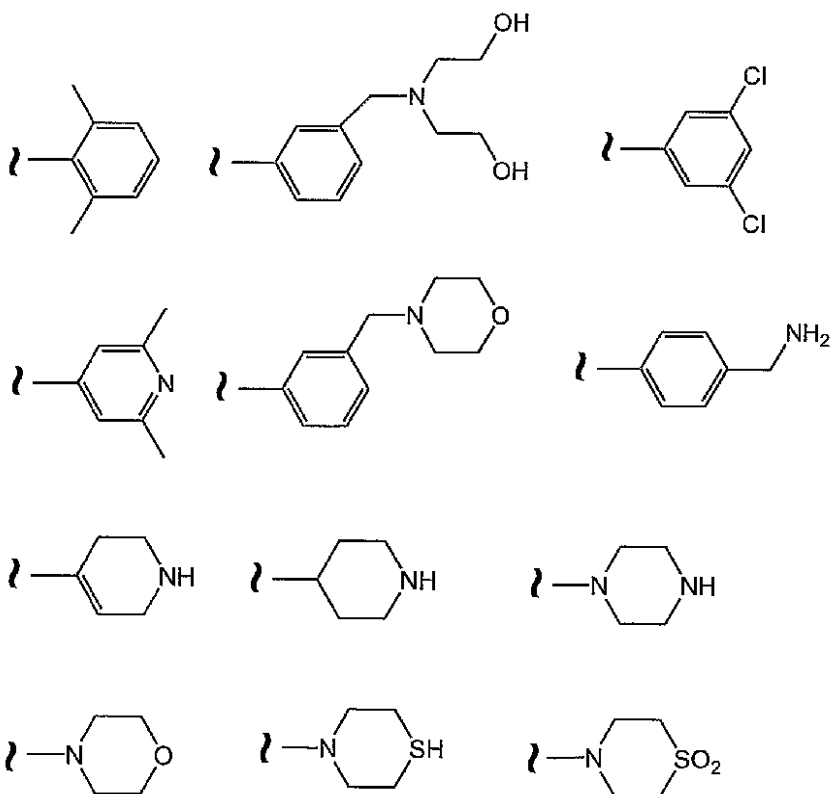
10

20

W<sup>5</sup> 炭素環および複素環は、別個に、0個～3個のR<sup>2</sup>基（上で定義した通りのもの）で置換され得る。例えば、置換W<sup>5</sup>炭素環には、以下が挙げられる：

【0261】

【化124】



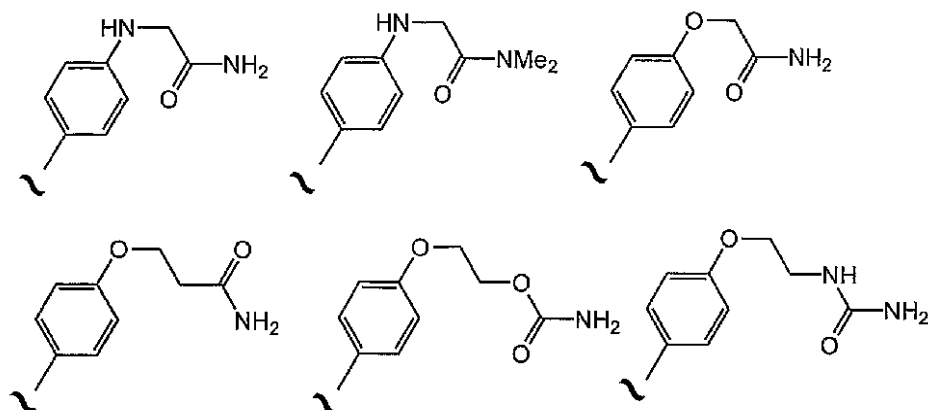
30

40

置換フェニル炭素環の例には、以下が挙げられる：

【0262】

## 【化 1 2 5】



10

## (連結基およびリンカー)

本発明は、直接（例えば、共有結合を介して）または連結基（すなわち、リンカー）を介してのいずれかで、1個またはそれ以上のホスホネート基に連結されたキナーゼ阻害化合物を含有する結合体を提供する。このリンカーの性質は、このホスホネート含有化合物が治療薬として機能する性能をこのリンカーは妨害しないという条件で、重要ではない。このホスホネートまたはリンカーは、この化合物の水素または任意の部分を除くしてホスホネートまたはリンカーの結合のための開いた原子価を提供することにより、その化合物上の任意の合成が実行可能な位置で、この化合物（例えば、100～103の化合物）に連結できる。

20

## 【0263】

本発明の1実施形態では、この連結基またはリンカー（これは、「L」と表わすことができる）は、本明細書中で記述した $A^0$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ または $W^3$ 基の全部または一部を含むことができる。

## 【0264】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、約20ダルトン～約400ダルトンの分子量を有する。

## 【0265】

30

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、約5オングストローム～約300オングストロームの長さを有する。

## 【0266】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、DRUGと $P(=Y^1)$ 残基とを、約5オングストローム～約200オングストローム（両端を含む）の長さだけ分離する。

## 【0267】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、二価の分枝または非分枝の飽和または不飽和炭化水素鎖であり、その炭化水素鎖は、2個～25個の炭素原子を有し、ここで、その炭素原子の1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）は、必要に応じて、(—O—)で置き換えられ、ここで、その鎖は、必要に応じて、炭素上にて、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）の置換基で置換されており、その置換基は、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルキル、( $C_1 \sim C_6$ )アルカノイル、( $C_1 \sim C_6$ )アルカノイルオキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシカルボニル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリールおよびヘテロアリールオキシから選択される。

40

## 【0268】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、式 $W-A$ であり、ここで、Aは、( $C_1 \sim C_{24}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_{24}$ )アルケニル、( $C_2 \sim C_{24}$ )アル

50

キニル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) アリールまたはそれらの組合せであり、ここで、Wは、-N(R)C(=O)-、-C(=O)N(R)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R)-、-C(=O)-または直接結合である；ここで、各Rは、別個に、Hまたは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである。

【0269】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、ペプチドから形成された二価ラジカルである。

【0270】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、アミノ酸から形成された二価ラジカルである。

10

【0271】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ-L-アスパラギン酸、ポリ-L-ヒスチジン、ポリ-L-オルニチン、ポリ-L-セリン、ポリ-L-スレオニン、ポリ-L-チロシン、ポリ-L-ロイシン、ポリ-L-リジン-L-フェニルアラニン、ポリ-L-リジンまたはポリ-L-リジン-L-チロシンから形成された二価ラジカルである。

【0272】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、式W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり、ここで、nは、約1と約10との間である；そしてWは、-N(R)C(=O)-、-C(=O)N(R)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-N(R)-または直接結合である；ここで、各Rは、別個に、Hまたは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである。

20

【0273】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、メチレン、エチレンまたはプロピレンである。

【0274】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、そのリンカーの炭素原子を介して、前記ホスホネート基に結合される。

【0275】

30

(細胞内標的化)

本発明の化合物のホスホネート基は、それらが望ましい作用部位（すなわち、細胞内部）に到達した後に、インビボで段階的に切断し得る。細胞内部の一作用機構は、負に荷電した「固定(locked-in)」中間体を提供するための（例えば、エステラーゼによる）最初の切断を包含し得る。従って、本発明の化合物における末端エステル群の切断は、負に荷電した「固定」中間体を放出する不安定な中間体を提供する。

【0276】

細胞内部を通過した後、このホスホネートまたはプロドラッグ化合物の細胞内酵素切断または改変は、「捕捉」機構による切断された化合物または改変された化合物の細胞内蓄積を生じ得る。その後、切断された化合物または改変された化合物は、その化合物がホスホネートプロドラッグとして侵入する速度と比較してその細胞からその切断された化合物または改変された化合物が抜け得る速度を減少させる、電荷、極性の有意な変化、または他の物理的特性の適切な変化によって、その細胞中に「固定」され得る。治療効果が達成される他の機構もまた、作動可能であり得る。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物を含む酵素活性化機構が可能な酵素としては、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、およ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。

40

【0277】

前述のことから、本発明に従って、多くの異なる薬剤が誘導体化できることが明らかである。多数のこのような薬剤は、本明細書中で具体的に言及されている。しかしながら、

50

本発明に従って誘導体化するための薬剤の系統およびそれらの特定のメンバーの論述は網羅的であるとは解釈されず、単に例示であると解釈されることが理解できるはずである。

【0278】

(キナーゼ阻害性化合物)

本発明の化合物には、キナーゼ阻害活性を有するものが挙げられる。本発明の化合物は、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）のホスホネート基（これらは、プロドラッグ部分であり得る）を備えている。

【0279】

「キナーゼ阻害性化合物」との用語は、少なくとも1種のキナーゼの活性を阻害する化合物を包含する。特に、これらの化合物には、CP-690、550、AP23464、A-420983およびロスコビチン（roscovitine）が挙げられる。 10

【0280】

典型的には、本発明の化合物は、約400amu～約10,000amuの分子量を有する；本発明の特定の実施形態では、化合物は、約5000amu未満の分子量を有する；本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約2500amu未満の分子量を有する；本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約1000amu未満の分子量を有する；本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約800amu未満の分子量を有する；本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約600amu未満の分子量を有する；そして本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約600amu未満の分子量および約400amuより高い分子量を有する。 20

【0281】

本発明の化合物はまた、典型的には、約5未満のlogD（極性）を有する。1実施形態では、本発明は、約4未満のlogDを有する化合物を提供する；他の実施形態では、本発明は、約3未満のlogDを有する化合物を提供する；他の実施形態では、本発明は、約-5より高いlogDを有する化合物を提供する；他の実施形態では、本発明は、約-3より高いlogDを有する化合物を提供する；そして他の実施形態では、本発明は、約0より高く約3未満のlogDを有する化合物を提供する。

【0282】

本発明の化合物内の選択した置換基は、再帰的な程度まで存在している。この文脈において、「再帰置換基」とは、ある置換基が自然に他の場合を列挙し得ることを意味する。 30  
このような置換基は再帰的な性質があるために、理論的には、任意の所定の実施形態において、多数が存在し得る。例えば、 $R^x$  は、 $R^y$  置換基を含有する。 $R^y$  は、 $R^2$  であり得、これは、順に、 $R^3$  であり得る。もし、 $R^3$  が  $R^{3c}$  であるように選択されるなら、 $R^x$  の第二の場合が選択できる。医化学の当業者は、このような置換基の全数が目的化合物の所望の特性により合理的に制限されることを理解する。このような特性には、限定ではなく例として、物理的特性（例えば、分子量、溶解度またはlogP）、適用特性（例えば、目的の標的に対する活性）および実用特性（例えば、合成し易さ）が挙げられる。

【0283】

限定ではなく例として、特定の実施形態では、 $W^3$ 、 $R^y$  および  $R^3$  は、全て、再帰置換基である。典型的には、これらの各々は、別個に、所定の実施形態において、20回、 40  
19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、6回、5回、4回、3回、2回、1回または0回存在し得る。さらに典型的には、これらの各々は、別個に、所定の実施形態において、12回またはそれより少ない回数で存在し得る。さらに典型的には、所定の実施形態において、 $W^3$  は、0回～8回存在し、 $R^y$  は、0回～6回存在し、 $R^3$  は、0回～10回存在する。よりさらに典型的には、所定の実施形態において、 $W^3$  は、0回～6回存在し、 $R^y$  は、0回～4回存在し、 $R^3$  は、0回～8回存在する。

【0284】

再帰置換基は、本発明の意図した局面である。医化学の当業者は、このような置換基の多能性を理解している。本発明の実施形態において再帰置換基が存在している程度まで、 50

その全数は、上で示したようにして、決定される。

【0285】

本明細書中で記述した化合物を1個より多い同じ指定基（例えば、「R<sup>1</sup>」または「R<sup>6a</sup>」）で置換するときはいつでも、それらの基は、同一または異なり得る、すなわち、各基は、別個に選択されることが分かる。波線は、隣接している基、部分または原子への共有結合の部位を示す。

【0286】

本発明の1実施形態では、この化合物は、単離され精製された状態である。一般に、「単離され精製された」との用語は、その化合物が実質的に生体物質（例えば、血液、組織、細胞など）を含まないことを意味する。本発明の特定の1実施形態では、この用語は、本発明の化合物または結合体が生体物質を少なくとも約50重量%含まないことを意味する；他の特定の1実施形態では、この用語は、本発明の化合物または結合体が生体物質を少なくとも約75重量%含まないことを意味する；他の特定の1実施形態では、この用語は、本発明の化合物または結合体が生体物質を少なくとも約90重量%含まないことを意味する；他の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または結合体が生体物質を少なくとも約98重量%含まないことを意味する；他の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または結合体が生体物質を少なくとも約99重量%含まないことを意味する。他の特定の1実施形態では、本発明は、合成的に調製された（例えば、エキソピボ）本発明の化合物または結合体を提供する。

10

【0287】

本発明の1実施形態では、上記化合物は、抗炎症性化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、抗感染性ではない；他の実施形態では、上記化合物は、免疫媒介性状態に対して活性な化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、代謝性疾患に対して活性な化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、抗ウイルス剤ではない；別の実施形態では、上記化合物は、ヌクレオシドではない；他の実施形態では、上記化合物は、IMP DHインヒビターではない；他の実施形態では、上記化合物は、代謝拮抗物質ではない；他の実施形態では、上記化合物は、PNPインヒビターではない；他の実施形態では、上記化合物は、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、Bcr-Ablキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Flt3チロシンキナーゼ、MAP Er kキナーゼ、JAK3キナーゼ、VEGFレセプターキナーゼ、PDGFレセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼC、インスリンレセプターチロシンキナーゼ、またはEGFレセプターチロシンキナーゼを阻害する；他の実施形態では、上記化合物は、ゲフィチニブ（Gefitinib）、イマチニブ（Imatinib）、エルロチニブ（Erlotinib）、バタラニブ（Vatalanib）、アルボシディブ（Alvocicridib）、CEP-701、GLEEVEC、ミドスタウリン（Midostaurin）、MLN-518、PD-184352、ドラマピモド（Dramapimod）、BAY-43-9006またはCP-690,550ではない；他の実施形態では、上記化合物は、式1～4のいずれか1つの置換化合物ではない。

20

30

【0288】

1つの実施形態において、本発明は、1つ以上のホスホネート基に連結されたキナーゼ阻害化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、ここで、キナーゼ阻害化合物は、ゲフィチニブ、イマチニブ、バタラニブ（Vatalanib）、アルボシニブ（Alvocicridib）、CEP-701、GLEEVEC、ミドスタウリン、MLN-518、PD-184352、ドラマピモド、BAY-43-9006およびCP-690,550が挙げられる。

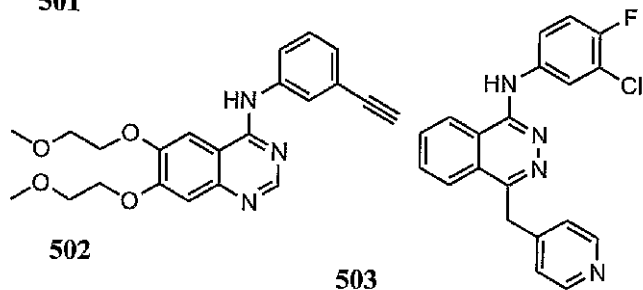
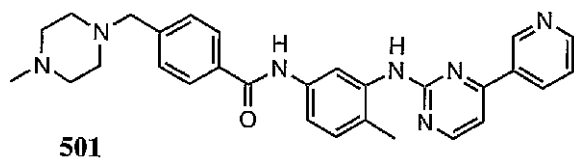
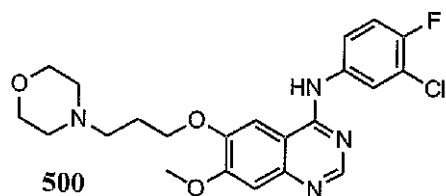
40

【0289】

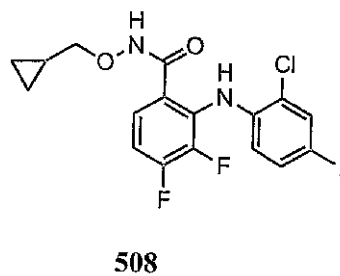
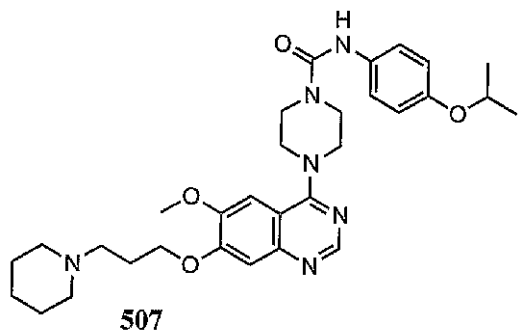
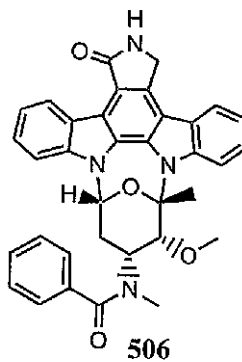
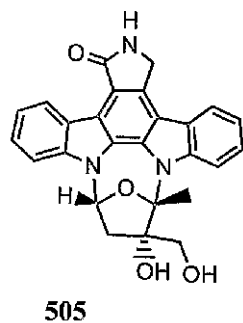
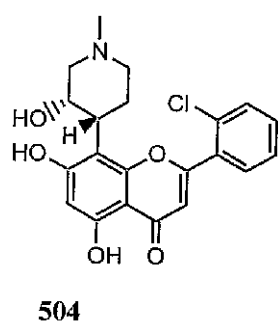
別の実施形態において、本発明は、式500～式511：

【0290】

【化 1 2 6】

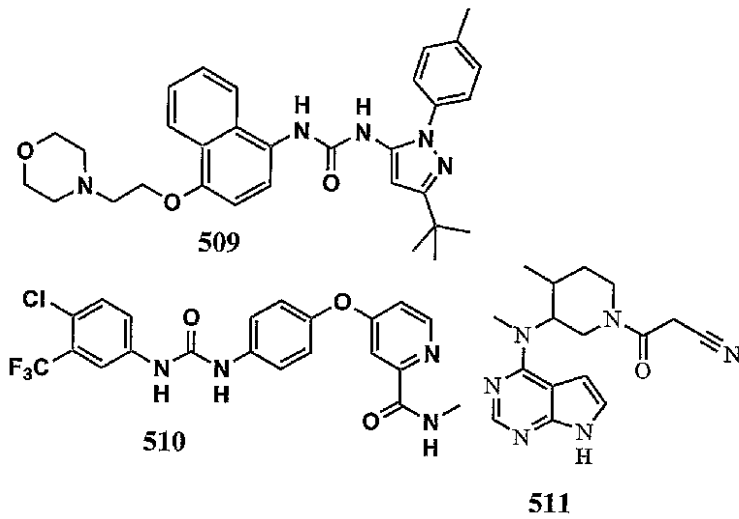


503



【 0 2 9 1】

【化 1 2 7】



10

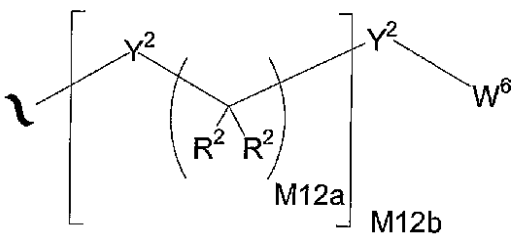
のいずれか 1 つの化合物を提供し、この化合物は、1 つ以上の基  $A^0$  で置換され、  
ここで：

$A^0$  は、 $A^1$ 、 $A^2$  または  $W^3$  であるが、ただし、結合体は、少なくとも 1 つの  $A^1$  を 20  
含み；

$A^1$  は：

【0 2 9 2】

【化 1 2 8】



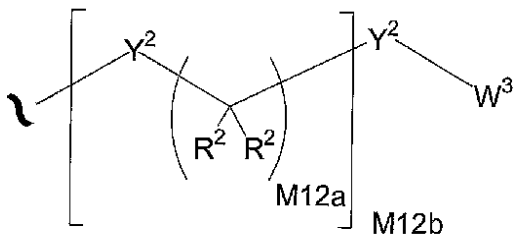
30

であり；

$A^2$  は：

【0 2 9 3】

【化 1 2 9】



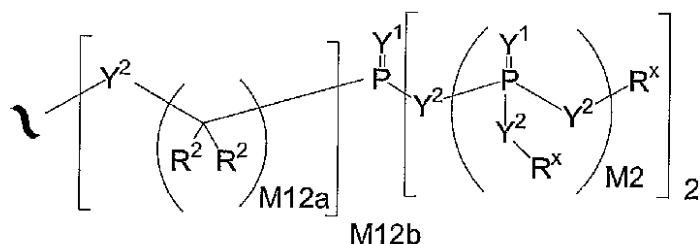
40

であり；

$A^3$  は：

【0 2 9 4】

【化 1 3 0】



であり；

10

$Y^1$  は、独立してO、S、N ( $R^X$ )、N (O) ( $R^X$ )、N (OR $^X$ )、N (O) (OR $^X$ )、またはN (N ( $R^X$ ) ( $R^X$ )) であり；

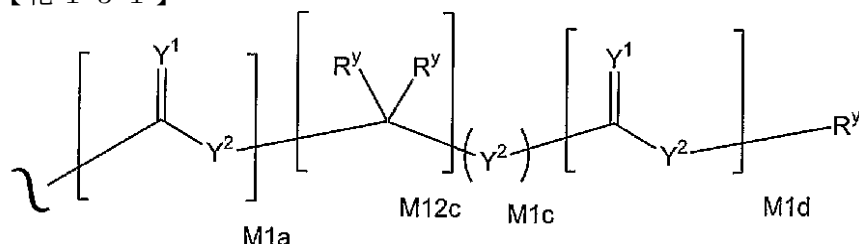
$Y^2$  は、独立して結合、O、N ( $R^X$ )、N (O) ( $R^X$ )、N (OR $^X$ )、N (O) (OR $^X$ )、N (N ( $R^X$ ) ( $R^X$ ))、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ であり；そしてここで、 $Y^2$  は、2つのリン原子に結合する場合、 $Y^2$  は、また、C ( $R^2$ ) ( $R^2$ ) であり得；

$R^X$  は、独立してH、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $W^3$ 、保護基、または次式：

【0 2 9 5】

【化 1 3 1】

20



であり；

$R^y$  は、独立してH、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり；

$R^1$  は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり；

$R^2$  は、独立してH、 $R^1$ 、 $R^3$ 、または $R^4$ であって、ここで、各々の $R^4$ は、独立して、0～3個の $R^3$ 基で置換されるか、炭素原子において一緒になり、2個の $R^2$ 基は、3～8個の炭素からなる環を形成し、そしてこの環は、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$R^3$  は、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、または $R^{3d}$ であるが、ただし、 $R^3$ がヘテロ原子に結合される場合、 $R^3$ は、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ であり；

$R^{3a}$  は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $N_3$ 、または $-NO_2$ であり；

$R^{3b}$  は、 $Y^1$ であり；

$R^{3c}$  は、 $-R^X$ 、 $-N(R^X)(R^X)$ 、 $-SR^X$ 、 $-S(O)R^X$ 、 $-S(O)_2R^X$ 、 $-S(O)(OR^X)$ 、 $-S(O)_2(OR^X)$ 、 $-OC(Y^1)R^X$ 、 $-OC(Y^1)OR^X$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-SC(Y^1)R^X$ 、 $-SC(Y^1)OR^X$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)R^X$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)OR^X$ 、または $-N(R^X)C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ であり；

$R^{3d}$  は、 $-C(Y^1)R^X$ 、 $-C(Y^1)OR^X$ 、または $-C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ であり；

$R^4$  は、1～18個の炭素原子からなるアルキル、2～18個の炭素原子からなるアルケニル、または2～18個の炭素原子からなるアルキニルであり；

$R^5$  は、 $R^4$ であって、各々の $R^4$ は、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$W^3$  は、 $W^4$ または $W^5$ であり；

$W^4$  は、 $R^5$ 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ であり；

50

$W^5$  は、炭素環または複素環であり、ここで、 $W^5$  は、独立して 0 個～3 個の  $R^2$  基で置換され；

$W^6$  は、独立して 1 個、2 個または 3 個の  $A^3$  基で置換される  $W^3$  であり；

$M2$  は、0、1 または 2 であり；

$M12a$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$M12b$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$M1a$ 、 $M1c$  および  $M1d$  は、独立して 0 または 1 であり；そして

$M12c$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である。さらに別の実施形態において、本発明は、このような化合物を除くキナーゼ阻害結合体を提供する。 10

#### 【0296】

別の実施形態において、本発明は、式： $[DRUG] - (A^0)_{nn}$  の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、ここで、

$DRUG$  は、式 500～式 511 のいずれか 1 つの化合物（上に例示される）であり；

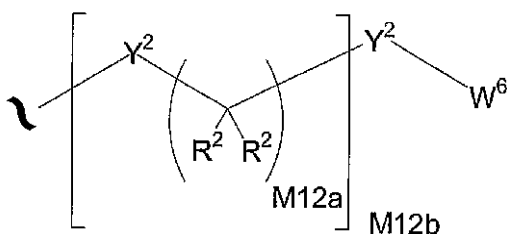
$nn$  は、1、2 または 3 であり；

$A^0$  は、 $A^1$ 、 $A^2$  または  $W^3$  であるが、ただし、結合体は、少なくとも 1 つの  $A^1$  を含み；

$A^1$  は：

#### 【0297】

#### 【化132】

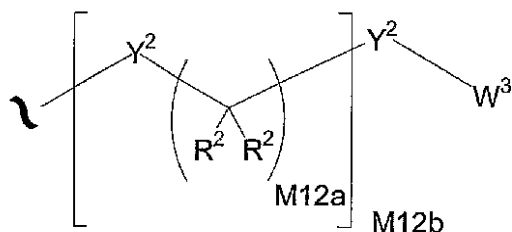


であり；

$A^2$  は：

#### 【0298】

#### 【化133】



であり；

$A^3$  は：

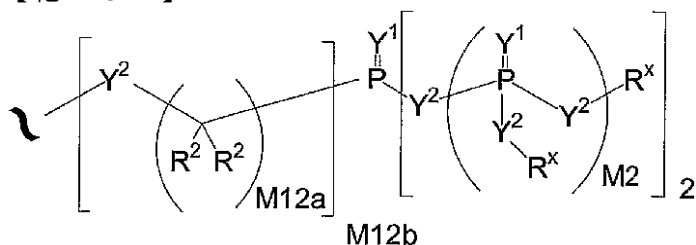
#### 【0299】

20

30

40

## 【化 1 3 4】



であり；

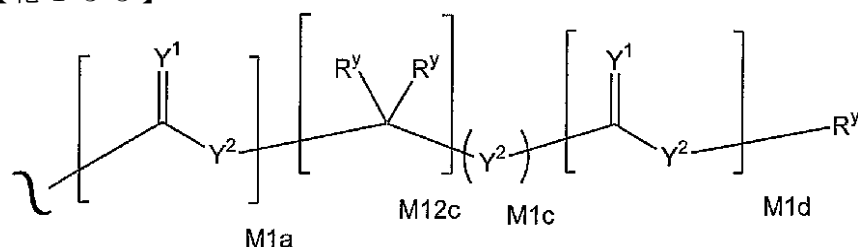
$Y^1$  は、独立してO、S、 $N(R^X)$ 、 $N(O)(R^X)$ 、 $N(OR^X)$ 、 $N(O)(OR^X)$ 、または $N(N(R^X)(R^X))$ であり； 10

$Y^2$  は、独立して結合、O、 $N(R^X)$ 、 $N(O)(R^X)$ 、 $N(OR^X)$ 、 $N(O)(OR^X)$ 、 $N(N(R^X)(R^X))$ 、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ であり；そしてここで、 $Y^2$  は、2つのリン原子に結合する場合、 $Y^2$  は、また、 $C(R^2)(R^2)$ であり得；

$R^X$  は、独立してH、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $W^3$ 、保護基、または次式：

## 【0 3 0 0】

## 【化 1 3 5】



20

であり；

$R^Y$  は、独立してH、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり；

$R^1$  は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり；

$R^2$  は、独立してH、 $R^1$ 、 $R^3$ 、または $R^4$ であって、ここで、各々の $R^4$ は、独立して、0～3個の $R^3$ 基で置換されるか、炭素原子において一緒になり、2個の $R^2$ 基は、3～8個の炭素からなる環を形成し、そしてこの環は、0～3個の $R^3$ 基で置換され； 30

$R^3$  は、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、または $R^{3d}$ であるが、ただし、 $R^3$ がヘテロ原子に結合される場合、 $R^3$ は、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ であり；

$R^{3a}$  は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $N_3$ 、または $-NO_2$ であり；

$R^{3b}$  は、 $Y^1$ であり；

$R^{3c}$  は、 $-R^X$ 、 $-N(R^X)(R^X)$ 、 $-SR^X$ 、 $-S(O)R^X$ 、 $-S(O)_2R^X$ 、 $-S(O)(OR^X)$ 、 $-S(O)_2(OR^X)$ 、 $-OC(Y^1)R^X$ 、 $-OC(Y^1)OR^X$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-SC(Y^1)R^X$ 、 $-SC(Y^1)OR^X$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)R^X$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)OR^X$ 、または $-N(R^X)C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$  40

であり；

$R^{3d}$  は、 $-C(Y^1)R^X$ 、 $-C(Y^1)OR^X$ 、または $-C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ であり；

$R^4$  は、1～18個の炭素原子からなるアルキル、2～18個の炭素原子からなるアルケニル、または2～18個の炭素原子からなるアルキニルであり；

$R^5$  は、 $R^4$ であって、各々の $R^4$ は、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$W^3$  は、 $W^4$ または $W^5$ であり；

$W^4$  は、 $R^5$ 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ であり；

50

$W^5$  は、炭素環または複素環であり、ここで、 $W^5$  は、独立して 0 個～3 個の  $R_2$  基で置換され；

$W^6$  は、独立して 1 個、2 個または 3 個の  $A^3$  基で置換される  $W^3$  であり；

$M2$  は、0、1 または 2 であり；

$M12a$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$M12b$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり

；

$M1a$ 、 $M1c$  および  $M1d$  は、独立して 0 または 1 であり；そして

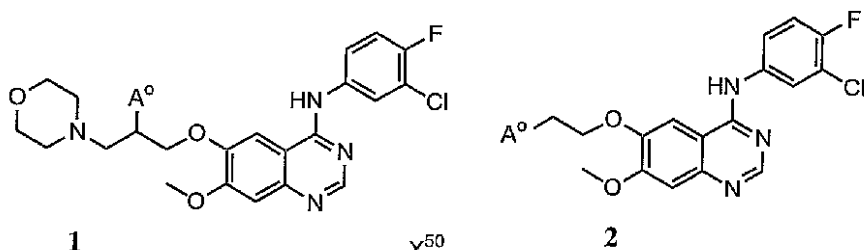
$M12c$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である

。 別の実施形態において、本発明は、式 1～36：

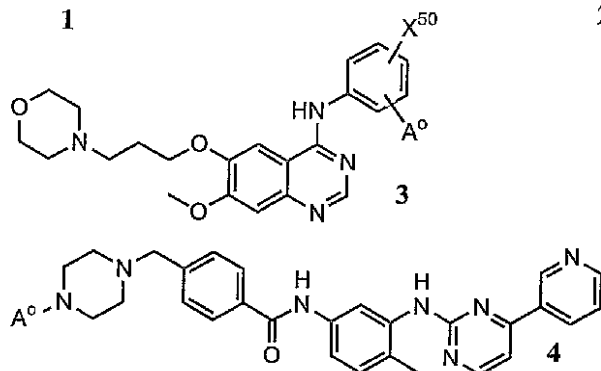
10

【0301】

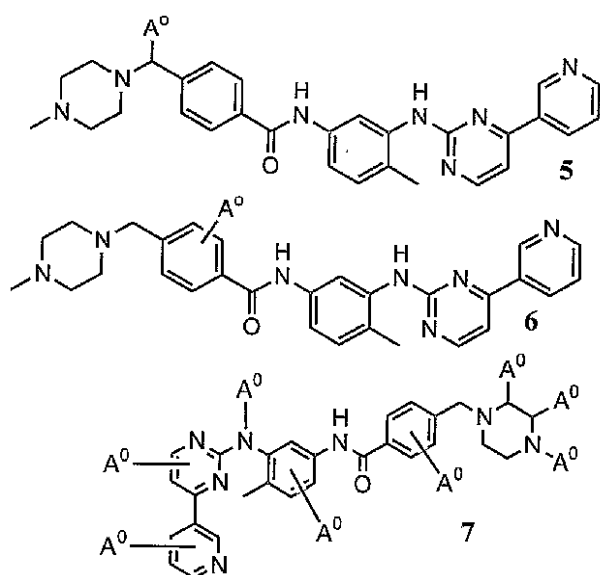
【化136】



20



30

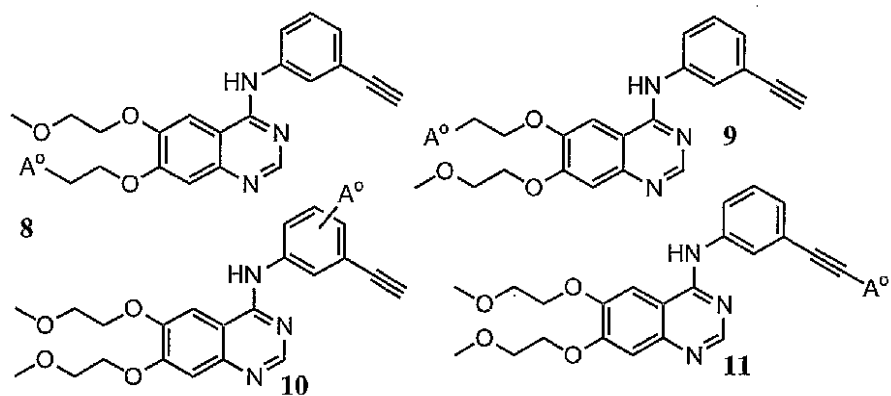


40

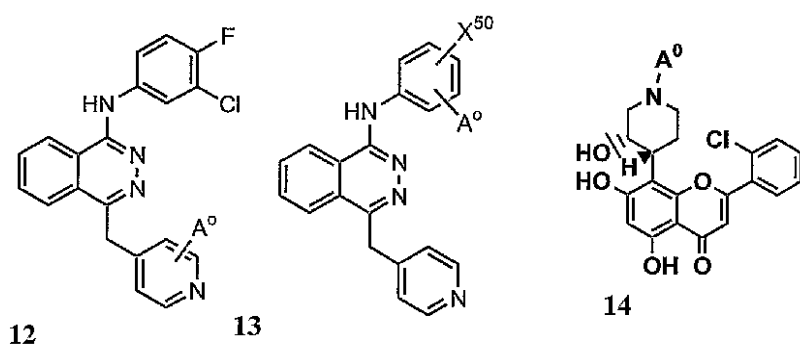
【0302】

50

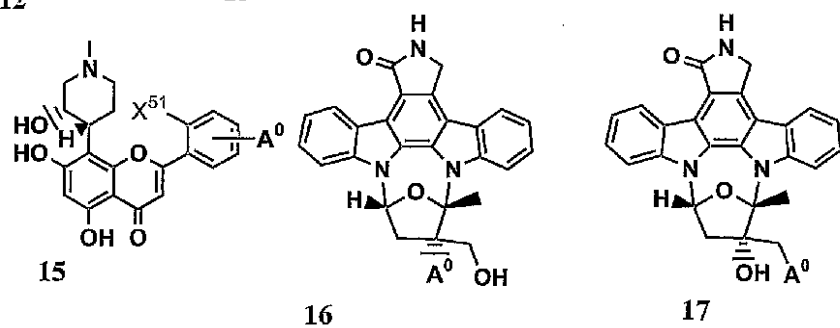
【化 1 3 7】



10



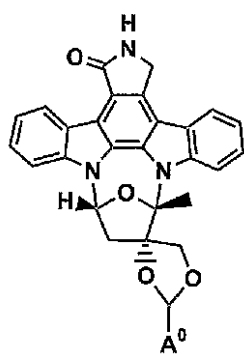
20



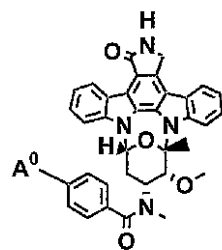
30

【 0 3 0 3 】

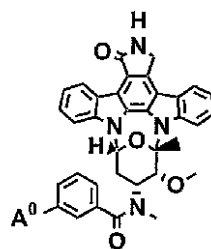
【化 1 3 8】



18

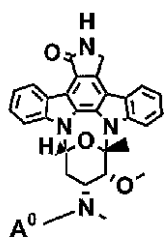


19

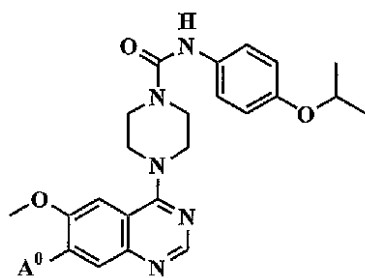


20

10

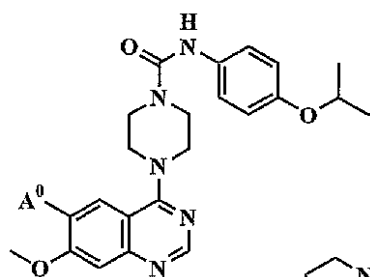


21

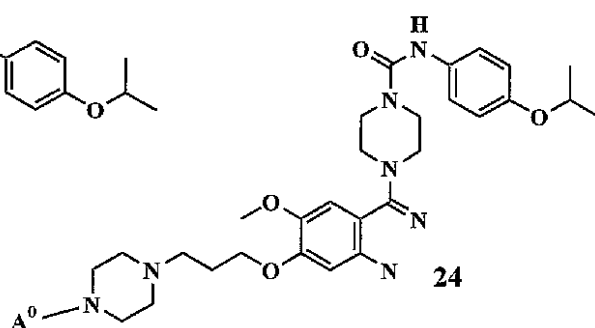


22

20



23

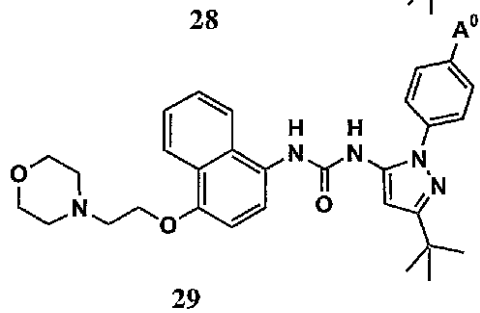
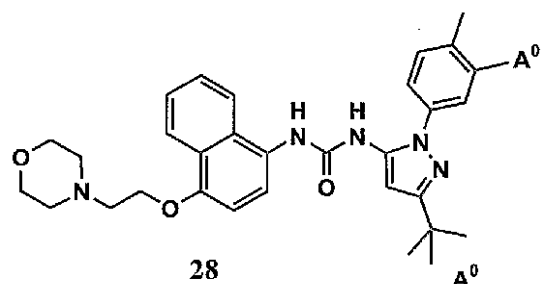
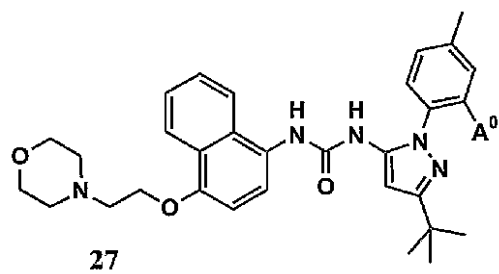
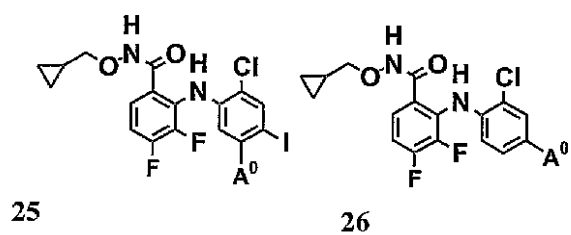


24

30

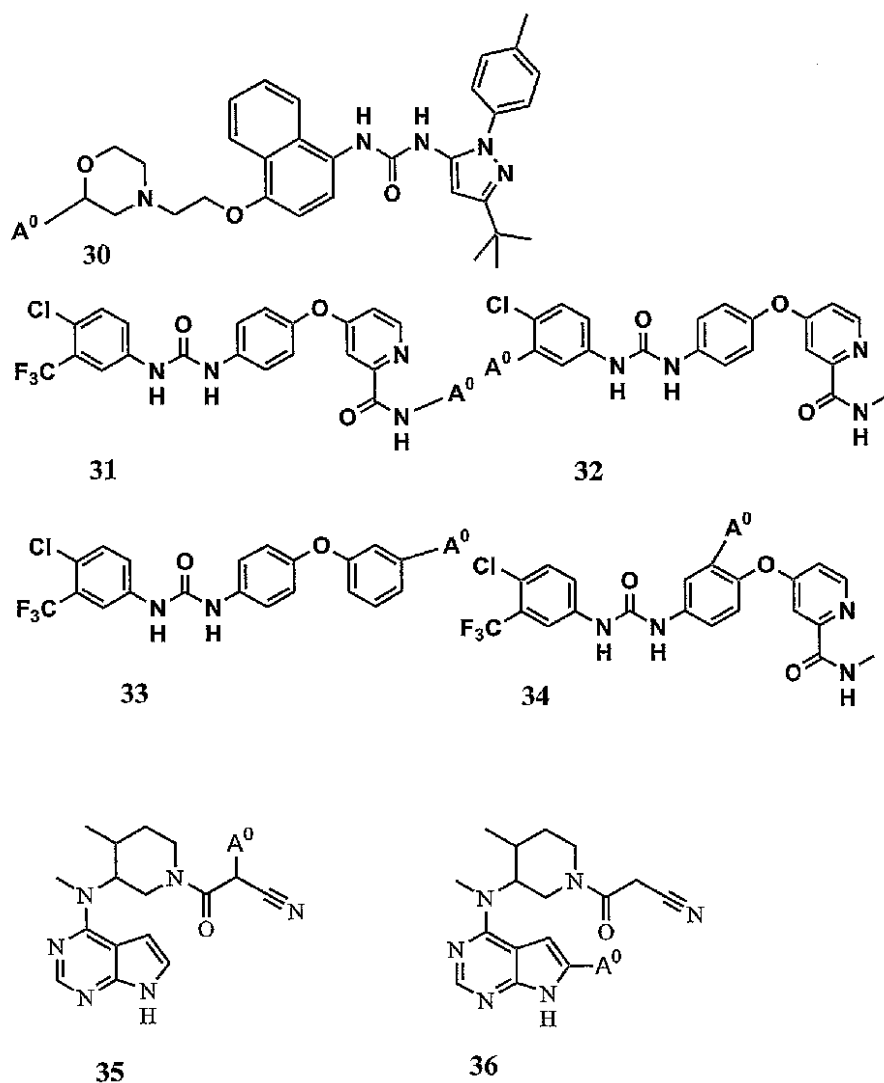
【 0 3 0 4】

【化 1 3 9】



【 0 3 0 5】

【化 1 4 0】



10

20

30

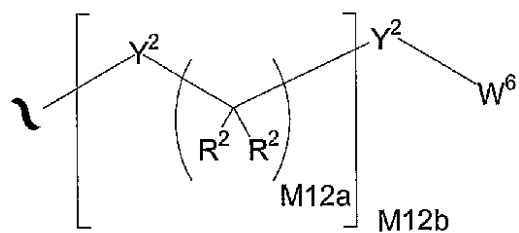
のいずれか 1 つの化合物を提供し、  
ここで：

$A^0$  は  $A^1$  であり、

$A^1$  は：

【0 3 0 6】

【化 1 4 1】



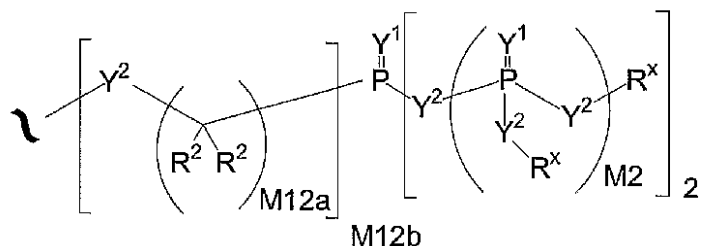
40

であり；

$A^3$  は：

【0 3 0 7】

【化 1 4 2】



であり；

10

$Y^1$  は、独立して O、S、N ( $R^X$ )、N (O) ( $R^X$ )、N (OR $^X$ )、N (O) (OR $^X$ )、または N (N ( $R^X$ ) ( $R^X$ )) であり；

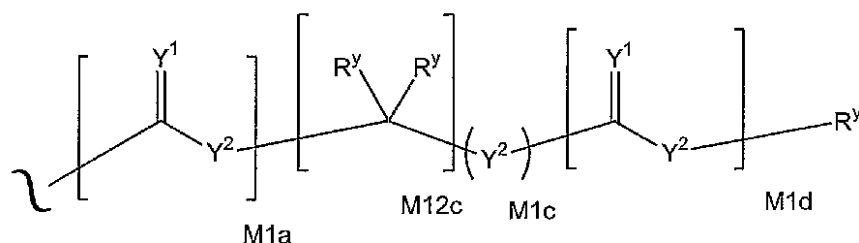
$Y^2$  は、独立して結合、O、N ( $R^X$ )、N (O) ( $R^X$ )、N (OR $^X$ )、N (O) (OR $^X$ )、N (N ( $R^X$ ) ( $R^X$ ))、 $-S(O)_{M2}-$  または  $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$  であり；そしてここで、 $Y^2$  は、2つのリン原子に結合する場合、 $Y^2$  は、また、C ( $R^2$ ) ( $R^2$ ) であり得；

$R^X$  は、独立して H、 $R^2$ 、 $W^3$ 、保護基、または次式：

【0308】

【化 1 4 3】

20



であり；

30

$R^y$  は、独立して H、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり；

$R^1$  は、独立して H、または 1～18 個の炭素原子からなるアルキルであり；

$R^2$  は、独立して H、 $R^3$ 、または  $R^4$  であって、ここで、各々の  $R^4$  は、独立して、0～3 個の  $R^3$  基で置換され；

$R^3$  は、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、または  $R^{3d}$  であるが、ただし、 $R^3$  がヘテロ原子に結合される場合、 $R^3$  は、 $R^{3c}$  または  $R^{3d}$  であり；

$R^{3a}$  は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $N_3$ 、または  $-NO_2$  であり；

$R^{3b}$  は、 $Y^1$  であり；

$R^{3c}$  は、 $-R^X$ 、 $-N(R^X)(R^X)$ 、 $-SR^X$ 、 $-S(O)R^X$ 、 $-S(O)_2R^X$ 、 $-S(O)(OR^X)$ 、 $-S(O)_2(OR^X)$ 、 $-OC(Y^1)R^X$ 、 $-OC(Y^1)OR^X$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-SC(Y^1)R^X$ 、 $-SC(Y^1)OR^X$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)R^X$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)OR^X$ 、または  $-N(R^X)C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$  であり；

40

$R^{3d}$  は、 $-C(Y^1)R^X$ 、 $-C(Y^1)OR^X$ 、または  $-C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$  であり；

$R^4$  は、1～18 個の炭素原子からなるアルキル、2～18 個の炭素原子からなるアルケニル、または 2～18 個の炭素原子からなるアルキニルであり；

$R^5$  は、 $R^4$  であって、各々の  $R^4$  は、0～3 個の  $R^3$  基で置換され；

$R^{5a}$  は、独立して 1～18 個の炭素原子からなるアルキレン、2～18 個の炭素原子からなるアルケニレン、2～18 個の炭素原子からなるアルキニレンであり、アルキレン

50

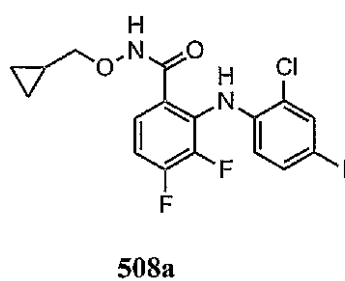
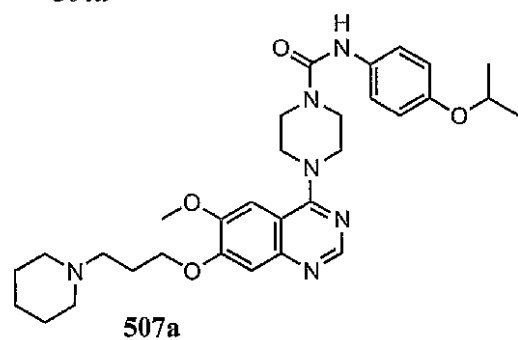
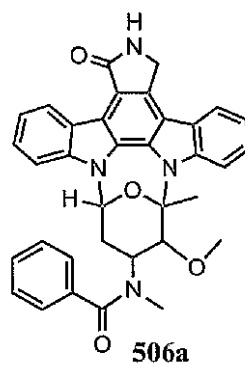
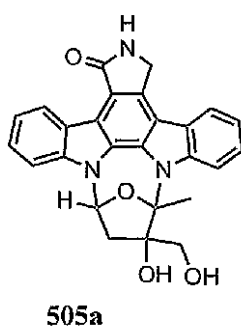
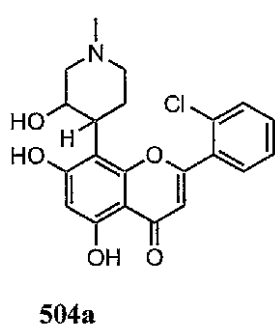
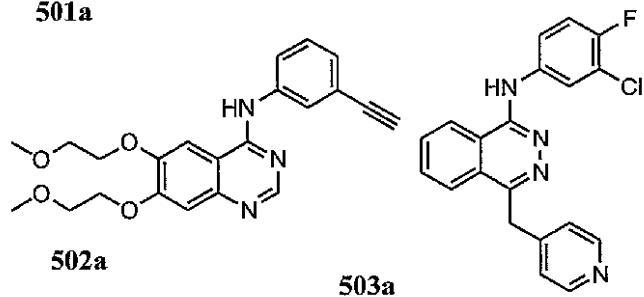
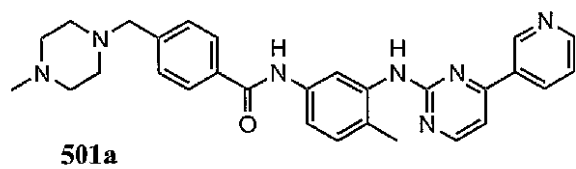
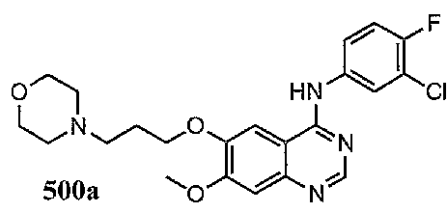
、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか 1 つは、0 ～ 3 個の  $R^3$  基で置換され；  
 $W^3$  は、 $W^4$  または  $W^5$  であり；  
 $W^4$  は、 $R^5$ 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$  または  $-SO_2W^5$  であり；  
 $W^5$  は、炭素環または複素環であり、ここで、 $W^5$  は、独立して 0 個～3 個の  $R^2$  基で置換され；  
 $W^6$  は、独立して 1 個、2 個または 3 個の  $A^3$  基で置換される  $W^3$  であり；  
 $M2$  は、0、1 または 2 であり；  
 $M12a$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；  
 $M12b$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり 10  
；  
 $M1a$ 、 $M1c$  および  $M1d$  は、独立して 0 または 1 であり；  
 $M12c$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり  
；  
 $X^{50}$  は、H、F または Cl であり；そして  
 $X^{51}$  は、H または Cl である。さらに別の実施形態において、本発明は、このような化合物を除くキナーゼ阻害結合体を提供する。

【0309】

別の実施形態において、本発明は、式 500a ～ 式 511a：

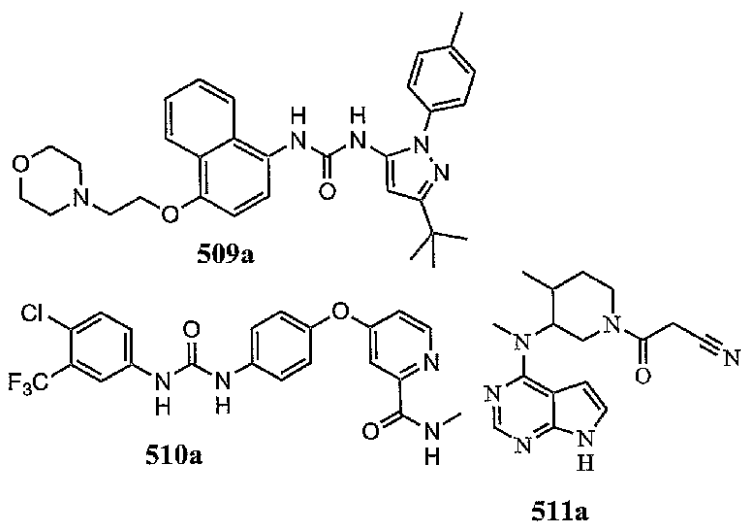
【0310】

【化 1 4 4】



【 0 3 1 1】

【化 1 4 5】



10

のいずれか 1 つの化合物を提供し、この化合物は、1 つ以上の  $A^0$  で置換され；

ここで：

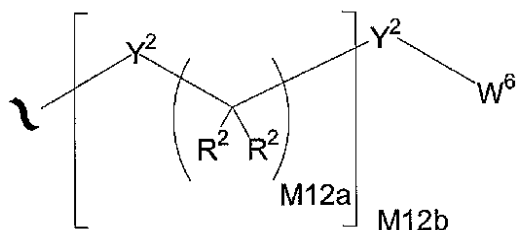
$A^0$  は、 $A^1$ 、 $A^2$  または  $W^3$  であるが、ただし、結合体は、少なくとも 1 つの  $A^1$  を含み；

$A^1$  は：

20

【0 3 1 2】

【化 1 4 6】



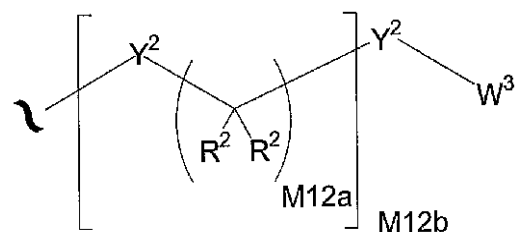
30

であり；

$A^2$  は：

【0 3 1 3】

【化 1 4 7】



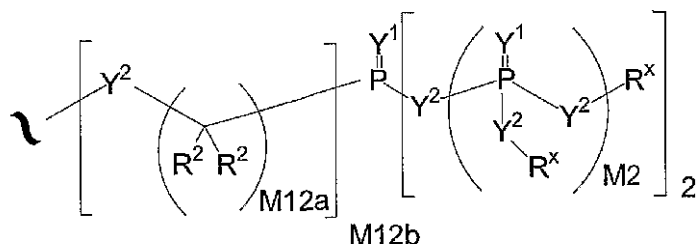
40

であり；

$A^3$  は：

【0 3 1 4】

【化 1 4 8】



であり；

10

$Y^1$  は、独立してO、S、N( $R^x$ )、N(O)( $R^x$ )、N(OR $^x$ )、N(O)(OR $^x$ )、またはN(N( $R^x$ ))( $R^x$ )であり；

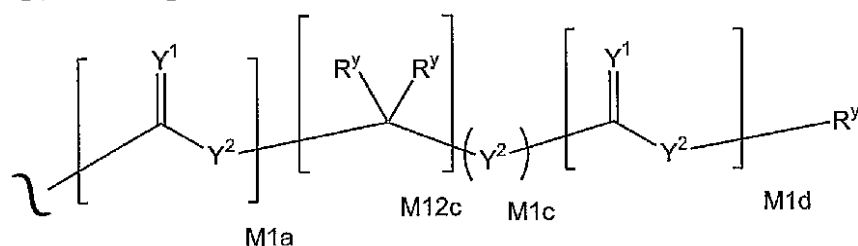
$Y^2$  は、独立して結合、O、N( $R^x$ )、N(O)( $R^x$ )、N(OR $^x$ )、N(O)(OR $^x$ )、N(N( $R^x$ ))( $R^x$ )、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ であり；そしてここで、 $Y^2$  は、2つのリン原子に結合する場合、 $Y^2$  は、また、C( $R^2$ )( $R^2$ )であり得；

$R^x$  は、独立してH、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $W^3$ 、保護基、または次式：

【0 3 1 5】

【化 1 4 9】

20



であり；

$R^y$  は、独立してH、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり；

$R^1$  は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり；

$R^2$  は、独立してH、 $R^1$ 、 $R^3$ 、または $R^4$ であって、ここで、各々の $R^4$ は、独立して、0～3個の $R^3$ 基で置換されるか、炭素原子において一緒になり、2個の $R^2$ 基は、3～8個の炭素からなる環を形成し、そしてこの環は、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$R^3$  は、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、または $R^{3d}$ であるが、ただし、 $R^3$ がヘテロ原子に結合される場合、 $R^3$ は、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ であり；

$R^{3a}$  は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $N_3$ 、または $-NO_2$ であり；

$R^{3b}$  は、 $Y^1$ であり；

$R^{3c}$  は、 $-R^x$ 、 $-N(R^x)(R^x)$ 、 $-SR^x$ 、 $-S(O)R^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-S(O)(OR^x)$ 、 $-S(O)_2(OR^x)$ 、 $-OC(Y^1)R^x$ 、 $-OC(Y^1)OR^x$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-SC(Y^1)R^x$ 、 $-SC(Y^1)OR^x$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)R^x$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ 、または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ であり；

$R^{3d}$  は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ 、または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ であり；

$R^4$  は、1～18個の炭素原子からなるアルキル、2～18個の炭素原子からなるアルケニル、または2～18個の炭素原子からなるアルキニルであり；

$R^5$  は、 $R^4$ であって、各々の $R^4$ は、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$W^3$  は、 $W^4$ または $W^5$ であり；

$W^4$  は、 $R^5$ 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ であり；

50

$W^5$  は、炭素環または複素環であり、ここで、 $W^5$  は、独立して 0 個～3 個の  $R^2$  基で置換され；

$W^6$  は、独立して 1 個、2 個または 3 個の  $A^3$  基で置換される  $W^3$  であり；

$M2$  は、0、1 または 2 であり；

$M12a$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$M12b$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり

；

$M1a$ 、 $M1c$  および  $M1d$  は、独立して 0 または 1 であり；そして

$M12c$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である。さらに別の実施形態において、本発明は、このような化合物を除くキナーゼ阻害結合体を提供する。

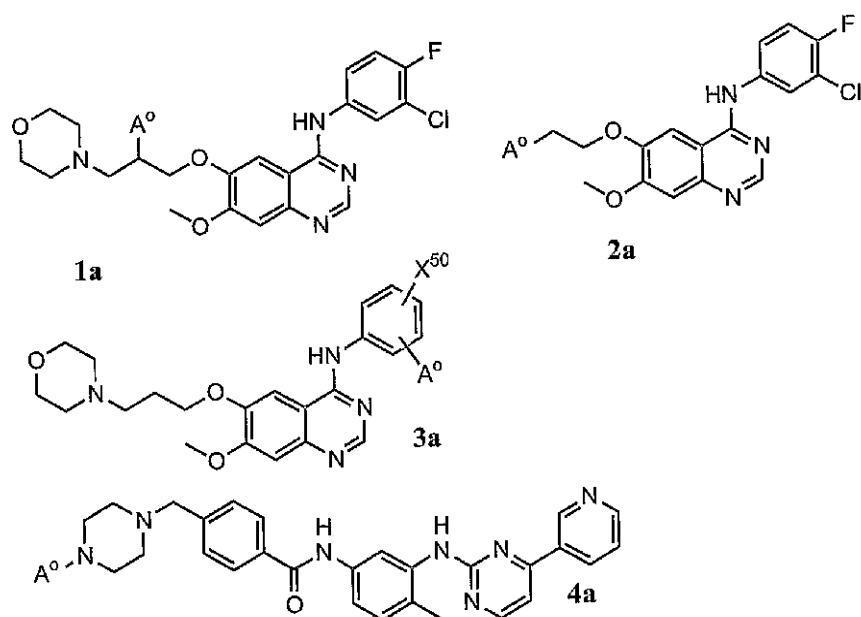
10

【0316】

別の実施形態において、本発明は、式 1a～式 36a：

【0317】

【化150】

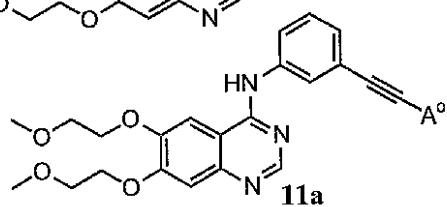
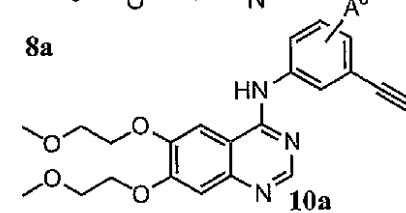
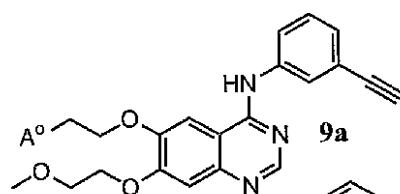
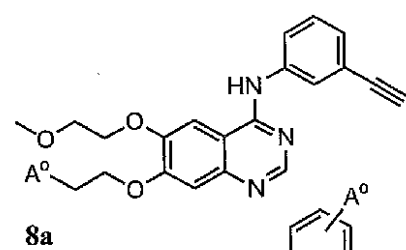
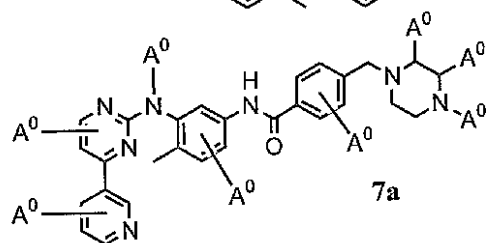
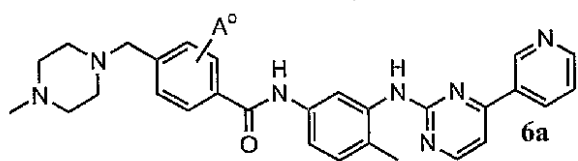
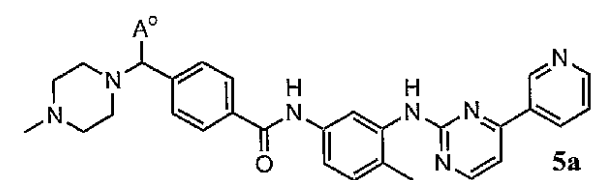


20

30

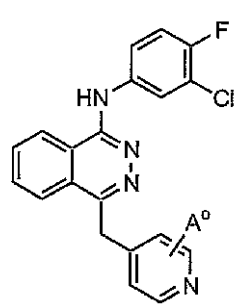
【0318】

【化 1 5 1】

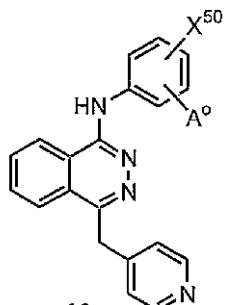


【 0 3 1 9 】

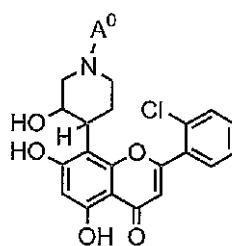
【化 1 5 2】



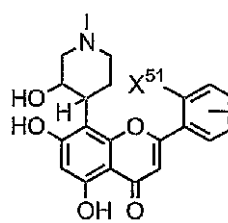
12a



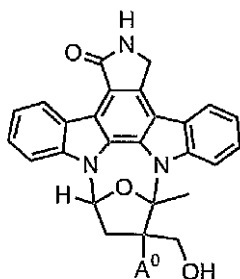
13a



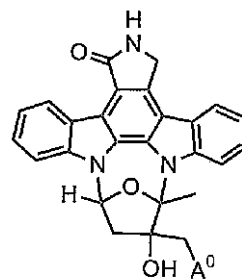
14a



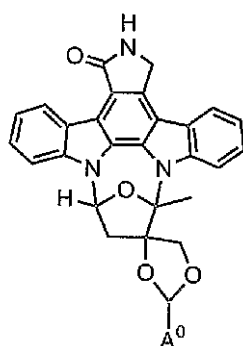
15a



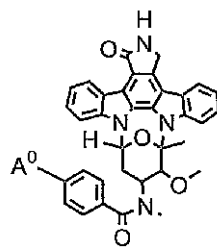
16a



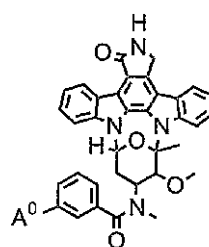
17a



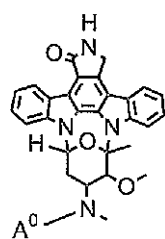
18a



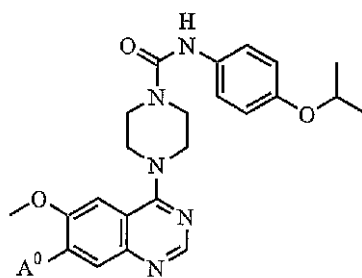
19a



20a



21a



22a

【 0 3 2 0 】

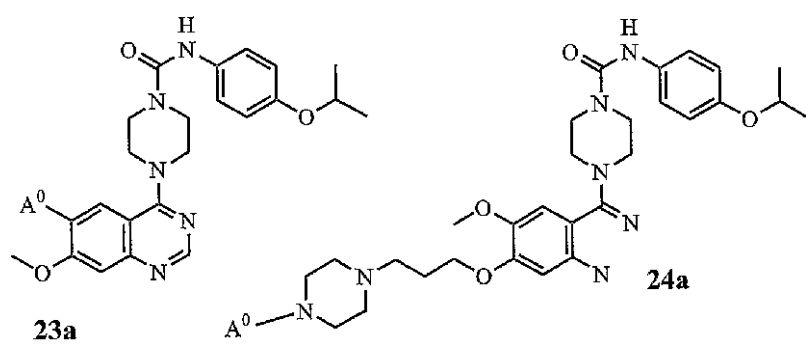
10

20

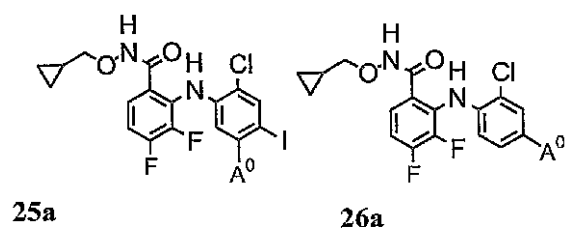
30

40

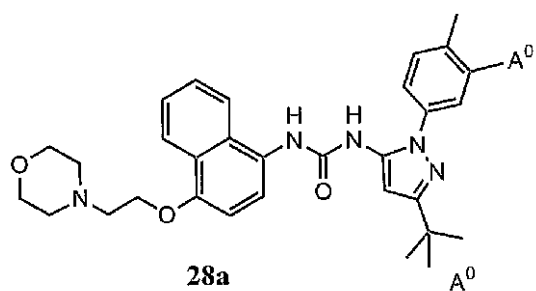
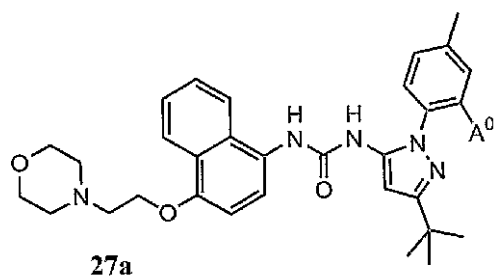
【化 1 5 3】



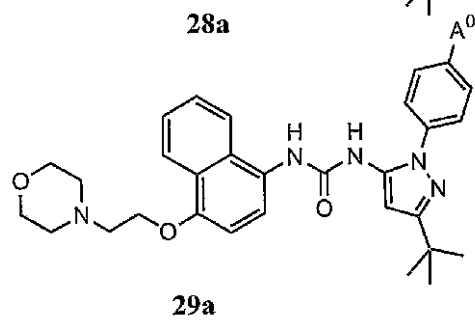
10



20



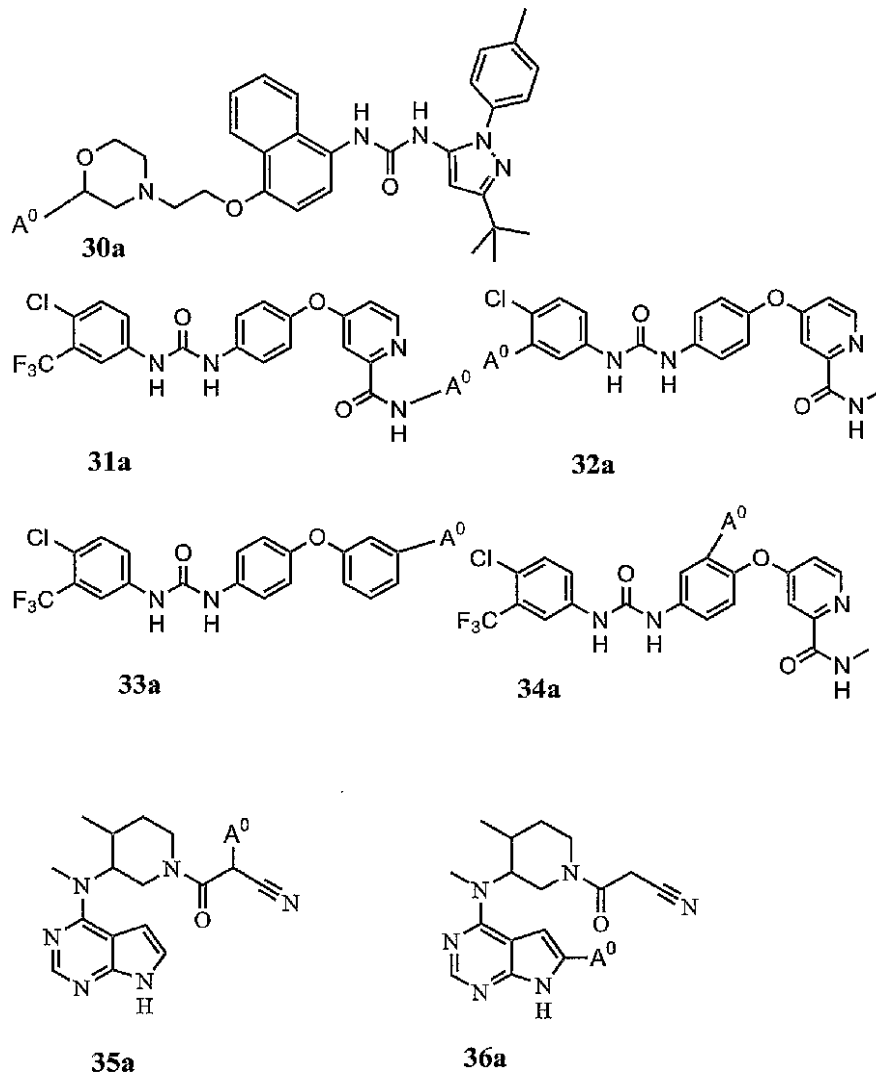
30



40

【 0 3 2 1 】

【化 1 5 4】



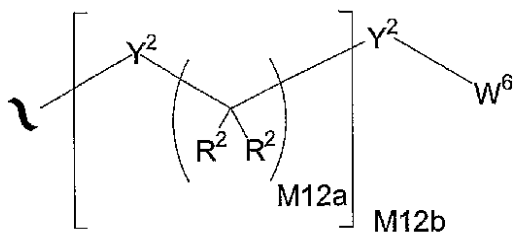
のいずれか 1 つの化合物を提供し；

$A^0$  は  $A^1$  であり、

$A^1$  は：

【0 3 2 2】

【化 1 5 5】



であり；

$A^3$  は：

【0 3 2 3】

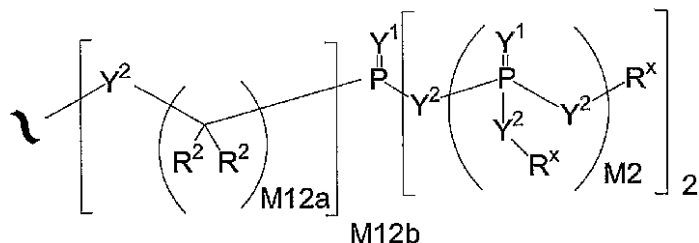
10

20

30

40

【化 1 5 6】



10

であり；

$Y^1$  は、独立してO、S、N( $R^X$ )、N(O)( $R^X$ )、N(OR $^X$ )、N(O)(OR $^X$ )、またはN(N( $R^X$ ))( $R^X$ )であり；

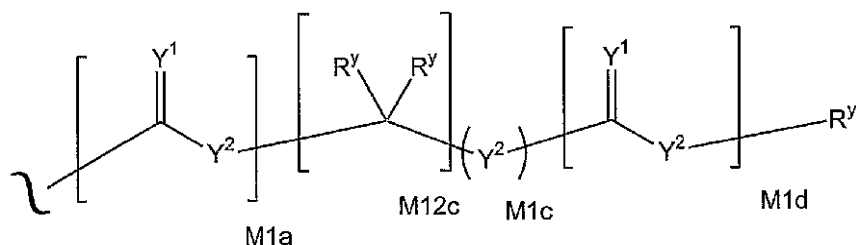
$Y^2$  は、独立して結合、O、N( $R^X$ )、N(O)( $R^X$ )、N(OR $^X$ )、N(O)(OR $^X$ )、N(N( $R^X$ ))( $R^X$ )、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ であり；そしてここで、 $Y^2$  は、2つのリン原子に結合する場合、 $Y^2$  は、また、C( $R^2$ )( $R^2$ )であり得；

$R^X$  は、独立してH、 $R^2$ 、 $W^3$ 、保護基、または次式：

【0 3 2 4】

【化 1 5 7】

20



であり；

30

$R^y$  は、独立してH、 $W^3$ 、 $R^2$ 、または保護基であり；

$R^1$  は、独立してH、または1～18個の炭素原子からなるアルキルであり；

$R^2$  は、独立してH、 $R^3$ 、または $R^4$ であって、ここで、各々の $R^4$ は、独立して、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$R^3$  は、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、または $R^{3d}$ であるが、ただし、 $R^3$ がヘテロ原子に結合される場合、 $R^3$ は、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ であり；

$R^{3a}$  は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $N_3$ 、または $-NO_2$ であり；

$R^{3b}$  は、 $Y^1$ であり；

$R^{3c}$  は、 $-R^X$ 、 $-N(R^X)(R^X)$ 、 $-SR^X$ 、 $-S(O)R^X$ 、 $-S(O)_2R^X$ 、 $-S(O)(OR^X)$ 、 $-S(O)_2(OR^X)$ 、 $-OC(Y^1)R^X$ 、 $-OC(Y^1)OR^X$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-SC(Y^1)R^X$ 、 $-SC(Y^1)OR^X$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)R^X$ 、 $-N(R^X)C(Y^1)OR^X$ 、または $-N(R^X)C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ であり；

40

$R^{3d}$  は、 $-C(Y^1)R^X$ 、 $-C(Y^1)OR^X$ 、または $-C(Y^1)(N(R^X)(R^X))$ であり；

$R^4$  は、1～18個の炭素原子からなるアルキル、2～18個の炭素原子からなるアルケニル、または2～18個の炭素原子からなるアルキニルであり；

$R^5$  は、 $R^4$ であって、各々の $R^4$ は、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$R^{5a}$  は、独立して1～18個の炭素原子からなるアルキレン、2～18個の炭素原子

50

からなるアルケニレン、2～18個の炭素原子からなるアルキニレンであり、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか1つは、0～3個の $R^3$ 基で置換され；

$W^3$ は、 $W^4$ または $W^5$ であり；

$W^4$ は、 $R^5$ 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$ または $-SO_2W^5$ であり；

$W^5$ は、炭素環または複素環であり、ここで、 $W^5$ は、独立して0個～3個の $R^2$ 基で置換され；

$W^6$ は、独立して1個、2個または3個の $A^3$ 基で置換される $W^3$ であり；

M2は、0、1または2であり；

M12aは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12であり；

10

M12bは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12であり

；

M1a、M1cおよびM1dは、独立して0または1であり；

M12cは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12であり

；

$X^{50}$ は、H、FまたはClであり；そして

$X^{51}$ は、HまたはClである。さらに別の実施形態において、本発明は、このような化合物を除くキナーゼ阻害結合体を提供する。

### 【0325】

(細胞蓄積)

20

1実施形態では、本発明は、ヒトPBMC（末梢血単核細胞）において蓄積し得る化合物を提供する。PBMCとは、円形の白血球および単球を有する血液細胞をいう。生理学的にPBMCは、感染に対する機構に関して重要な成分である。PBMCは、正常な健康ドナーのヘパリン化全血または軟膜から、標準的な密度勾配遠心分離によって単離され得、そして界面から収集され、（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水で）洗浄され、そして凍結培地中に保存される。PBMCは、マルチウェルプレートで培養され得る。培養の種々の時点で、上清が評価のために取り出され得るか、または細胞が収集されて分析されるかのいずれかである（Smith R. ら、(2003) Blood 102 (7) : 2532-2540）。この実施形態の化合物は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグをさらに含み得る。より代表的には、上記ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグは、本明細書中に記載されるように、構造 $A^3$ を有し得る。

30

### 【0326】

代表的には、本発明の化合物は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さないその化合物の類似物と比較した場合に、ヒトPBMCにおいてその化合物の細胞内半減期、またはその化合物の細胞内代謝産物の改善を示す。代表的には、半減期は、少なくとも約50%まで、より代表的には少なくとも50～100%の範囲、さらにより代表的には少なくとも約100%、より代表的には約100%よりもなお大きく改善される。

### 【0327】

本発明の1実施形態では、ヒトPBMCにおける化合物の代謝産物の細胞内半減期は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さないその化合物の類似物と比較した場合に、改善されている。そのような実施形態において、代謝産物は細胞内で生成され得る（例えば、ヒトPBMC内で生成され得る）。その代謝産物は、ヒトPBMC内のホスホネートプロドラッグの切断産物であり得る。ホスホネートプロドラッグは、切断されて生理学的pHにおいて少なくとも1価の負の電荷を有する代謝産物を形成し得る。ホスホネートプロドラッグは、ヒトPBMC内で酵素的に切断されて、P-OH形態の少なくとも1つの活性水素原子を有するホスホネートを形成し得る。

40

### 【0328】

(立体異性体)

本発明の化合物は、キラル中心（例えば、キラル炭素またはリン原子）を有し得る。それゆえ、本発明の化合物は、全ての立体異性体（鏡像異性体、ジアステレオマーおよびア

50

トロプ異性体を含めて)を包含する。それに加えて、本発明の化合物には、任意のまたは全ての不斉キラル原子における、富んだ鏡像異性体または分割された鏡像異性体が挙げられる。言い換えれば、それらの描写から明らかなキラル中心は、そのキラル異性体またはラセミ混合物として、提供される。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方だけでなく、単離または合成した個々の光学異性体(これらは、それらの鏡像異性パートナーまたはジアステレオマーパートナーを実質的に含まない)は、全て、本発明の範囲内である。これらのラセミ混合物は、周知技術(例えば、光学活性補助剤(例えば、酸または塩基))を使って形成されたジアステレオマー塩の分離、その後の、それらの光学活性物質に戻す変換)により、それらの個々の実質的に光学的に純粋な異性体に分離される。大抵の場合、所望の光学異性体は、所望の出発物質の適当な立体異性体で開始して、立体特異的な反応により、合成される。

10

#### 【0329】

本発明の化合物はまた、ある場合には、互変異性体として存在できる。1個だけの非局在化共鳴構造が描写され得るものの、このような形状の全ては、本発明の範囲内であると考慮される。例えば、エンーアミン互変異性体は、プリン、ピリミジン、イミダゾール、グアニジン、アミジンおよびテトラゾール系に存在でき、それらの可能な全ての互変異性体形状は、本発明の範囲内である。

#### 【0330】

(塩および水和物)

本発明の組成物は、必要に応じて、本明細書中の化合物の塩(特に、薬学的に受容可能な非毒性塩(これは、例えば、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{+2}$ および $\text{Mg}^{+2}$ を含有する))を含有する。このような塩には、適当なカチオン(例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属イオンまたはアンモニウムおよび四級アミノイオン)と酸アニオン部分(典型的には、カルボン酸)とを配合することにより誘導したものが挙げられる。一価塩は、もし、水溶性塩が望ましいなら、好ましい。

20

#### 【0331】

金属塩は、典型的には、金属水酸化物を本発明の化合物と反応させることにより、調製される。このようにして調製される金属塩の例には、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ および $\text{K}^+$ を含有する塩がある。溶解性が低い金属塩は、適当な金属化合物を加えることにより、より溶解性が高い塩の溶液から沈殿され得る。

30

#### 【0332】

それに加えて、塩基中心(典型的には、アミン)または酸性基に、ある種の有機酸および無機酸(例えば、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ または有機スルホン酸)を酸付加することから、形成され得る。最後に、本明細書中の組成物は、本発明の化合物を、それらの非イオン化形状だけでなく双性イオン形状で、および水和物のように化学量論量の水と配合して含有することが理解できるはずである。

#### 【0333】

また、その親化合物と1種またはそれ以上のアミノ酸との塩も、本発明の範囲内である。上記アミノ酸のいずれか(特に、タンパク質成分として見出される天然に生じるアミノ酸)が適当であるが、このアミノ酸は、典型的には、塩基または酸基を備えた側鎖を有するもの(例えば、リジン、アルギニンまたはグルタミン酸)または中性基を備えた側鎖を有するもの(例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシンまたはロイシン)である。

40

#### 【0334】

(キナーゼを阻害する方法)

本発明の他の局面は、少なくとも1種のキナーゼの活性を阻害する方法に関し、その方法は、キナーゼを含むことが疑われたサンプルを、本発明の組成物と接触させる工程を包含する。

#### 【0335】

本発明の組成物は、キナーゼインヒビター、このようなインヒビター用の中間体として

50

作用し得るか、または下記のような他の有用性を有し得る。これらのインヒビターは、少なくとも1種のキナーゼに結合する。キナーゼを結合する組成物は、異なる可逆性の程度で、結合し得る。実質的に非可逆的に結合する化合物は、本発明のこの方法で使用するのに理想的な候補である。一旦、標識されると、実質的に非可逆的に結合する組成物は、キナーゼの検出用のプローブとして、有用である。従って、本発明は、キナーゼを含むことが疑われたサンプルにおける少なくとも1つのキナーゼを検出する方法に関し、その方法は、以下の工程を包含する：キナーゼを含むことが疑われたサンプルを、標識に結合した本発明の化合物を含有する組成物で処理する工程；およびその標識の活性に対するそのサンプルの効果を観察する工程。適当な標識は、診断分野で周知であり、これらには、安定な遊離ラジカル、蛍光体、放射性同位体、酵素、化学発光群および色原体が挙げられる。本明細書中の化合物は、官能基（例えば、ヒドロキシルまたはアミノ）を使用して、通常の様式で、標識される。 10

#### 【0336】

本発明の脈絡の中で、少なくとも1種のキナーゼを含むことが疑われたサンプルには、天然または人工の物質（例えば、生物有機体；組織または細胞培養物）；生体試料（例えば、生体材料試料（例えば、血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、組織試料など）；実験室試料；食物、水または空気試料；生体製品試料（例えば、細胞の抽出物（特に、所望の糖タンパク質を合成する組換え細胞））などが挙げられる。典型的には、このサンプルは、キナーゼを含むことが疑われている。サンプルは、水および有機溶媒／水混合物を含めた任意の媒体中にて、含有され得る。サンプルには、生物有機体（例えば、ヒト）および人工物質（例えば、細胞培養物）が挙げられる。 20

#### 【0337】

本発明の処理工程は、本発明の組成物を上記サンプルに添加する工程を包含するか、またはその組成物の前駆体をそのサンプルに添加する工程を包含する。この添加工程は、上記の任意の投与方法を構成する。

#### 【0338】

もし望ましいなら、この組成物を適用した後のキナーゼの活性は、キナーゼ活性を検出する直接方法および間接方法を含めた任意の方法により、観察できる。キナーゼ活性を決定する定量方法、定性方法および半定量方法は、全て考慮される。典型的には、上記スクリーニング方法の1つが適用されるが、しかしながら、他の任意の方法（例えば、生物有機体の生理学的特性の観察）もまた、適用できる。 30

#### 【0339】

多くの有機体は、キナーゼを含有する。本発明の化合物は、動物またはヒトにおけるキナーゼ活性に関連した状態の治療または予防で有用である。

#### 【0340】

しかしながら、キナーゼを阻害できる化合物をスクリーニングする際に、酵素アッセイの結果は、細胞培養アッセイと相関し得ないことに留意すべきである。それゆえ、細胞ベースのアッセイは、主なスクリーニング手段であるはずである。

#### 【0341】

（キナーゼインヒビター用のスクリーニング） 40

本発明の組成物は、酵素活性を評価する通常の技術のいずれかにより、キナーゼに対する阻害活性についてスクリーニングされる。本発明の脈絡の中で、典型的には、組成物は、まず、インビトロでのキナーゼの阻害についてスクリーニングされ、そして阻害活性を示す組成物は、次いで、インビボでの活性についてスクリーニングされる。約  $5 \times 10^{-6}$  M 未満、典型的には、約  $1 \times 10^{-7}$  M 未満、好ましくは、約  $5 \times 10^{-8}$  M 未満のインビトロ  $K_i$ （阻害定数）を有する組成物が、インビトロで使用するのに好ましい。

#### 【0342】

有用なインビトロスクリーニングは、例えば、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 2775で詳細に記述されている。

#### 【0343】

(薬学的処方物)

本発明の化合物は、従来のキャリアおよび賦形剤（これは、通常の慣行に従って、選択される）とともに処方される。錠剤は、賦形剤、流動促進剤（glidant）、充填剤、結合剤などを含有する。水性処方物は、無菌形状で調製され、経口投与以外で送達する目的のとき、一般に、等張性である。全ての処方物は、必要に応じて、賦形剤（例えば、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」（1986）で述べられているもの）を含有する。賦形剤には、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、キレート化剤（例えば、EDTA）、炭水化物（例えば、デキストリン）、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。これらの処方物のpHは、約3～約11の範囲であるが、通常、約7～10である。 10

#### 【0344】

これらの活性成分を単独で投与することが可能であるのに対して、それらを医薬品処方物として提示することが、好ましくあり得る。本発明の処方物（これらは、動物およびヒトの両方に使用される）は、1種またはそれ以上の受容可能なキャリアおよび必要に応じて、他の治療成分と共に、少なくとも1種の活性成分（これは、上で定義した）を含有する。これらのキャリアは、その処方物の他の成分と相溶性であり、かつ、そのレシピエントに生理学的に無害であるという意味で、「受容可能」でなければならない。

#### 【0345】

これらの処方物には、前述の投与経路に適当なものが挙げられる。これらの処方物は、好都合には、単位剤形で提供され得、そして薬学分野で周知の方法のいずれかにより、調製され得る。技術および処方物は、概して、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)で見られる。このような方法は、その活性成分をキャリア（これは、1種またはそれ以上の補助成分を構成する）と会合させる工程を包含する。一般に、これらの処方物は、この活性成分を液状キャリアまたは細かく分割した固体キャリアまたはそれらの両方と均一かつ密接に会合させることにより、次いで、必要なら、その生成物を成形することにより、調製される。 20

#### 【0346】

経口投与に適当な本発明の処方物は、別個の単位（例えば、カプセル剤、カシェ剤または錠剤（各々は、所定量の活性成分を含有する））として；粉末または顆粒剤として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；または水中油形液体乳濁液または油中水形液体乳濁液として、提供され得る。この活性成分はまた、ボーラス、舐剤またはパスタ剤として、投与され得る。 30

#### 【0347】

錠剤は、必要に応じて、1種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形することにより、製造され得る。圧縮した錠剤は、適当な機械にて、自由流動形態の活性成分（例えば、粉末または顆粒であって、これは、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合される）を圧縮することにより、調製され得る。成形した錠剤は、適当な機械において、粉末化した活性成分（これは、不活性液状希釈剤で湿潤されている）の混合物を成形することにより、製造され得る。これらの錠剤は、必要に応じて、被覆または刻印され得、また、必要に応じて、そこから活性成分ゆっくりと放出するかまたは徐放するように処方される。 40

#### 【0348】

目または他の外部組織（例えば、口および皮膚）への投与には、これらの処方物は、好ましくは、局所軟膏またはクリームとして適用され、これは、この活性成分を、例えば、0.075～20重量%（0.1重量%を段階的に加えた0.1%と20%との間の範囲（例えば、0.6重量%、0.7重量%など））、好ましくは、0.2～15重量%、最も好ましくは、0.5～10重量%の量で、含有する。軟膏で処方するとき、これらの活性成分は、パラフィン基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかで、使用され得る。あるいは 50

は、これらの活性成分は、水中油形クリーム基剤を有するクリームで、処方され得る。

#### 【0349】

もし望ましいなら、このクリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30重量%の多価アルコール（すなわち、2個またはそれ以上の水酸基を有するアルコール（例えば、プロピレングリコール、ブタン1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400を含めて）およびそれらの混合物））を含み得る。これらの局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の患部を通る活性成分の吸収または浸透を高める化合物を含有し得る。このような皮膚浸透性向上剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連類似物が挙げられる。

#### 【0350】

本発明の乳濁液の油相は、公知の様式で、公知の成分から構成され得る。この相は、単に、乳化剤（これは、それ以外にも、エマルジェント（emulgent）として知られている）を含有し得るのに対して、それは、望ましくは、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪またはオイルあるいは脂肪およびオイルの両方との混合物を含有する。好ましくは、親油性乳化剤（これは、安定剤として作用する）と共に、親水性乳化剤が含有される。オイルおよび脂肪の両方を含有させることもまた、好ましい。これらの乳化剤は、安定剤と共にまたはそれなしで、一緒に、いわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは、このオイルおよび脂肪と共に、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これは、これらのクリーム処方物の油性分散相を形成する。

#### 【0351】

本発明の処方物で使用するのに適当なエマルジェントおよび乳濁液安定剤には、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

#### 【0352】

この処方物に適当なオイルまたは脂肪の選択は、所望の表面的（cosmetic）特性を達成することに基づいている。このクリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるのに適当なコンシステンシーを備えた非油性で非汚染性かつ洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分枝鎖の一塩基または二塩基アルキルエステル（例えば、ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはCrodamol CAPとして知られている分枝鎖エステルのブレンド）が使用され得、最後の3個は、好ましいエステルである。これらは、所望の特性に依存して、単独で使用され得るか、または併用され得る。あるいは、融点が高い脂質（例えば、白色軟質パラフィンおよび/または液状パラフィンまたは他の鉱油）が、使用される。

#### 【0353】

本発明の薬学的処方物は、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤および必要に応じて、他の治療剤と共に、本発明の1種またはそれ以上の化合物を含有する。この活性剤を含有する薬学的処方物は、目的の投与方法に適切な任意の形状であり得る。例えば、経口用途に使用するとき、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁剤、分散性粉末または顆粒、乳濁液、硬質または軟質カプセル、シロップまたはエリキシル剤が調製され得る。経口用途用の組成物は、薬学的組成物の製造について当該技術分野で公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、口当たりが良い処方物を提供するために、甘味料、矯味矯臭剤、着色剤および防腐剤を含めた1種またはそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有し、これらは、錠剤の製造に適切である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、コーンスターチまたはアルギン酸）；結合剤（例

10

20

30

40

50

えば、セルロース、微結晶セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であり得る。これらの錠剤は、消化管での崩壊および吸収を遅らせるために、公知技術（マイクロカプセル化を含めて）により被覆され得、それにより、長期間にわたる持続作用が得られる。例えば、時間遅延物質（例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレート）は、単独で、またはワックスと共に、使用され得る。

#### 【0354】

経口用途用の処方物は、硬質ゼラチンカプセル（ここで、その活性成分は、不活性固形希釈剤（例えば、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されている）、または軟質ゼラチンカプセル（ここで、その活性成分は、水またはオイル（例えば、落花生油、液状パラフィンまたはオリーブ油）と混合されている）として、提供され得る。 10

#### 【0355】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液を製造するのに適切な賦形剤と混合して、この活性物質を含有する。このような賦形剤には、懸濁剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアカシアゴム）；分散剤または湿潤剤（例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）が挙げられる。この水性懸濁液はまた、1種またはそれ以上の防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル）、1種またはそれ以上の着色剤、1種またはそれ以上の矯味矯臭剤、および1種またはそれ以上の甘味料（例えば、スクロースまたはサッカリン）を含有し得る。 20

#### 【0356】

油性懸濁液は、この活性成分を、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油）または鉱油（例えば、液状パラフィン）で懸濁することにより、処方され得る。この油性懸濁液はまた、増粘剤（ミツロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコール）を含有し得る。甘味料（例えば、上で並べたもの）および矯味矯臭剤を、口当たりがよい経口処方物を提供するために、添加し得る。これらの組成物を、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸）の添加により、保存し得る。 30

#### 【0357】

水の添加により水性懸濁液を調製するのに適切な本発明の分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1種またはそれ以上の防腐剤と共に、この活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上で開示したものにより、例示される。さらなる賦形剤（例えば、甘味料、矯味矯臭剤および着色剤）もまた、存在し得る。

#### 【0358】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型乳濁液の形状であり得る。その油相は、植物油（例えば、オリーブ油または落花生油）、鉱油（例えば、液状パラフィン）、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤には、例えば、天然に存在するゴム（例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム）、天然に存在するホスファチド（例えば、大豆レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールとに由来のエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）、およびその部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。この乳濁液はまた、甘味料および矯味矯臭剤を含有し得る。シロップおよびエリキシル剤は、甘味料（例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース）と共に処方され得る。このような処方物また、粘滑薬、防腐剤、矯味矯臭剤または着色剤を含有し得る。 40

#### 【0359】

本発明の薬学的組成物はまた、無菌の注射可能処方物（例えば、無菌の注射可能水性懸 50

濁液または無菌の注射可能油性懸濁液)の形状であり得る。この懸濁液は、上で言及した適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、公知方法に従って、処方され得る。この無菌の注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能溶液または懸濁液(例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液)であり得るか、または凍結乾燥粉末として調製され得る。使用され得る適切なビヒクルおよび溶媒のうちには、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、溶媒または懸濁媒体として、無菌不揮発性油が通常使用され得る。この目的のために、任意の無刺激の不揮発性油が使用され得、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドがある。それに加えて、注射可能物の調製には、脂肪酸(例えば、オレイン酸)もまた、同様に使用され得る。

10

#### 【0360】

単回投薬形態を生成するためにキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、治療する宿主および特定の投与様式に依存して、変わる。例えば、ヒトへの経口投与向けの時間放出処方物は、約1~1000mgの活性物質(これは、適切かつ好都合な量のキャリア物質(これは、全組成物の約5~約95%(重量:重量)で変わり得る)と配合した)を含有し得る。この薬学的組成物は、投与のために、簡単に測定できる量を提供するように調製できる。例えば、静脈注入向けの水溶液は、適切な容量の注入が約30mL/時間の速度で起こり得るように、溶液1ミリリットルあたり、約3~約500μgの活性成分を含有し得る。

#### 【0361】

目に投与するのに適切な処方物には、点眼剤が挙げられ、ここで、その活性成分は、適切なキャリア(特に、活性成分の水溶性溶媒)に溶解または懸濁される。この活性成分は、好ましくは、このような処方物中にて、0.5~20重量%、有利には、0.5~10重量%、特に、約1.5重量%の濃度で、存在している。

20

#### 【0362】

口に局所投与するのに適切な処方物には、ロゼンジ(これは、味付け基剤(通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント)中に活性成分を含有する);香錠(これは、不活性基剤(例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア)中に活性成分を含有する)およびうがい薬(これは、適切な液体キャリア中に活性成分を含有する)が挙げられる。

30

#### 【0363】

直腸投与用の処方物は、適切な基剤(これは、例えば、カカオ脂またはサリチレートを含有する)を用いて、坐剤として提供され得る。

#### 【0364】

肺内投与または鼻内投与するのに適切な処方物は、例えば、0.1~500ミクロン(0.1ミクロンと500ミクロンとの間の範囲の、数ミクロンずつ(例えば、0.5、1、30、35ミクロンなど)の粒径を含めて)の範囲の粒径を有し、これは、鼻孔を通過して急速に吸入することにより、または肺胞嚢に達するように口を通過して吸入することにより、投与される。適切な処方物には、この活性成分の水溶液または油性溶液が挙げられる。エアロゾル投与または乾燥粉末投与に適切な処方物は、通常の方法に従って調製され得、そして他の治療剤(例えば、キナーゼ感染に関連した状態の治療または予防で従来使用されていた化合物)と共に、送達され得る。

40

#### 【0365】

腔内投与に適切な処方物は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡剤または噴霧処方物として提供され、これらは、この活性成分に加えて、当該技術分野で公知の適切なキャリアを含有する。

#### 【0366】

非経口投与するのに適切な処方物には、水性および非水性の無菌注射溶液が挙げられ、これらは、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質(これは、この処方物を目的レシピエントの血液と等張性にする);および水性および非水性無菌懸濁剤(これは、懸濁剤およ

50

び増粘剤を含み得る)を含有し得る。

#### 【0367】

これらの処方物は、単一用量または複数用量の容器(例えば、密封したアンプルおよびバイアル)で提供され、そして凍結乾燥状態で保存され、これは、使用直前に、無菌液状キャリア(例えば、注射用の水)を加えることだけが必要である。即席注射溶液および懸濁液は、先に記述した種類の無菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位投薬処方物には、本明細書中で先に引用したように、毎日用量または単位毎日副用量の活性成分またはそれらの適切な画分を含有するものがある。

#### 【0368】

上で具体的に言及した成分に加えて、本発明の処方物は、当該種類の処方物に関して当該技術分野で通常の他の薬剤を含有し得、例えば、経口投与するのに適切なものは、矯味矯臭剤を含有し得ることが理解できるはずである。

10

#### 【0369】

本発明は、さらに、獣医学組成物を提供し、この組成物は、そのための獣医学キャリアと共に、上で定義した少なくとも1種の活性成分を含有する。

#### 【0370】

獣医学キャリアとは、この組成物を投与する目的に有用な物質であり、これは、固形、液状または気体物質であり、これらはそれ以外は、獣医学分野で不活性または受容可能であり、この活性成分と相溶性である。これらの獣医学組成物は、経口的、非経口的、または任意の他の望ましい経路により、投与され得る。

20

#### 【0371】

本発明の化合物はまた、少ない頻度の投薬を可能にするかまたは活性成分の薬物動態または毒性プロファイルを向上させるように、活性成分の徐放を提供するのに処方され得る。従って、本発明はまた、持続放出または徐放用に処方された1種またはそれ以上の本発明の化合物を含有する組成物を提供した。

#### 【0372】

活性成分の有効用量は、少なくとも、治療する状態の性質、毒性、その化合物を予防的(低用量)に使用するかどうか、送達方法、および薬学的処方物に依存しており、そして通常の用量段階的増大研究を使用する臨床医により、決定される。それは、約0.0001~約100mg/体重1kg/日であると予想できる。典型的には、約0.01~約100mg/体重1kg/日である。さらに典型的には、約0.01~約5mg/体重1kg/日である。さらに典型的には、約0.05~約0.5mg/体重1kg/日である。例えば、約70kgの体重の成人の毎日候補用量は、1mg~1000mg、好ましくは、5mgと500mgとの間の範囲であり、そして単一用量または複数用量の形態をとり得る。

30

#### 【0373】

(投与経路)

本発明の1種またはそれ以上の化合物(本明細書中では、活性成分と呼んでいる)は、治療する状態に適切な任意の経路により、投与される。適切な経路には、経口、直腸、経鼻、局所(口腔内および舌下を含めて)、腔および非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外を含めて)などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態と共に変わり得ることが理解できる。本発明の化合物の利点は、それらが経口的に生物利用可能であり、経口投薬できることにある。

40

#### 【0374】

(併用療法)

本発明の活性成分はまた、他の活性成分と併用される。このような組み合わせは、治療する状態、成分の相互反応性および配合の薬理特性に基づいて、選択される。

#### 【0375】

患者に同時投与または逐次投与するために、単一剤形で、本発明の任意の化合物と1種またはそれ以上の他の活性成分とを混ぜ合わせることも可能である。この併用療法は、同

50

時または逐次レジメンで、投与され得る。逐次投与するとき、その組み合わせは、1回またはそれ以上の投与で、投与され得る。

#### 【0376】

この併用療法は、「相乗作用」および「相乗効果」を提供し得、すなわち、それらの活性成分を併用したときに達成された効果が、化合物を別々に使用することから生じる効果の和よりも高い。相乗効果は、これらの活性成分が以下であるとき、達成され得る：（１）混ぜ合わせた処方物において、共に処方され同時に投与または送達されるとき；（２）別々の処方物として、交互にまたは並行して送達されるとき；または（３）一部の他のレジメンによるとき。交互療法で送達するとき、これらの化合物を逐次（例えば、別々の錠剤、丸薬またはカプセル剤）または別々の注射器で異なる注射により投与または送達するとき、達成され得る。一般に、交互療法中にて、各活性成分の有効投薬量は、逐次（すなわち、順次）投与されるのに対して、併用療法では、２種またはそれ以上の活性成分の有効投薬量が共に投与される。

10

#### 【0377】

（本発明の化合物の代謝物）

本明細書中で記述した化合物のインビボ代謝産物もまた、本発明の範囲内である。このような産物は、例えば、主に酵素プロセスを原因として、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物をその代謝産物が生じるのに十分な期間にわたって哺乳動物と接触させる工程を包含するプロセスにより産生される化合物を包含する。このような産物は、典型的には、本発明の放射標識（例えば、 $^{14}\text{C}$ または $^3\text{H}$ ）化合物を調製し、それを動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル）またはヒトに検出可能用量（例えば、約 $0.5\text{ mg/kg}$ より高い用量）で非経口的に投与することにより、代謝を起こすのに十分な時間（典型的には、約30秒～30時間）を与え、そして尿、血液または他の生物学的試料からその変換産物を単離することにより、同定される。これらの産物は、それらが標識されるので、容易に単離される（他のものは、代謝物内に残存している抗原決定基に結合できる抗体を使用することにより、単離される）。その代謝物の構造は、通常の様式（例えば、MSまたはNMR分析）により、決定される。一般に、代謝物の分析は、当業者に周知の通常薬剤代謝物研究と同じ様式で、行われる。この変換産物は、他で特にインビボで見出されない限り、それ自身のキナーゼ阻害活性を有しないとしても、本発明の化合物を治療的に投薬する診断アッセイで有用である。

20

30

#### 【0378】

代理胃腸分泌における化合物の安定性を決定する方策および方法は、公知である。化合物は、本明細書中では、 $37^\circ\text{C}$ で1時間インキュベーションした際、代理腸液または胃液中にて、保護基の約50モルパーセント未満が脱保護される場合、胃腸管で安定であると定義される。これらの化合物が胃腸管で安定であるからといって、インビボで加水分解できないという意味ではないことに注意されたい。本発明のホスホネートプロドラッグは、典型的には、消化器系で安定であるが、通常、消化管腔、肝臓または他の代謝器官、または細胞内にて、その親薬剤に実質的に加水分解される。

#### 【0379】

（本発明の化合物を製造する代表的な方法）

本発明はまた、本発明の組成物を製造する多くの方法に関する。これらの組成物は、適用可能な有機合成技術のいずれかにより、調製される。このような技術の多くは、当該技術分野で周知である。しかしながら、これらの公知技術の多くは、以下の文献で詳しく述べられている：「Compendium of Organic Synthetic Methods」（John Wiley & Sons, New York）, Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971；Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974；Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977；Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980；V

40

50

ol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; および Vol. 6, Michael B. Smith; ならびに March, J., 「Advanced Organic Chemistry, Third Edition」、(John Wiley & Sons, New York, 1985), 「Comprehensive Organic Synthesis Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes」、Barry M. Trost, 編集長 (Pergamon Press, New York, 1993 年に印刷)。

#### 【0380】

本発明の組成物を調製する多数の代表的な方法を、以下で提供する。これらの方法は、このような調製の本質を例示すると解釈され、適用可能な方法の範囲を限定するとは解釈されない。

#### 【実施例】

#### 【0381】

(スキームおよび実施例)

これらの例示的な方法の一般局面は、以下および実施例に記載される。以下のプロセスの生成物の各々は、必要に応じて、その後のプロセスでの使用の前に、分離、単離および/または精製される。

#### 【0382】

一般に、温度、反応時間、溶媒、ワークアップ手順などのような反応条件は、実行する特定の反応について当該技術分野で一般的なものである。引例の物質は、本明細書中で引用した物質と共に、このような条件の詳細な記載を含む。典型的には、それらの温度は、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$  であり、溶媒は、非プロトン性またはプロトン性であり、そして反応時間は、10 秒間～10 日間である。ワークアップは、典型的には、任意の未反応試薬をクエンチすることについて、水/有機層系の間で分配し(抽出)、そして生成物を含有する層を分離することからなる。

#### 【0383】

酸化反応および還元反応は、典型的には、室温に近い温度(約  $20^{\circ}\text{C}$ ) で実行されるものの、水素化金属の還元については、しばしば、その温度は、 $0^{\circ}\text{C} \sim -100^{\circ}\text{C}$  まで低下され、溶媒は、典型的には、還元には、非プロトン性であり、そして酸化には、プロトン性または非プロトン性のいずれかであり得る。反応時間は、所望の変換を達成するように、調節される。

#### 【0384】

縮合反応は、典型的には、室温に近い温度で実行されるが、非平衡で動力学的に制御した縮合には、低くした温度( $0^{\circ}\text{C} \sim -100^{\circ}\text{C}$ ) もまた、一般的である。溶媒は、プロトン性(これは、平衡化反応で一般的である)または非プロトン性(これは、動力学的に制御した反応で一般的である)のいずれかであり得る。

#### 【0385】

標準的な合成技術(例えば、反応副生成物の共沸除去および無水反応条件(例えば、不活性ガス環境)の使用)は、当該技術分野で一般的であり、そして適用可能であるとき、適用される。

#### 【0386】

「処理された(treated)」、「処理する(treating)」、「処理(treatment)」などの用語は、化学合成操作に関連して使用するとき、接触させこと、混合すること、反応させること、接触を起こすことを意味し、また、1 種またはそれ以上の化学要素が 1 種またはそれ以上の他の化学要素に変換するような様式で処理されることを示す当該技術分野で通例の他の用語を意味する。このことは、「化合物 1 を化合物 2 で処理する」ことが、「化合物 1 を化合物 2 と反応させること」、「化合物 1 を化合物 2 と接触させること」、「化合物 1 を化合物 2 と反応させること」と同義であること、また、化合物 1 を化合物 2 で「処理し」、「反応し」、「反応させる」などを合理的に示す

10

20

30

40

50

有機合成の技術分野で通例の他の表現と同義であることを意味する。例えば、「処理する」とは、有機化学物質を反応させる通常の合理的な様式を意味する。特に明記しない限り、通常の濃度（0.01 M～10 M、典型的には、0.1 M～1 M）、温度（-100℃～250℃、典型的には、-78℃～150℃、さらに典型的には、-78℃～100℃、さらにより典型的には、0℃～100℃）、反応容器（典型的には、ガラス、プラスチック、金属）、溶媒、圧力、雰囲気（典型的には、酸素および水に非感受性の反応には空気、あるいは、酸素または水に感受性の反応には窒素もしくはアルゴン）などが意図されている。有機合成の技術分野で公知の類似反応の知見は、所定プロセスで「処理する」条件および装置を選択する際に、使用される。特に、有機合成の当業者は、当該技術分野の知見に基づいて、記述したプロセスの化学反応をうまく実行することが合理的に予想される条件および装置を選択する。 10

#### 【0387】

上記および実施例の代表的なスキーム（以下、「代表的スキーム」と呼ぶ）の各々を改良すると、生成される特定の代表的な物質の種々の類似物が得られる。有機合成の適切な方法を記述している上記引用は、このような変更に応用可能である。

#### 【0388】

代表的スキームの各々では、互いからおよび／または出発物質から反応生成物を分離することが有利であり得る。各工程または一連の工程の所望生成物は、当該技術分野で通例の技術により、所望程度の均一性になるまで、分離および／または精製（以下、分離と呼ぶ）される。典型的には、このような分離には、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華またはクロマトグラフィーが挙げられる。クロマトグラフィーは、多数の方法が挙げられ得、これには、例えば、以下が挙げられる：逆相および順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧および低圧液体クロマトグラフィー方法および装置；小規模分析；疑似移動床（SMB）および分取薄層または厚層クロマトグラフィー、ならびに小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィー技術。 20

#### 【0389】

他の種類の分離方法には、所望生成物、未反応出発物質、反応副生成物などに結合するかまたはそれらを分離可能にする試薬で混合物を処理することが挙げられる。このような試薬には、吸着剤または吸収剤（例えば、活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体など）が挙げられる。あるいは、これらの試薬は、塩基性物質の場合には酸、酸性物質の場合には塩基、結合試薬（例えば、抗体、結合タンパク質）、選択的キレート剤（例えば、クラウンエーテル、液体／液体イオン交換試薬（LIX）など）であり得る。 30

#### 【0390】

適切な分離方法の選択は、関与している物質の性質に依存している。例えば、沸点、および蒸留および昇華の際の分子量、クロマトグラフィーの際の極性官能基の存在または不存在、多相抽出の際の酸性媒体および塩基性媒体中の物質の安定性など。当業者は、所望の分離を最も達成し易い技術を適用する。

#### 【0391】

立体異性体を実質的に含まない単一異性体（例えば、鏡像異性体）は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成のような方法を使用して、そのラセミ混合物の分割により、得られる。（「Stereochemistry of Carbon Compounds」（1962）by E. L. Eliel, McGraw Hill；Loc hmuller, C. H., （1975）J. Chromatogr., 113：（3）283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、以下を含めた任意の適切な方法により、分離され単離できる：（1）キラル化合物を使ったイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別結晶化または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬を使ったジアステレオマー化合物の形成、これらのジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、および（3）キラル条件下での実質的に純粋または富化立体異性体の直接的な分離。 40

#### 【0392】

方法（１）では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基（例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 $\alpha$ -メチル- $\beta$ -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）と酸性官能基を有する不斉化合物（例えば、カルボン酸およびスルホン酸）との反応により、形成できる。これらのジアステレオマー塩は、分別結晶化またはイオンクロマトグラフィーにより分離するように誘発され得る。これらの光学異性体をアミノ化合物から分離するために、キラルカルボン酸またはスルホン酸（例えば、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸または乳酸）を加えると、これらのジアステレオマー塩が形成できる。

### 【０３９３】

あるいは、方法（２）により、分割する基質は、キラル化合物の鏡像異性体と反応されて、ジアステレオマー対を形成する（Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322）。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物を鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させることに続いて、これらのジアステレオマーを分離し加水分解して遊離の鏡像異性的に濃縮したキサンテンを得ることにより、形成できる。光学純度を決定する方法は、そのラセミ混合物のキラルエステル（例えば、塩基の存在下でのメンチルエステル（例えば、（-）メンチルクロロホルメート）またはMosherエステル、酢酸 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -（トリフルオロメチル）フェニル（Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47: 4165））を製造する工程、および２種のアトロプ異性体状ジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルで分析する工程を包含する。アトロプ化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性体状ナフチル-イソキノリンを分離する方法に従う順相および逆相クロマトグラフィーにより、分離され単離できる（Hoye, T., WO 96/15111）。方法（３）により、２種の鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーにより、分離できる（「Chiral Liquid Chromatography」(1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513: 375-378）。濃縮または精製した鏡像異性体は、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するのに使用される方法（例えば、旋光度および円二色性）により、識別できる。

### 【０３９４】

（実施例一般セクション）

本発明の化合物を調製する多数の代表的な方法は、本明細書中、例えば、以下の実施例で提供される。これらの方法は、このような調製の本質を例示すると解釈され、適用可能な方法の範囲を限定するとは解釈されない。本発明のある種の化合物は、本発明の他の化合物を調製するための中間体として、使用できる。例えば、本発明の種々のホスホネート化合物の相互変換を以下で説明する。

### 【０３９５】

（ホスホネートR-リンカーP(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、R-リンカーP(O)(OR<sup>1</sup>)(OH)およびR-リンカーP(O)(OH)<sub>2</sub>の相互変換）

以下のスキーム３２～３８では、一般構造R-リンカーP(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>（ここで、R<sup>1</sup>基は、同一または異なり得る）のホスホネートエステルの調製を描写する。ホスホネートエステルまたはその前駆体に結合したR<sup>1</sup>基は、確立された化学変換を使用して、変えられ得る。ホスホネートの相互変換反応は、スキームＳ３２で図示している。スキーム３２のR基は、本発明の化合物またはそれらの前駆体にいずれかにおいて、下部構造（すなわち、薬剤「足場」）を表わし、そこに、置換基であるリンカーP(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>が結合している。ホスホネート相互変換を行う合成経路の間にて、R内の特定の官能基は、保護され得る。所定のホスホネート変換に使用される方法は、置換基R<sup>1</sup>の性質、およびホスホネート基が結合される基質の性質に依存している。ホスホネートエステルの調製および加水分解は、*Organic Phosphorus Compounds*, G

. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 9 ff で記述されている。

#### 【0396】

一般に、ホスホネートエステルの合成は、求核性アミンまたはアルコールと、対応する活性化ホスホネート求電子前駆体とをカップリングすることにより達成される。例えば、ヌクレオシドの5'-ヒドロキシへのクロロホスホネート付加は、ヌクレオシドホスホン酸モノエステルを調製する周知方法である。この活性化前駆体は、いくつかの周知方法により、調製される。これらのプロドラッグを合成するのに有用なクロロホスホネートは、置換1, 3-プロパンジオールから調製される (Wissnerら、(1992) J. Med. Chem. 35:1650)。クロロホスホネートは、対応するクロロホスホランの酸化により、製造され (Andersonら、(1984) J. Org. Chem. 49:1304)、これは、置換ジオールと三塩化リンとの反応により、得られる。あるいは、このクロロホスホネート試薬は、置換1, 3-ジオールをオキシ塩化リンで処理することにより、製造される (Patoisら、(1990) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1577)。クロロホスホネート種はまた、対応する環状ホスファイト (これは、順に、クロロホスホランまたはホスホロアミデート中間体のいずれかから製造できる) から、その場で生成され得る (Silverburgら、(1996) Tetrahedron Lett., 37:771-774)。ピロホスフェートまたはリン酸のいずれかから調製したホスホロフルオリデート中間体はまた、環状プロドラッグの調製において、前駆体として作用し得る (Watanabeら、(1988) Tetrahedron Lett., 29:5763-66)。

#### 【0397】

本発明のホスホネートプロドラッグはまた、光延反応 (Mitsunobu, (1981) Synthesis, 1; Campbell, (1992) J. Org. Chem., 57:6331) により、その遊離酸から調製され得、また、他の酸カップリング試薬から調製され得、これらには、カルボジイミド (Alexanderら、(1994) Collect. Czech. Chem. Commun. 59:1853; Casararaら、(1992) Bioorg. Med. Chem. Lett., 2:145; Ohashiら、(1988) Tetrahedron Lett., 29:1189)、およびベンゾトリアゾリルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウム塩 (Campagneら、(1993) Tetrahedron Lett., 34:6743) が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0398】

ハロゲン化アリールは、ホスファイト誘導体との $\text{Ni}^{+2}$ 触媒反応を受けて、ホスホン酸アリール含有化合物が得られる (Balthazarら (1980) J. Org. Chem. 45:5425)。ホスホネートはまた、パラジウム触媒の存在下にて、芳香族トリフレートを使用して、このクロロホスホネートから調製され得る (Petrakisら、(1987) J. Am. Chem. Soc. 109:2831; Luら、(1987) Synthesis, 726)。別の方法では、ホスホン酸アリールエステルは、アニオン転位条件下にて、リン酸アリールから調製される (Melvin (1981) Tetrahedron Lett. 22:3375; Casteelら、(1991) Synthesis, 691)。環状ホスホン酸アルキルのアルカリ金属誘導体とのN-アルコキシアリール塩は、ヘテロアリール-2-ホスホネートリンカーの一般的な合成を提供する (Redmore (1970) J. Org. Chem. 35:4114)。上述の方法はまた、その $\text{W}^5$ 基が複素環である化合物に拡張できる。ホスホネートの環状-1, 3-プロパニルプロドラッグはまた、塩基 (例えば、ピリジン) の存在下にて、カップリング試薬 (例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)) を使用して、ホスホン二酸および置換プロパン-1, 3-ジオールから合成される。1, 3-ジイソプロピルカルボジイミドのような他のカルボジイミドベースのカップリング試薬または水溶性試薬である1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC

I) もまた、環状ホスホネートプロドラッグの合成に利用できる。

#### 【0399】

ホスホネートジエステル S 3 2. 1 の対応するホスホネートモノエステル S 3 2. 2 への変換 (スキーム 3 2、反応 1) は、多数の方法により、達成できる。例えば、エステル S 3 2. 1 (ここで、 $R^1$  は、アラルキル基 (例えば、ベンジル) である) は、J. Org. Chem., 1995, 60: 2946 で記述されているように、第三級有機塩基 (例えば、ジアザビシクロオクタン (DABCO) またはキヌクリジン) との反応により、モノエステル化合物 S 3 2. 2 に変換できる。この反応は、不活性炭化水素溶媒 (例えば、トルエンまたはキシレン) 中にて、約 110 °C で、実行される。ジエステル S 3 2. 1 (ここで、 $R^1$  は、アリール基 (例えば、フェニル) またはアルケニル基 (例えば、アリル) である) のモノエステル S 3 2. 2 への変換は、エステル S 3 2. 1 を塩基 (例えば、アセトニトリル中の水酸化ナトリウム水溶液または水性テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム) で処理することにより、行うことができる。ホスホネートジエステル S 3 2. 1 (ここで、 $R^1$  基の一方は、アラルキル (例えば、ベンジル) であり、そして他方は、アルキルである) は、例えば、炭素担持パラジウム触媒を使用する水素化により、モノエステル S 3 2. 2 (ここで、 $R^1$  は、アルキルである) に変換できる。 $R^1$  基の両方がアルケニル (例えば、アリル) であるホスホネートジエステルは、例えば、アリルカルボキシレートを開裂するための J. Org. Chem., 38: 3224 1973 で記述された手順を使用することにより、必要に応じて、ジアザビシクロオクタンの存在下にて、還流状態で、水性エタノール中で、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (Wilkinson 触媒) で処理することにより、 $R^1$  がアルケニルであるモノエステル S 3 2. 2 に変換できる。

#### 【0400】

ホスホネートジエステル S 3 2. 1 またはホスホネートモノエステル S 3 2. 2 の対応するホスホン酸 S 3 2. 3 (スキーム 3 2、反応 2 および 3) への変換は、J. Chem. Soc., Chem. Comm., 739, (1979) で記述されているように、このジエステルまたはモノエステルを臭化トリメチルシリルと反応させることにより、行うことができる。この反応は、不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中にて、必要に応じて、シリル化剤 (例えば、ビス (トリメチルシリル) トリフルオロアセトアミド) の存在下にて、室温で、行われる。ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 (ここで、 $R^1$  は、アラルキル (ベンジル) ) は、パラジウム触媒で水素化することにより、または含エーテル溶媒 (例えば、ジオキサン) 中にて塩化水素で処理することにより、対応するホスホン酸 S 3 2. 3 に変換される。ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 (ここで、 $R^1$  は、アルケニル (例えば、アリル) である) は、例えば、Helv. Chim. Acta., 68: 618, 1985 で記述された手順を使用して、水性有機溶媒 (例えば、15% 水性アセトニトリルまたは水性エタノール) 中にて、Wilkinson 触媒と反応させることにより、ホスホン酸 S 3 2. 3 に変換される。ホスホネートエステル S 3 2. 1 (ここで、 $R^1$  は、ベンジルである) のパラジウム触媒水素化分解は、J. Org. Chem., 24: 434, 1959 で記述されている。ホスホネートエステル S 3 2. 1 (ここで、 $R^1$  は、フェニルである) の白金触媒水素化分解は、J. Am. Chem. Soc., 78: 2336, 1956 で記述されている。

#### 【0401】

ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 のホスホネートジエステル S 3 2. 1 への変換 (スキーム 3 2、反応 4) (ここで、新たに導入した  $R^1$  基は、アルキル、アラルキル、ハロアルキル (例えば、クロロエチル) またはアラルキルである) は、カップリング剤の存在下にて、基質 S 3 2. 2 がヒドロキシ化合物  $R^1$  OH と反応される多数の反応により、行うことができる。典型的には、第二ホスホネートエステル基は、最初に導入されたホスホネートエステル基とは異なり、すなわち、 $R^1$  に続いて  $R^2$  が導入され、ここで、 $R^1$  および  $R^2$  の各々は、アルキル、アラルキル、ハロアルキル (例えば、クロロエチル) またはアラルキルであり (スキーム 3 2、反応 4 a)、それにより、S 3 2. 2 は、S 3 2

. 1 a に変換される。適当なカップリング剤には、カルボキシレートエステルを調製する  
 のに使用されるものがあり、これには、カルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカル  
 ボジイミドであって、この場合、その反応は、好ましくは、塩基性有機溶媒（例えば、ピ  
 リジン）中で、行われる）、または（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリ  
 ジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PYBOP, Sigma）（この場合、  
 その反応は、第三級有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、極  
 性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、実行される）、または Aldrich  
 10 1-2 (Aldrich)（この場合、その反応は、トリアリールホスフィン（例えば、  
 トノフェニルホスフィン）の存在下にて、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で、実行  
 される）が挙げられる。あるいは、ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 のジエステル S  
 3 2. 1 への変換は、上記のように（スキーム 7）、光延反応を使用することにより、行  
 われる。その基質は、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリアリールホスフィン（  
 例えば、トリフェニルホスフィン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物  $R^1 OH$  と反応され  
 る。あるいは、ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 は、このモノエステルを  $R^1$  がアル  
 ケニルまたはアリールアルキルであるハライド  $R^1 Br$  と反応させることにより、ホスホ  
 ネートジエステル S 3 2. 1 に変換され、ここで、導入された  $R^1$  基は、アルケニルまた  
 はアリールアルキルである。このアルキル化反応は、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存  
 在下にて、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル）中で、  
 行われる。あるいは、このホスホネートモノエステルは、2 段階手順で、このホスホネ  
 ートジエステルに変換される。第一段階では、ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 は、O  
 rganic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapov  
 20 ff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 で記述されているよう  
 に、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどと反応させることにより、クロロ類似物 RP  
 (O) (OR<sup>1</sup>) Cl に変換でき、そのように得られた生成物である RP (O) (OR<sup>1</sup>)  
 ) Cl は、次いで、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物  
 $R^1 OH$  と反応されて、ホスホネートジエステル S 3 2. 1 が得られる。

#### 【0402】

ホスホン酸 R-リンカー P (O) (OH)<sub>2</sub> は、成分  $R^1 OH$  または  $R^1 Br$  の 1 モル  
 割合だけを使用すること以外は、ホスホネートジエステル R-リンカー P (O) (OR<sup>1</sup>)  
 )<sub>2</sub> S 3 2. 1 を調製するために上で記述した方法により、ホスホネートモノエステル  
 30 RP (O) (OR<sup>1</sup>) (OH)（スキーム 3 2、反応 5）に変換できる。ホスホン酸ジアル  
 キルは、以下の方法に従って、調製され得る：Quastら (1974) Synthesis  
 490; Stowellら (1990) Tetrahedron Lett. 3  
 261; US 5663159。

#### 【0403】

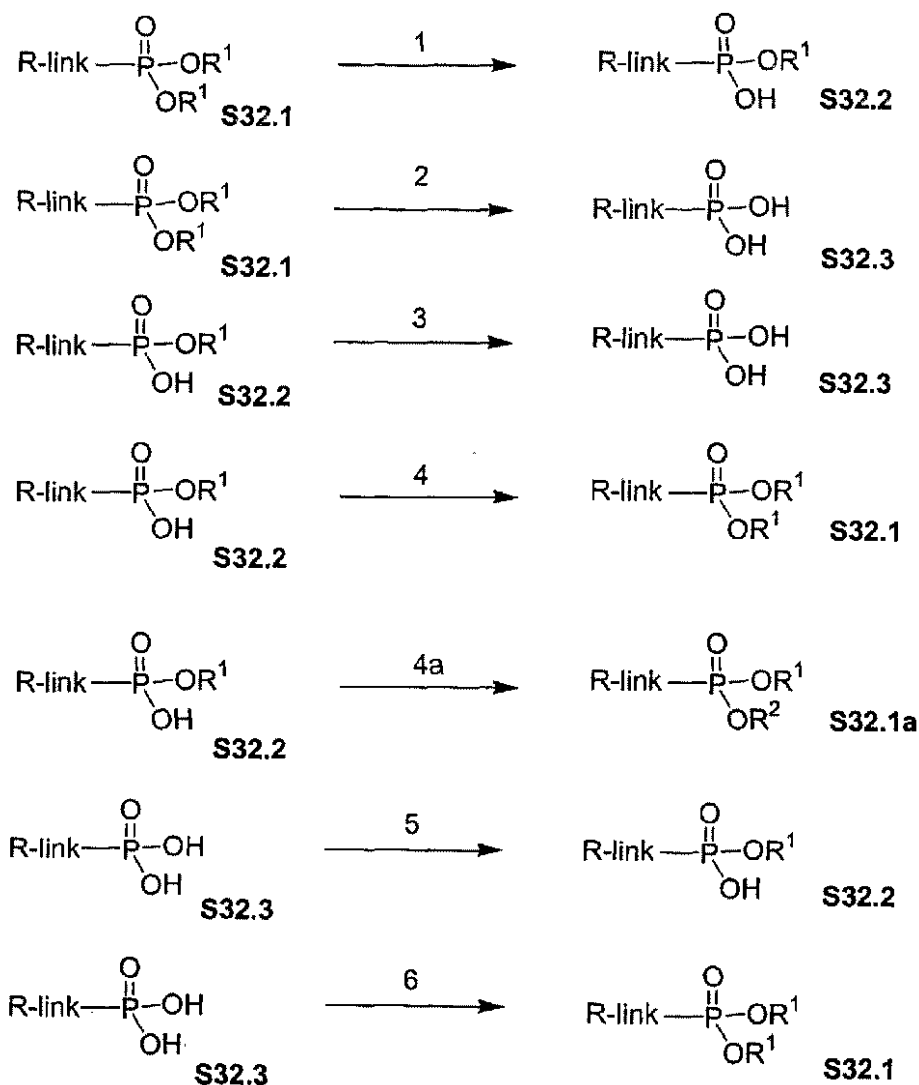
ホスホン酸 R-リンカー P (O) (OH)<sub>2</sub> S 3 2. 3 は、カップリング剤（例えば  
 、 Aldrich 1-2 (Aldrich) およびトリフェニルホスフィン）の存在  
 下にて、ヒドロキシ化合物  $R^1 OH$  とのカップリング反応により、ホスホネートジエステ  
 ル R-リンカー P (O) (OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub> S 3 2. 1（スキーム 3 2、反応 6）に変換でき  
 る。この反応は、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で、行われる。あるいは、ホスホン  
 40 酸 S 3 2. 3 は、ピリジン中にて、約 70 °C で、例えば、フェノールおよびジシクロヘキ  
 シルカルボジイミドを使用するカップリング反応により、ホスホン酸エステル S 3 2. 1  
 （ここで、 $R^1$  は、アリールである）に変換される。あるいは、ホスホン酸 S 3 2. 3 は  
 、アルキル化反応により、ホスホン酸エステル S 3 2. 1（ここで、 $R^1$  は、アルケニル  
 である）に変換される。このホスホン酸は、極性有機溶媒（例えば、アセトニトリル溶液）  
 中にて、還流温度で、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にて、臭化アルケニル  $R^1$   
 $R^1 Br$  と反応されて、ホスホン酸エステル S 3 2. 1 が得られる。

#### 【0404】

（スキーム 3 2）

#### 【0405】

【化 1 5 8】



(ホスホネートカルバメートの調製)

ホスホン酸エステルは、カルバメート連鎖を含有し得る。カルバメートの調製は、Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, ed., Pergamon, 1995, Vol. 6, p. 416 ff および Organic Functional Group Preparations, by S. R. Sandler and W. Karo, Academic Press, 1986, p. 260 ff で記述されている。そのカルバモイル基は、Ellis, US 2002/0103378 A1 and Hajima, US 6018049 の教示を含めて、当該技術分野で公知の方法に従って、水酸基の反応により、形成され得る。

【0406】

スキーム 33 は、このカルバメート連鎖を合成する種々の方法を図示している。スキーム 33 で示すように、カルバメートを生成する一般的な反応では、アルコール S33.1 は、本明細書中で記述したようにして、活性化誘導体 S33.2 に変換され、ここで、Lv は、脱離基（例えば、ハロ、イミダゾリル、ベンゾトリアゾイルなど）である。次いで、活性化誘導体 S33.2 は、アミン S33.3 と反応されて、カルバメート生成物 S33.4 が得られる。スキーム 33 の例 1～7 は、この一般的な反応を行う方法を描写している。例 8～10 は、カルバメートを調製する代替的な反応を図示している。

## 【0407】

スキーム33、例1は、アルコールS33.5のクロロホルミル誘導体を使用するカルバメートの調製を図示している。この手順では、アルコールS33.5は、Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965で記述されているように、不活性溶媒（例えば、トルエン）中にて、約0℃で、ホスゲンと反応されるか、またはOrg. Syn. Coll. Vol. 6, 715, 1988で記述されているように、同等な試薬（例えば、トリクロロメトキシクロホルメート）と反応されて、クロロホルメートS33.6が得られる。次いで、後者の化合物は、有機塩基または無機塩基の存在下にて、アミン成分S33.3と反応されて、カルバメートS33.7が得られる。例えば、クロロホルミル化合物S33.6は、Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965で記述されているように、水混和性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、水酸化ナトリウム水溶液の存在下にて、アミンS33.3と反応されて、カルバメートS33.7が得られる。あるいは、この反応は、ジクロロメタン中で、有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミンまたはジメチルアミノピリジン）の存在下にて、実行される。

## 【0408】

スキーム33、例2は、クロロホルメート化合物S33.6とイミダゾールとの反応でイミダゾリジドS33.8を生成することを描写している。次いで、このイミダゾリジド生成物は、アミンS33.3と反応されて、カルバメートS33.7が得られる。このイミダゾリジドの調製は、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、0℃で、実行され、このカルバメートの調製は、J. Med. Chem., 1989, 32, 357で記述されているように、類似の溶媒中にて、室温で、必要に応じて、塩基（例えば、ジメチルアミノピリジン）の存在下にて、行われる。

## 【0409】

スキーム33、例3は、クロロホルメートS33.6と活性化ヒドロキシル化合物R"OHとの反応により混合炭酸エステルS33.10を得ることを描写している。この反応は、不活性有機溶媒（例えば、エーテルまたはジクロロメタン）中で、塩基（例えば、ジシクロヘキシルアミンまたはトリエチルアミン）の存在下にて、行われる。ヒドロキシル成分R"OHは、スキーム33で示された化合物S33.19～S33.24および類似化合物の群から選択される。例えば、もし、成分R"OHがヒドロキシベンゾトリアゾールS33.19、N-ヒドロキシスクシンイミドS33.20またはペンタクロロフェノールS33.21であるなら、Can. J. Chem., 1982, 60, 976で記述されているように、含エーテル溶媒中での、ジシクロヘキシルアミンの存在下にて、このクロロホルメートとヒドロキシル化合物との反応により、混合したカーボネートS33.10が得られる。成分R"OHがペンタフルオロフェノールS33.22または2-ヒドロキシピリジンS33.23である類似の反応は、Syn., 1986, 303およびChem. Ber. 118, 468, 1985で記述されているように、含エーテル溶媒中で、トリエチルアミンの存在下にて、実行される。

## 【0410】

スキーム33、例4は、アルキルオキシカルボニルイミダゾールS33.8を使用するカルバメートの調製を図示している。この手順では、アルコールS33.5は、等モル量のカルボニルジイミダゾールS33.11と反応されて、中間体S33.8を調製する。この反応は、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン）中にて、行われる。次いで、アシルオキシイミダゾールS33.8は、等モル量のアミンR'NH<sub>2</sub>と反応されて、カルバメートS33.7が得られる。この反応は、Tet. Lett., 42, 2001, 5227で記述されているように、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて実行されて、カルバメートS33.7が得られる。

## 【0411】

スキーム33、例5は、中間体アルコキシカルボニルベンゾトリアゾールS33.13によるカルバメートの調製を図示している。この手順では、アルコールROHは、室温で、等モル量のベンゾトリアゾールカルボニルクロライドS33.12と反応されて、アル

コキシカルボニル生成物 S 3 3. 1 3 が得られる。この反応は、*Synthesis*, 1977, 704 で記述されているように、有機溶媒（例えば、ベンゼンまたはトルエン）中で、第三級有機アミン（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、実行される。次いで、その生成物は、アミン  $R'NH_2$  と反応されて、カルバメート S 3 3. 7 が得られる。この反応は、*Synthesis*, 1977, 704 で記述されているように、トルエンまたはエタノール中にて、室温～約 80℃で、行われる。

#### 【0412】

スキーム 3 3、例 6 は、カルバメートの調製を図示しており、ここで、カーボネート ( $R''O$ )<sub>2</sub>CO S 3 3. 1 4 は、アルコール S 3 3. 5 と反応されて、中間体アルキルオキシカルボニル S 3 3. 1 5 が得られる。次いで、後者の試薬は、アミン  $R'NH_2$  と反応されて、カルバメート S 3 3. 7 が得られる。試薬 S 3 3. 1 5 がヒドロキシベンゾトリアゾール S 3 3. 1 9 から誘導される手順は、*Synthesis*, 1993, 908 で記述されている；試薬 S 3 3. 1 5 が N-ヒドロキシスクシンイミド S 3 3. 20 から誘導される手順は、*Tet. Lett.*, 1992, 2781 で記述されている；試薬 S 3 3. 1 5 が 2-ヒドロキシピリジン S 3 3. 23 から誘導される手順は、*Tet. Lett.*, 1991, 4251 で記述されている；試薬 S 3 3. 1 5 が 4-ニトロフェノール S 3 3. 24 から誘導される手順は、*Synthesis*, 1993, 103 で記述されている。等モル量のアルコール ROH とカーボネート S 3 3. 1 4 との間の反応は、不活性有機溶媒中にて、室温で、行われる。

10

#### 【0413】

スキーム 3 3、例 7 は、アルコキシカルボニルアジド S 3 3. 1 6 からのカルバメートの調製を図示している。この手順では、クロロギ酸アルキル S 3 3. 6 は、アジド（例えば、アジ化ナトリウム）と反応されて、アルコキシカルボニルアジド S 3 3. 1 6 が得られる。次いで、後者の化合物は、等モル量のアミン  $R'NH_2$  と反応されて、カルバメート S 3 3. 7 が得られる。この反応は、例えば、*Synthesis*, 1982, 404 で記述されているように、室温で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中にて、行われる。

20

#### 【0414】

スキーム 3 3、例 8 は、アルコール ROH とアミン S 3 3. 1 7 のクロロホルミル誘導体との間の反応によるカルバメートの調製を図示している。この手順（これは、*Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 647 で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、混ぜ合わされて、カルバメート S 3 3. 7 が得られる。

30

#### 【0415】

スキーム 3 3、例 9 は、アルコール ROH とイソシアネート S 3 3. 1 8 との間の反応によるカルバメートの調製を図示している。この手順（これは、*Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 645 で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒（例えば、エーテルまたはジクロロメタン）中にて、混ぜ合わせられて、カルバメート S 3 3. 7 が得られる。

40

#### 【0416】

スキーム 3 3、例 10 は、アルコール ROH とアミン  $R'NH_2$  との間の反応によるカルバメートの調製を図示している。この手順（これは、*Chem. Lett.* 1972, 373 で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、第三級塩基（例えば、トリエチルアミン）およびセレンの存在下にて、混ぜ合わされる。その溶液に一酸化炭素が通され、反応が進行して、カルバメート S 3 3. 7 が得られる。

#### 【0417】

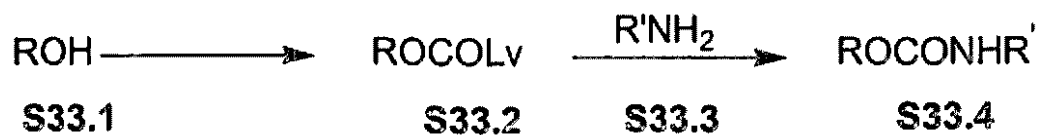
（スキーム 3 3. カルバメートの調製）

50

(一般的な反応)

【0418】

【化159-1】

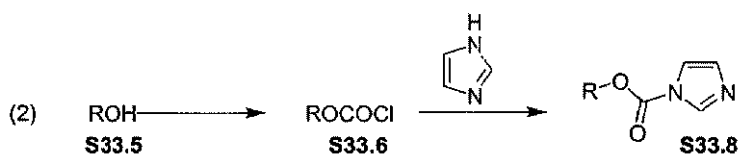
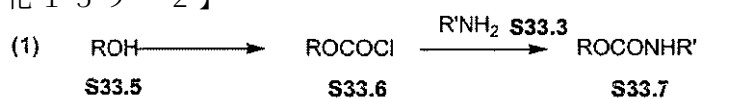


(例)

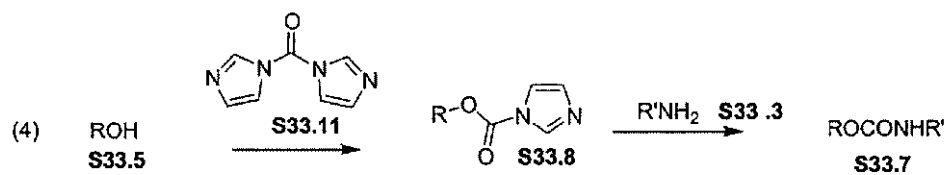
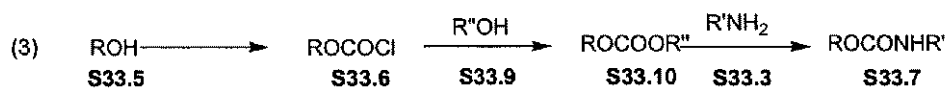
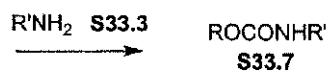
10

【0419】

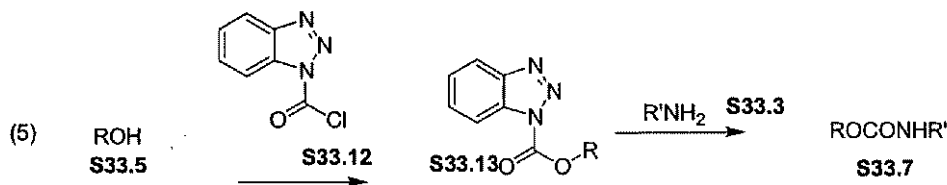
【化159-2】



20



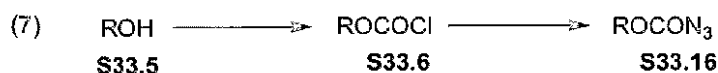
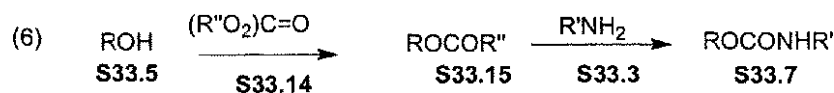
30



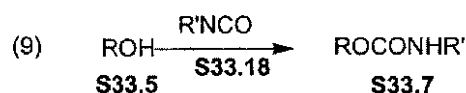
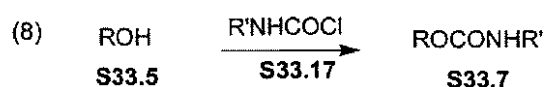
40

【0420】

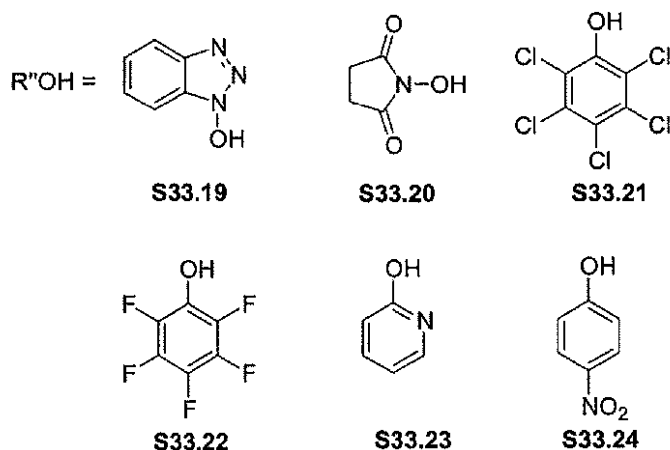
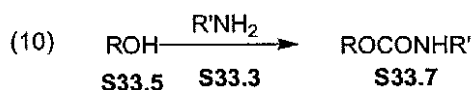
## 【化 1 6 0】



10



20



30

(カルボアルコキシ置換ホスホネートビスアミデート、モノアミデート、ジエステルおよびモノエステルの調製)

ホスホン酸をアミデートおよびエステルに変換する多数の方法が利用可能である。1群の方法では、このホスホン酸は、単離し活性化した中間体（例えば、塩化ホスホリル）に変換されるか、またはアミンまたはヒドロキシ化合物との反応のためにその場で活性化されるか、いずれかである。

40

## 【0 4 2 1】

ホスホン酸の塩化ホスホリルへの変換は、例えば、J. Gen. Chem. USSR, 1983, 53, 480, Zh. Obshchei Khim., 1958, 28, 1063またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144で記述されているように、塩化チオニルと反応させることにより、またはJ. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3251またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144で記述されているように、塩化オキサリルと反応させることにより、またはJ. Org. Chem

50

., 2001, 66, 329またはJ. Med. Chem., 1995, 38, 1372で記述されているように、五塩化リンと反応させることにより、達成される。次いで、得られた塩化ホスホリルは、塩基の存在下にて、アミンまたはヒドロキシ化合物と反応されて、これらのアミデートまたはエステル生成物が得られる。

#### 【0422】

ホスホン酸は、J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 312またはNucleosides & Nucleotides (2000) 19:1885で記述されているように、カルボニルジイミダゾールと反応させることにより、活性化イミダゾリル誘導体に変換される。活性化スルホニルオキシ誘導体は、ホスホン酸と塩化トリクロロメチルスルホニルとを反応させることにより、またはTet. Lett. (1996) 7857またはBioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8:663で記述されているように、塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルと反応させることにより、得られる。活性化されたスルホニルオキシ誘導体は、次いで、アミンまたはヒドロキシ化合物と反応されて、アミデートまたはエステルが得られる。

10

#### 【0423】

あるいは、このホスホン酸およびアミンまたはヒドロキシ反応物は、ジイミドカップリング剤の存在下にて、混ぜ合わせられる。ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下でのカップリング反応によるホスホン酸アミデートおよびエステルの調製は、例えば、J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 312またはColl. Czech. Chem. Comm. (1987) 52:2792で記述されている。ホスホン酸を活性化およびカップリングするためのエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドの使用は、Tet. Lett., (2001) 42:8841またはNucleosides & Nucleotides (2000) 19:1885で記述されている。

20

#### 【0424】

ホスホン酸からアミデートおよびエステルを調製するための多数のさらなるカップリング試薬が記述されている。これらの試薬には、Aldrichiol-2、およびPYBOPおよびBOP（これらは、J. Org. Chem., 1995, 60, 5214およびJ. Med. Chem. (1997) 40:3842で記述されている）、メシチレン-2-スルホニル-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール(MSNT)（これらは、J. Med. Chem. (1996) 39:4958で記述されている）、ジフェニルホスホリルアジド（これは、J. Org. Chem. (1984) 49:1158で記述されている）、1-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール(TPSNT)（これは、Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8:1013で記述されている）、プロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BroP)（これは、Tet. Lett., (1996) 37:3997で記述されている）、2-クロロ-5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン（これは、Nucleosides & Nucleotides 1995, 14, 871で記述されている）、およびクロロリン酸ジフェニル（これは、J. Med. Chem., 1988, 31, 1305で記述されている）が挙げられる。

30

40

#### 【0425】

ホスホン酸は、光延反応により、アミデートおよびエステルに変換され、ここで、このホスホン酸およびアミンまたはヒドロキシ反応物は、トリアリールホスフィンおよびジアリルキルアゾジカルボキシレートの存在下にて、混ぜ合わせる。その手順は、Org. Lett., 2001, 3, 643, or J. Med. Chem., 1997, 40, 3842で記述されている。

#### 【0426】

ホスホン酸エステルはまた、適当な塩基の存在下にて、ホスホン酸とハロ化合物との間の反応により、得られる。この方法は、例えば、Anal. Chem., 1987, 59, 1056、またはJ. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1993

50

, 19, 2303, または J. Med. Chem., 1995, 38, 1372、または Tet. Lett., 2002, 43, 1161 で記述されている。

#### 【0427】

スキーム 34～37 は、ホスホネートエステルおよびホスホン酸の、カルボアルコキシ置換ホスホロビスアミデート (スキーム 34)、ホスホロアミデート (スキーム 35)、ホスホネートモノエステル (スキーム 36) およびホスホネートジエステル (スキーム 37) への変換を図示している。スキーム 38 は、gem-ジアルキルアミノホスホネート試薬の合成を図示している。

#### 【0428】

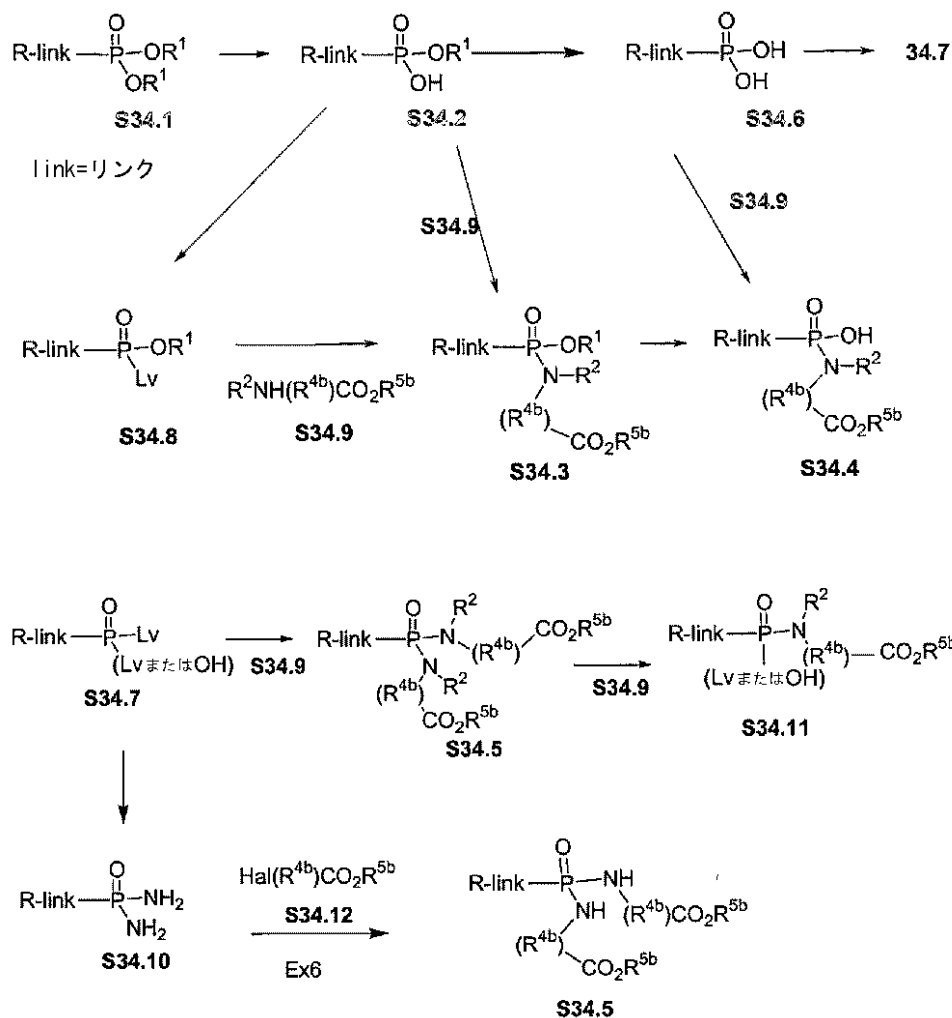
スキーム 34 は、ホスホネートジエステル S 34. 1 をホスホンビスアミデート S 34. 5 に変換する種々の方法を図示している。ジエステル S 34. 1 (これは、先に記述したようにして、調製した) は、モノエステル S 34. 2 またはホスホン酸 S 34. 6 のいずれかに加水分解される。これらの変換に使用される方法は、上で記述されている。モノエステル S 34. 2 は、アミノエステル S 34. 9 と反応させることにより、モノアミデート S 34. 3 に変換され、ここで、 $R^2$  基は、H またはアルキルである； $R^{4b}$  基は、二価アルキレン部分 (例えば、 $\text{CHCH}_3$ 、 $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})$  など)、または天然または変性アミノ酸に存在している側鎖基である；そして  $R^{5b}$  基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはイソブチル)； $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリール (例えば、フェニルまたは置換フェニル)；または  $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリールアルキル (例えば、ベンジルまたはベンズヒド 20  
リル) である。これらの反応物は、必要に応じて、活性化剤 (例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール) の存在下にて、J. Am. Chem. Soc., (1957) 79:3575 で記述されているように、カップリング剤 (例えば、カルボジイミド (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド)) の存在下で、混ぜ合わされて、アミデート生成物 S 34. 3 が得られる。このアミデート形成反応はまた、BOP (これは、J. Org. Chem. (1995) 60:5214 で記述されている)、Aldrichiol、PYBOP、およびアミドおよびエステルの調製に使用される類似のカップリング剤の存在下にて、行われる。あるいは、反応物 S 34. 2 および S 34. 9 は、光延反応により、モノアミデート S 34. 3 に変換される。光延反応によるアミデートの調製は、J. Med. Chem. (1995) 38:2742 で記述されている。これらの反応物の等モル量は、 30  
不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下にて、混ぜ合わせられる。そのように得られたモノアミデートエステル S 34. 3 は、次いで、アミデートホスホン酸 S 34. 4 に変換される。この加水分解反応に使用される条件は、先に記述したように、 $R^1$  基の性質に依存している。ホスホン酸アミデート S 34. 4 は、次いで、上記のように、アミノエステル S 34. 9 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 34. 5 が得られ、ここで、それらのアミノ置換基は、同一または異なる。あるいは、ホスホン酸 S 34. 6 は、2 種の異なるアミノエステル試薬 (すなわち、 $R^2$ 、 $R^{4b}$  または  $R^{5b}$  が異なる S 34. 9) で同時に 40  
処理され得る。得られたビスアミデート生成物 S 34. 5 の混合物は、次いで、例えば、

#### 【0429】

(スキーム 34)

#### 【0430】

## 【化 1 6 1】



10

20

この手順の一例は、スキーム 34、例 1 で示す。この手順では、ホスホン酸ジベンジル S 34. 14 は、J. Org. Chem., 1995, 60, 2946 で記述されているように、トルエン中にて、還流状態で、ジアザピシクロオクタン (DABCO) と反応されて、ホスホン酸モノベンジル S 34. 15 が得られる。次いで、その生成物は、ピリジン中にて、等モル量のアラニンエチルエステル S 34. 16 およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応されて、アミデート生成物 S 34. 17 が得られる。次いで、ベンジル基が、例えば、パラジウム触媒上での水素化分解によって除去されて、モノ酸生成物 S 34. 18 が得られ、これは、次いで、J. Med. Chem. (1997) 40 (23) : 3842 によれば、不安定であるかも知れない。次いで、この化合物 S 34. 18 は、J. Med. Chem., 1995, 38, 2742 で記述されているように、光延反応にて、ロイシンエチルエステル S 34. 19、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートと反応されて、ビスアミデート生成物 S 34. 20 が得られる。

30

40

## 【0431】

上記手順を使用するが、ロイシンエチルエステル S 34. 19 またはアラニンエチルエステル S 34. 16 に代えて、異なるアミノエステル S 34. 9 を使用して、対応する生成物 S 34. 5 が得られる。

## 【0432】

あるいは、ホスホン酸 S 34. 6 は、上記カップリング反応を使用することにより、ビスアミデート S 34. 5 に変換される。この反応は、1 段階 (この場合、生成物 S 34. 5 に存在している窒素関連置換基は、同一である) または 2 段階 (この場合、この窒素関連置換基は、異なり得る) で実行される。

50

## 【0433】

この方法の一例は、スキーム34、例2で示されている。この手順では、ホスホン酸S34.6は、例えば、J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 1063で記述されているように、ピリジン溶液中にて、過剰のフェニルアラニンエチルエステルS34.21およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応されて、ビスアミデート生成物S34.22が得られる。

## 【0434】

上記手順を使用するが、フェニルアラニンエチルエステルに代えて、異なるアミノエステルS34.9を使用して、対応する生成物S34.5が得られる。

## 【0435】

さらに別の例として、ホスホン酸S34.6は、モノまたはビスー活性化誘導体S34.7に変換され、ここ、Lvは、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾリル、トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシなど）である。ホスホン酸の塩化物S34.7 (Lv=Cl) への変換は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17で記述されているように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどとの反応により、行われる。ホスホン酸のモノイミダゾリンS34.7 (Lv=イミダゾリル) への変換は、J. Med. Chem., 2002, 45, 1284およびJ. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312で記述されている。あるいは、このホスホン酸は、Nucleosides and Nucleotides, 2000, 10, 1885で記述されているように、塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルとの反応により、活性化される。活性化された生成物は、次いで、塩基の存在下にて、アミノエステルS34.9と反応されて、ビスアミデートS34.5が得られる。この反応は、1段階（この場合、生成物S34.5に存在している窒素置換基は、同一である）または中間体S34.11を介した2段階（この場合、この窒素置換基は、異なり得る）で実行される。

10

20

## 【0436】

これらの方法の例は、スキーム34、例3および5で示す。スキーム34、例3で図示した手順では、ホスホン酸S34.6は、Zh. Obschei Khim., 1958, 28, 1063で記述されているように、10モル当量の塩化チオニルと反応されて、ジクロロ化合物S34.23が得られる。この生成物は、次いで、還流温度で、極性非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、セリンブチルエステルS34.24と反応されて、ビスアミデート生成物S34.25が得られる。

30

## 【0437】

上記手順を使用するが、セリンブチルエステルS34.24に代えて、異なるアミノエステルS34.9を使用して、対応する生成物S34.5が得られる。

## 【0438】

スキーム34、例5で図示した手順では、ホスホン酸S34.6は、J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312で記述されているように、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリジドS34.32が得られる。この生成物は、次いで、アセトニトリル溶液中にて、1モル当量のアラニンエチルエステルS34.33と反応されて、一置換生成物S34.34が得られる。後者の化合物は、次いで、カルボニルジイミダゾールと反応されて、活性化中間体S34.35が生成し、この生成物は、次いで、同じ条件下にて、N-メチルアラニンエチルエステルS34.33aと反応されて、ビスアミデート生成物S34.36が得られる。

40

## 【0439】

上記手順を使用するが、アラニンエチルエステルS34.33またはN-メチルアラニンエチルエステルS34.33aに代えて、異なるアミノエステルS34.9を使用して、対応する生成物S34.5が得られる。

## 【0440】

50

中間体モノアミデート S 3 4 . 3 はまた、まず、上記手順を使用して、モノエステル S 3 4 . 2 を活性化誘導体 S 3 4 . 8 (ここで、Lv は、脱離基 (例えば、ハロ、イミダゾリルなど)) に最初に変換することにより、モノエステル S 3 4 . 2 から調製される。生成物 S 3 4 . 8 は、次いで、塩基 (例えば、ピリジン) の存在下にて、アミノエステル S 3 4 . 9 と反応されて、中間体モノアミデート生成物 S 3 4 . 3 が得られる。後者の化合物は、次いで、上記のように、その R<sup>1</sup> 基を除去することにより、そして、その生成物をアミノエステル S 3 4 . 9 とカップリングすることにより、ビスアミデート S 3 4 . 5 に変換される。

#### 【0441】

この手順の一例 (ここで、そのホスホン酸は、クロロ誘導体 S 3 4 . 2 6 に変換することにより、活性化される) は、スキーム 3 4、例 4 で示されている。この手順では、ホスホン酸モノベンジルエステル S 3 4 . 1 5 は、Tet. Letters, 1994, 35, 4097 で記述されているように、ジクロロメタン中にて、塩化チオニルと反応されて、塩化ホスホリル S 3 4 . 2 6 が得られる。この生成物は、次いで、アセトニトリル溶液中にて、室温で、1 モル当量の 3-アミノ-2-メチルプロピオン酸エチル S 3 4 . 2 7 と反応されて、モノアミデート生成物 S 3 4 . 2 8 が得られる。後者の化合物は、酢酸エチル中にて、5%炭素担持パラジウム触媒で水素化されて、モノ酸生成物 S 3 4 . 2 9 が得られる。この生成物は、テトラヒドロフラン中にて、等モル量のアラニンブチルエステル S 3 4 . 3 0、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリエチルアミンとの光延カップリング手順を受けて、ビスアミデート生成物 S 3 4 . 3 1 が得られる。

#### 【0442】

上記手順を使用するが、3-アミノ-2-メチルプロピオン酸エチル S 3 4 . 2 7 またはアラニンブチルエステル S 3 4 . 3 0 に代えて、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を使用して、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

#### 【0443】

活性化ホスホン酸誘導体 S 3 4 . 7 はまた、ジアミノ化合物 S 3 4 . 1 0 を介して、ビスアミデート S 3 4 . 5 に変換される。アンモニアとの反応による活性化ホスホン酸誘導体 (例えば、塩化ホスホリル) の対応するアミノ類似物 S 3 4 . 1 0 への変換は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir 編集、Wiley, 1976 で記述されている。ビスアミノ化合物 S 3 4 . 1 0 は、次いで、高温にて、極性溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド) 中で、塩基 (例えば、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) または炭酸カリウム) の存在下にて、ハロエステル S 3 4 . 1 2 (Hal = ハロゲン、すなわち、F、Cl、Br、I) と反応されて、ビスアミデート S 3 4 . 5 が得られる。あるいは、S 3 4 . 6 は、2 種の異なるアミノエステル試薬 (すなわち、R<sup>4b</sup> または R<sup>5b</sup> が異なる S 3 4 . 1 2) で同時に処理され得る。次いで、得られたビスアミデート生成物 S 3 4 . 5 の混合物は、例えば、クロマトグラフィーにより、分離可能であり得る。

#### 【0444】

この手順の一例は、スキーム 3 4、例 6 で示す。この方法では、ジクロロホスホネート S 3 4 . 2 3 は、アンモニアと反応されて、ジアミド S 3 4 . 3 7 が得られる。この反応は、還流温度で、水溶液、水性アルコール溶液またはアルコール溶液中にて、実行される。得られたジアミノ化合物は、次いで、極性有機溶媒 (例えば、N-メチルピロリジノン) 中にて、約 150 °C で、塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下にて、また、必要に応じて、触媒量のヨウ化カリウムの存在下にて、2 モル当量の 2-ブロモ-3-メチル酪酸エチル S 3 4 . 3 8 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 3 4 . 3 9 が得られる。

#### 【0445】

上記手順を使用するが、2-ブロモ-3-メチル酪酸エチル S 3 4 . 3 8 に代えて、異なるハロエステル S 3 4 . 1 2 を使用して、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

#### 【0446】

10

20

30

40

50

スキーム 34 で示した手順はまた、ビスアミデートの調製にも適用でき、ここで、そのアミノエステル部分は、異なる官能基を取り込む。スキーム 34、例 7 は、チロシンから誘導したビスアミデートの調製を図示している。この手順では、モノイミダゾリド S 34. 32 は、例 5 で記述しているように、チロシンプロピルエステル S 34. 40 と反応されて、モノアミデート S 34. 41 を生じる。この生成物は、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリド S 34. 42 が得られ、この物質は、追加のモル当量のチロシンプロピルエステルと反応されて、ビスアミデート生成物 S 34. 43 を生成する。

#### 【0447】

上記手順を使用するが、チロシンプロピルエステル S 34. 40 に代えて、異なるアミノエステル S 34. 9 を使用して、対応する生成物 S 34. 5 が得られる。上記手順の 2 段階で使用されるアミノエステルは、同一または異なり得、その結果、同一または異なるアミノ置換基を有するビスアミデートが調製される。

10

#### 【0448】

スキーム 35 は、ホスホネートモノアミデートを調製する方法を図示している。

#### 【0449】

1 手順では、ホスホネートモノエステル S 34. 1 は、スキーム 34 で記述されるように、活性化誘導体 S 34. 8 に変換される。この化合物は、次いで、上記のように、塩基の存在下にて、アミノエステル S 34. 9 と反応されて、モノアミデート生成物 S 35. 1 が得られる。

#### 【0450】

20

この手順は、スキーム 35、例 1 で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノフェニル S 35. 7 は、例えば、J. Gen. Chem. USSR., 1983, 32, 367 で記述されているように、塩化チオニルと反応されて、クロロ生成物 S 35. 8 が得られる。この生成物は、次いで、スキーム 34 で記述されているように、アラニンエチルエステルと反応されて、アミデート S 35. 1 を生じる。

#### 【0451】

上記手順を使用するが、アラニンエチルエステル S 35. 9 に代えて、異なるアミノエステル S 34. 9 を使用して、対応する生成物 S 35. 10 が得られる。

#### 【0452】

あるいは、ホスホネートモノエステル S 34. 1 は、スキーム 34 で記述されているように、アミノエステル S 34. 9 とカップリングされて、アミデート S 35. 1 が生じる。必要なら、R<sup>1</sup> 置換基は、次いで、初期開裂により変化されて、ホスホン酸 S 35. 2 が得られる。この変換の手順は、R<sup>1</sup> 基の性質に依存しており、そして上で記述されている。このホスホン酸は、次いで、アミンおよびホスホン酸についてスキーム 34 で記述した同じカップリング手順（カルボジイミド、Aldrichiol-2、PYBOP、光延反応など）を使用して、ヒドロキシ化合物 R<sup>3</sup>OH（ここで、R<sup>3</sup> 基は、アリール、複素環、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルなどである）との反応により、エステルアミデート生成物 S 35. 3 に変換される。

30

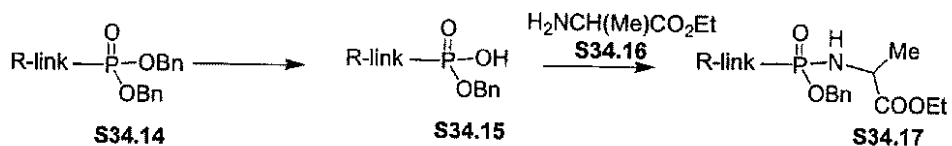
#### 【0453】

（スキーム 34、例 1）

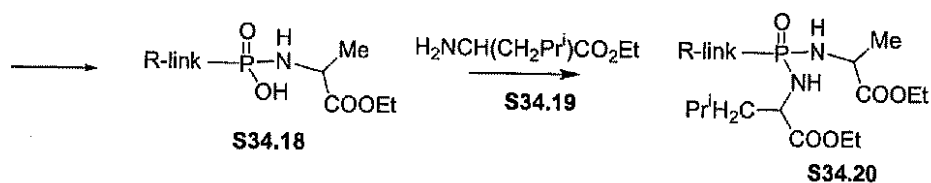
40

#### 【0454】

【化162-1】



link=リンク

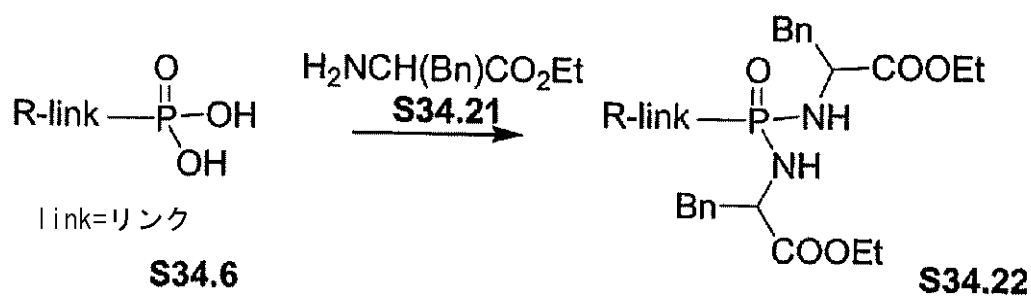


10

(スキーム34、例2)

【0455】

【化162-2】

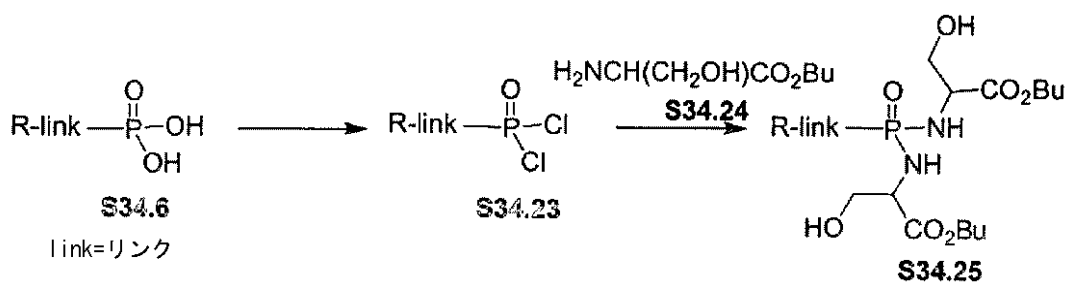


20

(スキーム34、例3)

【0456】

【化163-1】

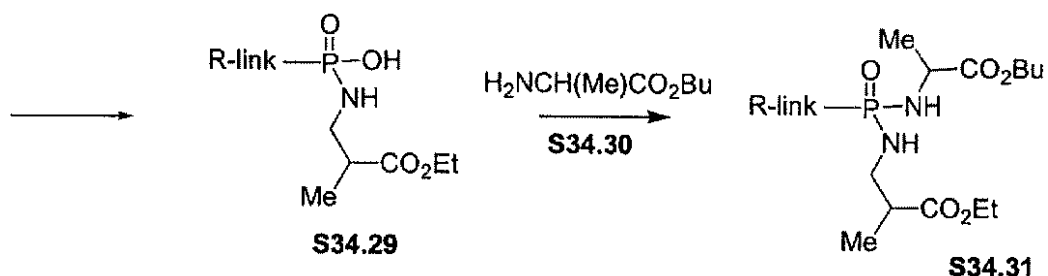
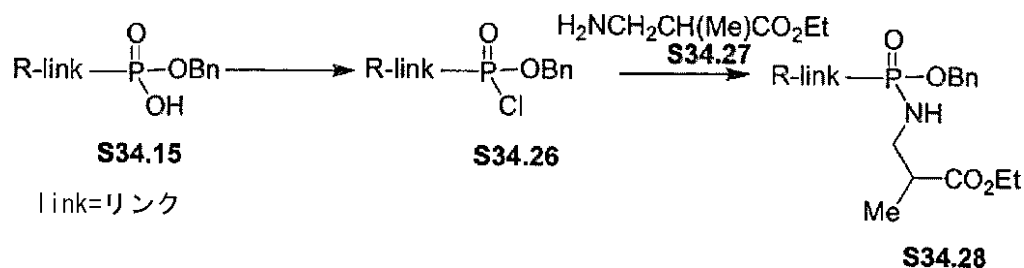


30

(スキーム34、例4)

【0457】

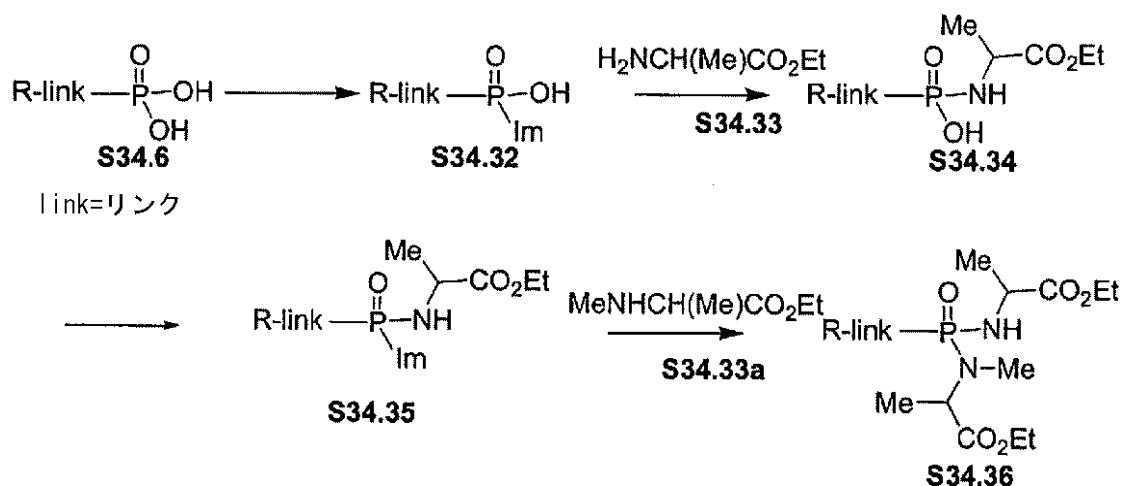
【化 1 6 3 - 2】



(スキーム 34、例 5)

【 0 4 5 8 】

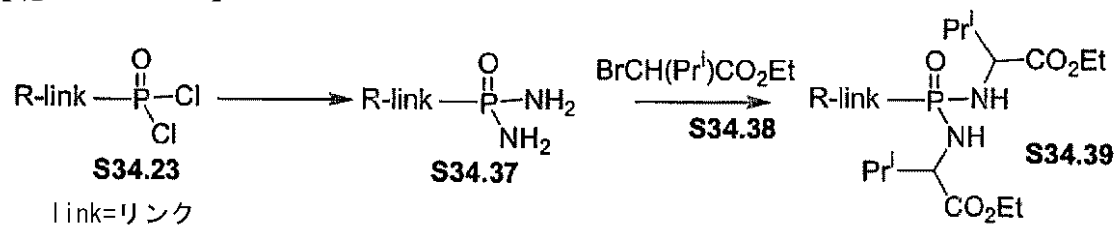
【化 1 6 3 - 3】



(スキーム 34、例 6)

【 0 4 5 9 】

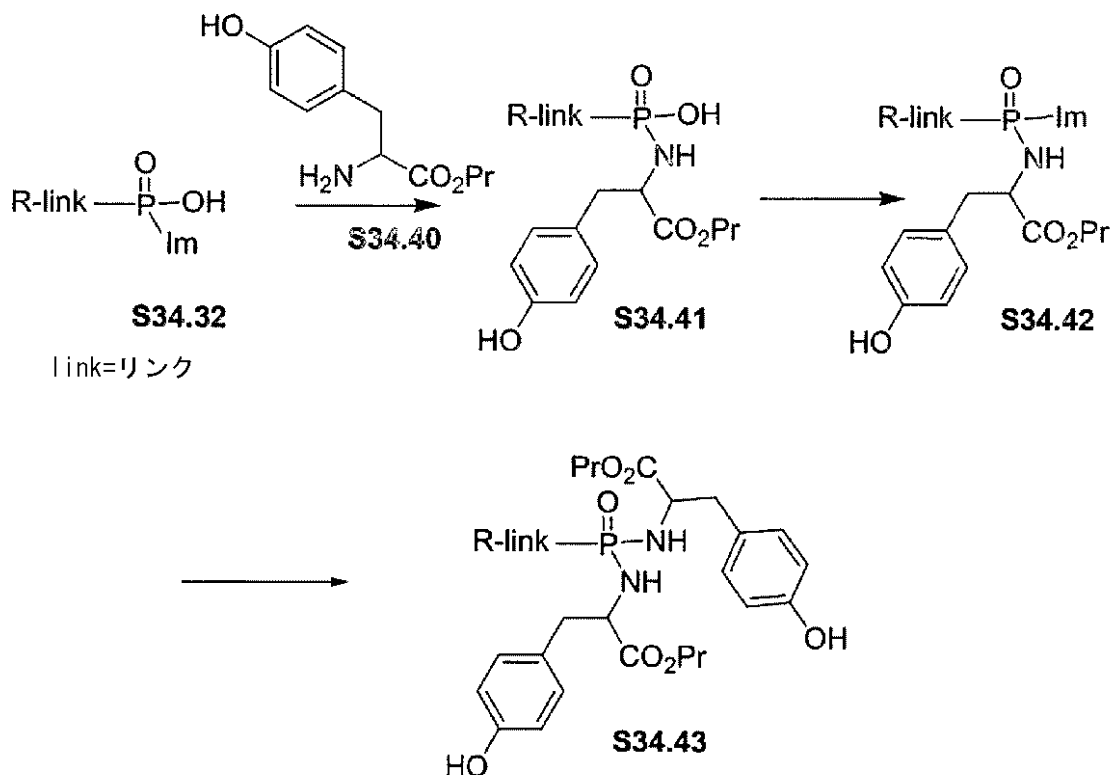
【化 1 6 3 - 4】



(スキーム 34、例 7)

【 0 4 6 0 】

## 【化 1 6 4】



10

20

30

この方法の例は、スキーム 35、例 1～3 で示している。例 2 で示した順序では、ホスホン酸モノベンジル S 35. 11 は、上記方法の 1 つを使用して、アラニンエチルエステルとの反応により、モノアミデート S 35. 12 に変換される。そのベンジル基は、次いで、酢酸エチル溶液中にて、5 % 炭素担持パラジウム触媒で触媒的水素化することにより除去されて、ホスホン酸アミデート S 35. 13 が得られる。その生成物は、次いで、例えば、Tet. Lett., 2001, 42, 8841 で記述されているように、ジクロロメタン溶液中にて、室温で、等モル量の 1- (ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミドおよびトリフルオロエタノール S 35. 14 と反応されて、アミデートエ

40

## 【0461】

スキーム 35、例 3 で示した順序では、モノアミデート S 35. 13 は、テトラヒドロフラン溶液中にて、室温で、等モル量のジシクロヘキシルカルボジイミドおよび 4-ヒドロキシ-N-メチルピペリジン S 35. 16 とカップリングされて、アミデートエステル生成物 S 35. 17 が生成する。

## 【0462】

上記手順を使用するが、アラニンエチルエステル生成物 S 35. 12 に代えて、異なるモノ酸 S 35. 2 を使用し、また、トリフルオロエタノール S 35. 14 または 4-ヒドロキシ-N-メチルピペリジン S 35. 16 に代えて、異なるヒドロキシ化合物  $\text{R}^3\text{OH}$  を使用して、対応する生成物 S 35. 3 が得られる。

40

## 【0463】

あるいは、活性化ホスホネートエステル S 34. 8 は、アンモニアと反応されて、アミデート S 35. 4 が生じる。この生成物は、次いで、スキーム 34 で記述されているように、塩基の存在下にて、ハロエステル S 35. 5 と反応されて、アミデート生成物 S 35. 6 が生成する。もし適当なら、 $\text{R}^1$  基の性質は、上記手順を使用して変えられ、生成物 S 35. 3 が得られる。この方法は、スキーム 35、例 4 で図示されている。この順序では、モノフェニルホスホリルクロライド S 35. 18 は、スキーム 34 で記述されているように、アンモニアと反応されて、アミノ生成物 S 35. 19 が生じる。この物質は、次いで、N-メチルピロリジノン溶液中にて、170℃で、2-ブロモ-3-フェニルプロ

50

ピオン酸ブチル S 3 5 . 2 0 および炭酸カリウムと反応されて、アミデート生成物 S 3 5 . 2 1 が得られる。

【0464】

これらの手順を使用するが、2-ブロモ-3-フェニルプロピオン酸ブチル S 3 5 . 2 0 に代えて、異なるハロエステル S 3 5 . 5 を使用して、対応する生成物 S 3 5 . 6 が得られる。

【0465】

モノアミデート生成物 S 3 5 . 3 はまた、二重に活性化したホスホネート誘導体 S 3 4 . 7 から調製される。この手順では、その例は、Synlett., 1998, 1, 73 で記述されており、中間体 S 3 4 . 7 は、限定量のアミノエステル S 3 4 . 9 と反応されて、モノ置換生成物 S 3 4 . 11 が得られる。後者の化合物は、次いで、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にて、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物  $R^3OH$  と反応されて、モノアミデートエステル S 3 5 . 3 が生じる。

10

【0466】

この方法は、スキーム 3 5、例 5 で図示されている。この方法では、ホスホリルジクロライド S 3 5 . 2 2 は、ジクロロメタン溶液中にて、1 モル当量の N-メチルチロシンエチルエステル S 3 5 . 2 3 およびジメチルアミノピリジンと反応されて、モノアミデート S 3 5 . 2 4 が生じる。この生成物は、次いで、炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド中にて、フェノール S 3 5 . 2 5 と反応されて、エステルアミデート生成物 S 3 5 . 2 6 が生じる。

20

【0467】

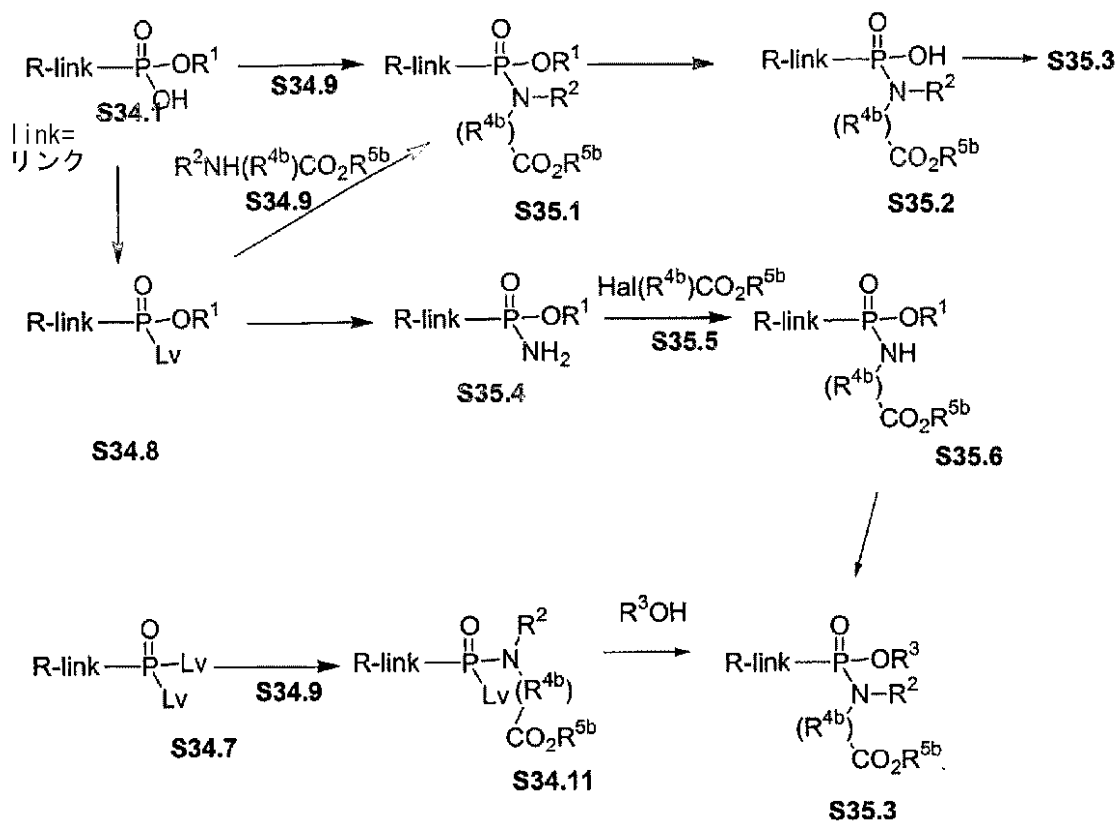
これらの手順を使用するが、N-メチルチロシンエチルエステル S 3 5 . 2 3 またはフェノール S 3 5 . 2 5 に代えて、アミノエステル S 3 4 . 9 および／またはヒドロキシ化合物  $R^3OH$  を使用して、対応する生成物 S 3 5 . 3 が得られる。

【0468】

（スキーム 3 5）

【0469】

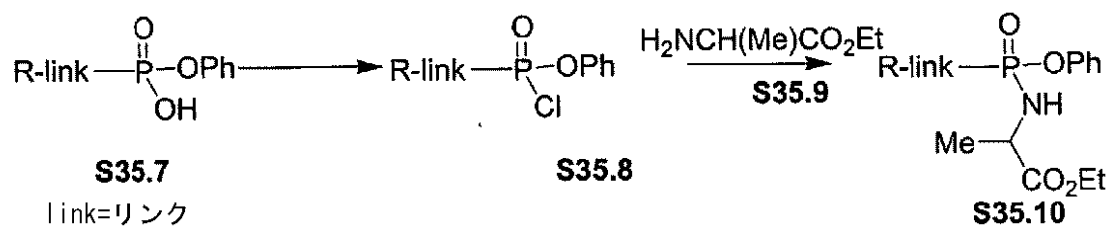
【化 1 6 5 - 1】



(スキーム 35、例 1)

【 0 4 7 0 】

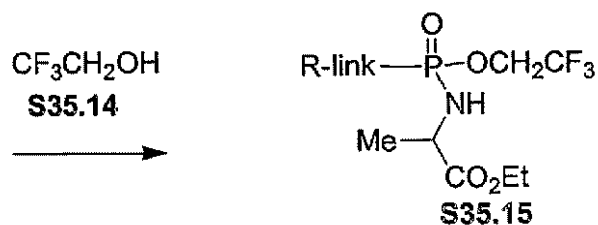
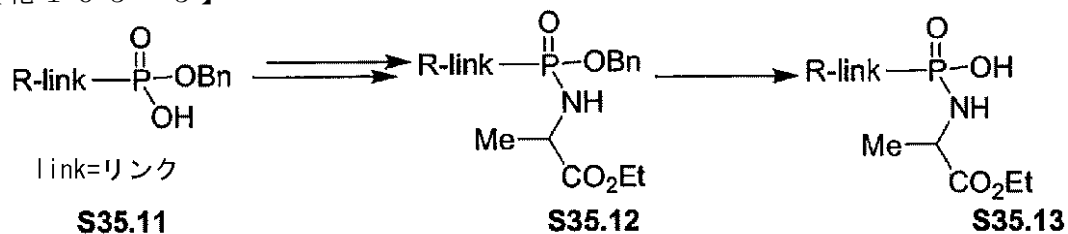
【化 1 6 5 - 2】



(スキーム 35、例 2)

【 0 4 7 1 】

【化 1 6 5 - 3】



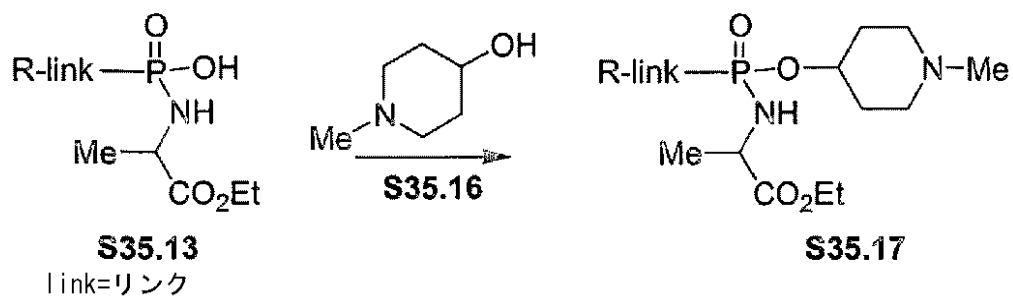
10

(スキーム 3 5、例 3)

【0 4 7 2】

【化 1 6 6 - 1】

20

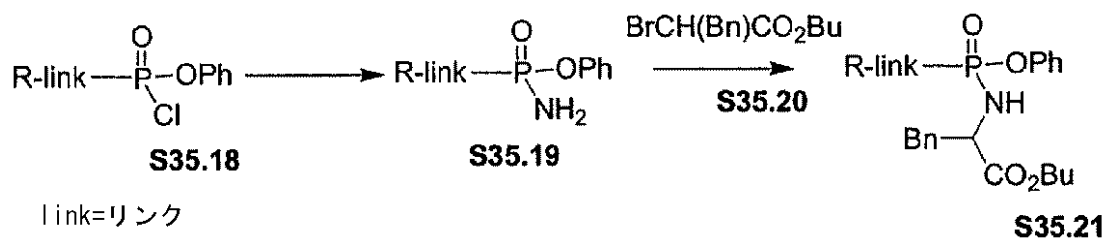


(スキーム 3 5、例 4)

【0 4 7 3】

【化 1 6 6 - 2】

30

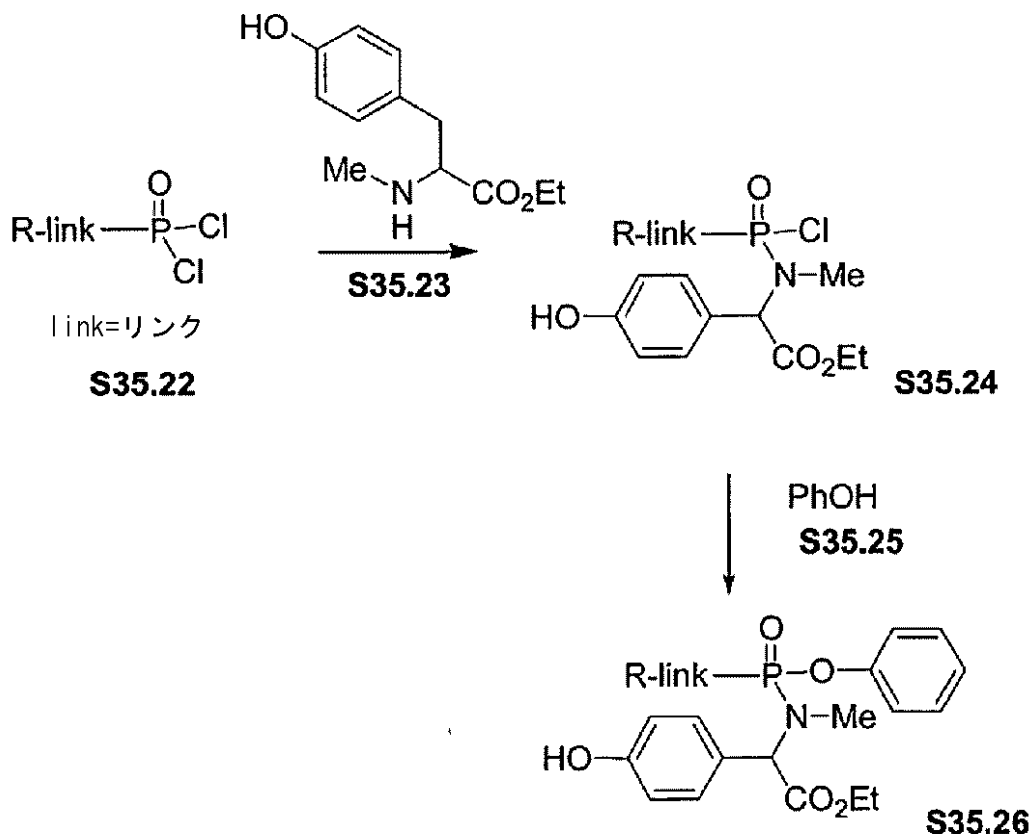


(スキーム 3 5、例 5)

【0 4 7 4】

40

【化 1 6 6 - 3】



10

20

スキーム 36 は、カルボアルコキシ置換ホスホネートジエステルを調製する方法を図示しており、ここで、それらのエステル基の 1 個は、カルボアルコキシ置換基を取り込む。

【0475】

1 手順では、ホスホネートモノエステル S 34. 1 (これは、上記のように調製した) は、上記方法の 1 つを使用して、ヒドロキシエステル S 36. 1 (ここで、R<sup>4b</sup> および R<sup>5b</sup> 基は、スキーム 34 で記述したとおりである) とカップリングされる。例えば、これらの反応物の等モル量は、Aust. J. Chem., 1963, 609 で記述されているように、カルボジイミド (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド) の存在下にて、必要に応じて、Tet., 1999, 55, 12997 で記述されているように、ジメチルアミノピリジンの存在下で、カップリングされる。この反応は、不活性溶媒中にて、室温で、行われる。

30

【0476】

この手順は、スキーム 36、例 1 で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノフェニル S 36. 9 は、ジクロロメタン溶液中で、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にて、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチル S 36. 10 とカップリングされて、ホスホネート混合ジエステル S 36. 11 が生じる。

40

【0477】

この手順を使用するが、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチル S 36. 10 に代えて、異なるヒドロキシエステル 33. 1 を使用して、対応する生成物 33. 2 が得られる。

【0478】

ホスホネートモノエステル S 34. 1 の混合ジエステル S 36. 2 への変換はまた、Org. Lett., 2001, 643 で記述されているように、ヒドロキシエステル S 36. 1 との光延カップリング反応により、達成される。この方法では、反応物 S 34. 1 および S 36. 1 は、極性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下にて、混ぜ合わされて、混合ジ

50

エステル S 3 6 . 2 が得られる。R<sup>1</sup> 置換基は、先に記述した方法を使用して、開裂により変化され、モノ酸生成物 S 3 6 . 3 が得られる。この生成物は、次いで、例えば、上記方法を使用して、ヒドロキシ化合物 R<sup>3</sup> OH とカップリングされて、ジエステル生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

#### 【0479】

この手順は、スキーム 3 6、例 2 で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノアリル S 3 6 . 1 2 は、テトラヒドロフラン溶液中で、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート の存在下にて、乳酸エチル S 3 6 . 1 3 とカップリングされて、混合ジエステル S 3 6 . 1 4 が得られる。この生成物は、アセトニトリル中で、先に記述したようにして、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロライド（W i l k i n s o n 触媒）と反応されて、そのアリル基を除去し、そしてモノ酸生成物 S 3 6 . 1 5 が生成する。後者の化合物は、次いで、ピリジン溶液中で、室温で、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にて、1 モル当量の 3-ヒドロキシピリジン S 3 6 . 1 6 とカップリングされて、混合ジエステル S 3 6 . 1 7 が生じる。

10

#### 【0480】

上記手順を使用するが、乳酸エチル S 3 6 . 1 3 または 3-ヒドロキシピリジンに代えて、異なるヒドロキシエステル S 3 6 . 1 および／または異なるヒドロキシ化合物 R<sup>3</sup> OH を使用して、対応する生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

#### 【0481】

混合ジエステル S 3 6 . 2 はまた、活性化モノエステル S 3 6 . 5 の中間体を介して、モノエステル S 3 4 . 1 から得られる。この手順では、モノエステル S 3 4 . 1 は、例えば、J . O r g . C h e m . , 2 0 0 1 , 6 6 , 3 2 9 で記述されているように、五塩化リンとの反応により、または N u c l e o s i d e s a n d N u c l e o t i d e s , 2 0 0 0 , 1 9 , 1 8 8 5 で記述されているように、ピリジン中で、塩化チオニルまたは塩化オキサリル（L v = C l）との反応、または塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルとの反応により、または J . M e d . C h e m . , 2 0 0 2 , 4 5 , 1 2 8 4 で記述されているように、カルボニルジイミダゾールとの反応により、活性化化合物 S 3 6 . 5 に変換される。得られた活性化モノエステルは、次いで、上記のように、ヒドロキシエステル S 3 6 . 1 と反応されて、混合ジエステル S 3 6 . 2 が生じる。

20

#### 【0482】

この手順は、スキーム 3 6、例 3 で図示されている。この順序では、ホスホン酸モノフェニル S 3 6 . 9 は、塩化ホスホリル S 3 6 . 1 9 を生成するために、アセトニトリル溶液中で、7 0 °C で、1 0 当量の塩化チオニルと反応される。この生成物は、次いで、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中で、4-カルバモイル-2-ヒドロキシ酪酸エチル S 3 6 . 2 0 と反応されて、混合ジエステル S 3 6 . 2 1 が得られる。

30

#### 【0483】

上記手順を使用するが、4-カルバモイル-2-ヒドロキシ酪酸エチル S 3 6 . 2 0 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 3 6 . 1 を使用して、対応する生成物 S 3 6 . 2 が得られる。

#### 【0484】

これらの混合ホスホネートジエステルはまた、R<sup>3</sup> O 基を中間体 S 3 6 . 3（ここで、そのヒドロキシエステル部分は、既に組み込まれている）に取り込む代替経路により、得られる。この手順では、モノ酸中間体 S 3 6 . 3 は、先に記述したように、活性化誘導体 S 3 6 . 6（ここで、L v は、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾールなどである））に変換される。その活性化中間体は、次いで、塩基の存在下にて、ヒドロキシ化合物 R<sup>3</sup> OH と反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 4 が生じる。

40

#### 【0485】

この方法は、スキーム 3 6、例 4 で図示されている。この順序では、ホスホネートモノ酸 S 3 6 . 2 2 は、J . M e d . C h e m . , 1 9 9 5 , 3 8 , 4 6 4 8 で記述されているように、コリジンを含有するテトラヒドロフラン中にて、トリクロロメタンスルホニル

50

クロライドと反応されて、トリクロロメタンスルホニルオキシ生成物 S 3 6 . 2 3 を生成する。この化合物は、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中にて、3-（モルホリノメチル）フェノール S 3 6 . 2 4 と反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 2 5 を生じる。

#### 【0486】

上記手順を使用するが、3-（モルホリノメチル）フェノール S 3 6 . 2 4 に代えて、異なるアルコール R<sup>3</sup> OH を使用して、対応する生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

#### 【0487】

ホスホネートエステル S 3 6 . 4 はまた、モノエステル S 3 4 . 1 に対して実行されるアルキル化反応により、得られる。モノ酸 S 3 4 . 1 とハロエステル S 3 6 . 7 との間の反応は、極性溶媒中で、塩基（例えば、Anal. Chem., 1987, 59, 1056 で記述されているように、ジイソプロピルエチルアミン、または J. Med. Chem., 1995, 38, 1372 で記述されているように、トリエチルアミン）の存在下にて、または非極性溶媒（例えば、ベンゼン）中で、Syn. Comm., 1995, 25, 3565 で記述されているように、18-クラウン-6 の存在下にて、実行される。

#### 【0488】

この方法は、スキーム 3 6、例 5 で図示されている。この手順では、モノ酸 S 3 6 . 2 6 は、ジメチルホルムアミド中にて、80℃で、2-ブロモ-3-フェニルプロピオン酸エチル S 3 6 . 2 7 およびジイソプロピルエチルアミンと反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 2 8 が得られる。

#### 【0489】

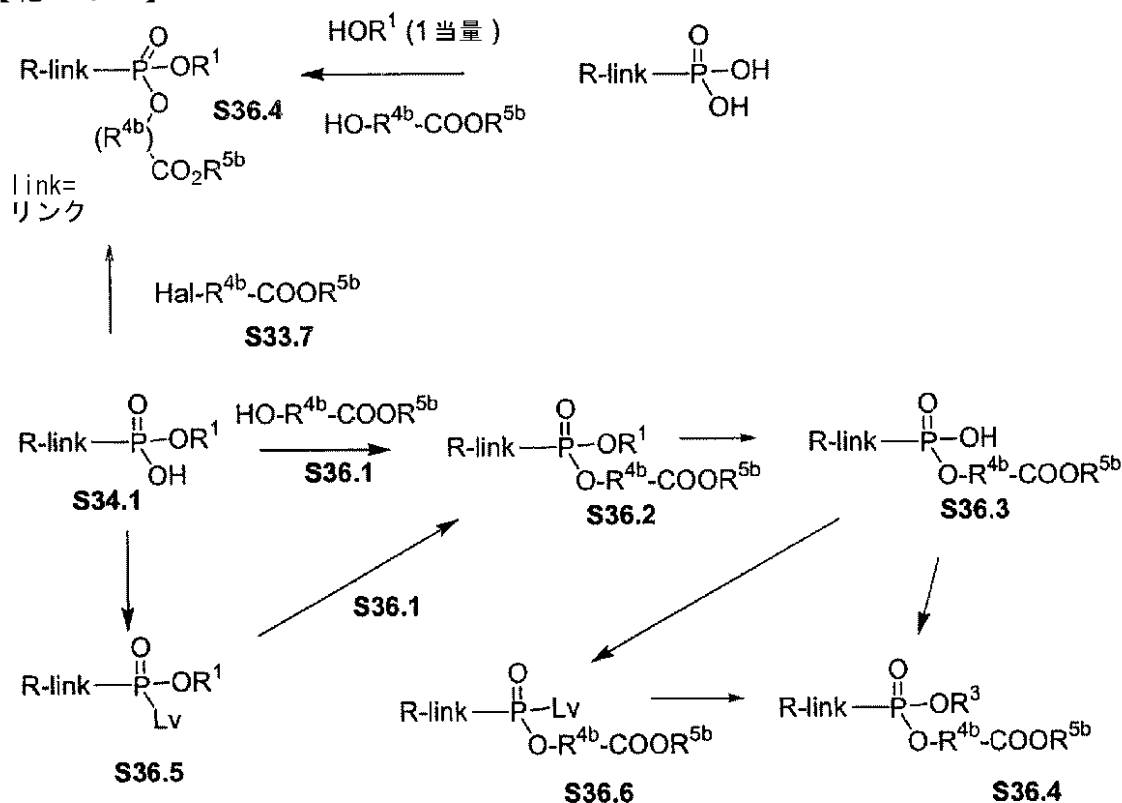
上記手順を使用するが、2-ブロモ-3-フェニルプロピオン酸エチル S 3 6 . 2 7 に代えて、異なるハロエステル S 3 6 . 7 を使用して、対応する生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

#### 【0490】

（スキーム 3 6）

#### 【0491】

#### 【化167】



10

20

30

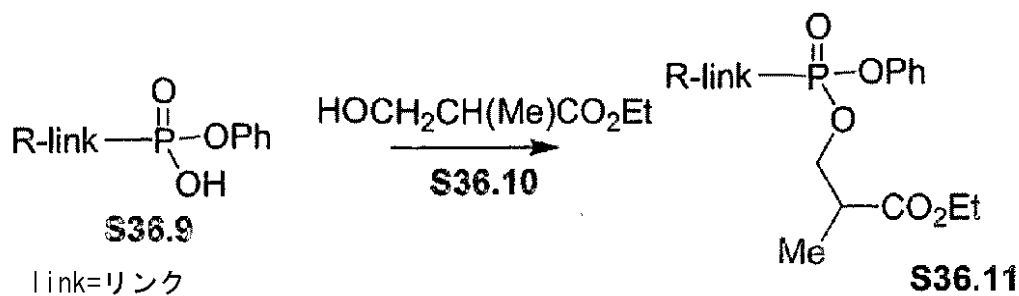
40

50

(スキーム 36、例 1)

【0492】

【化168-1】

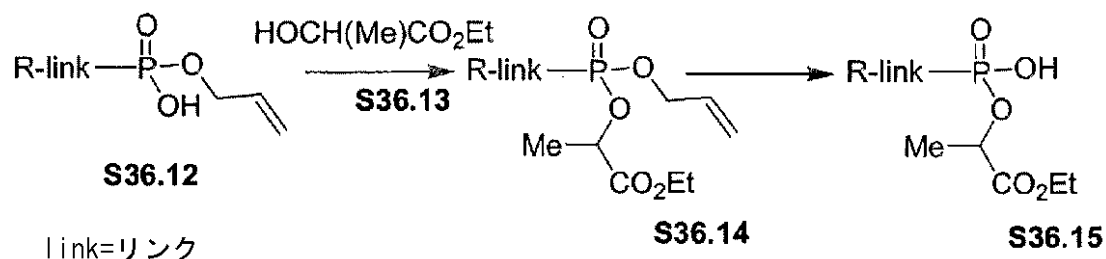


10

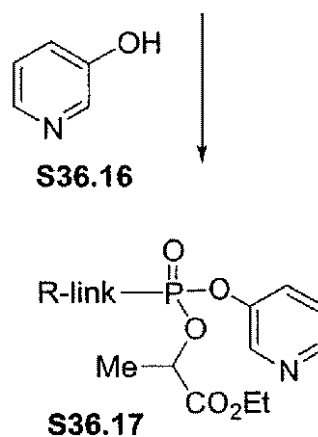
(スキーム 36、例 2)

【0493】

【化168-2】



20

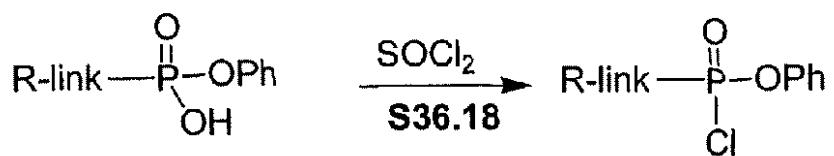


30

(スキーム 36、例 3)

【0494】

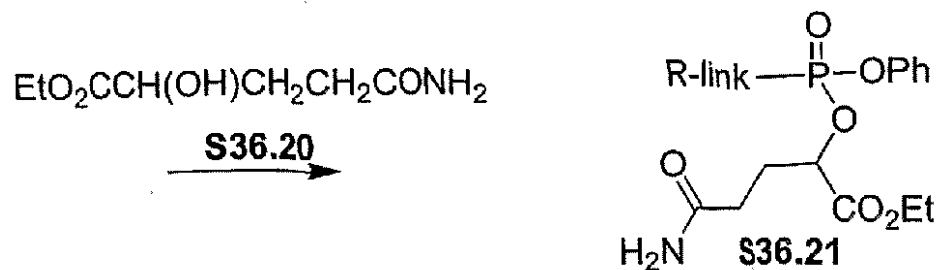
【化 1 6 8 - 3】



link=リンク

**S36.9****S36.19**

10

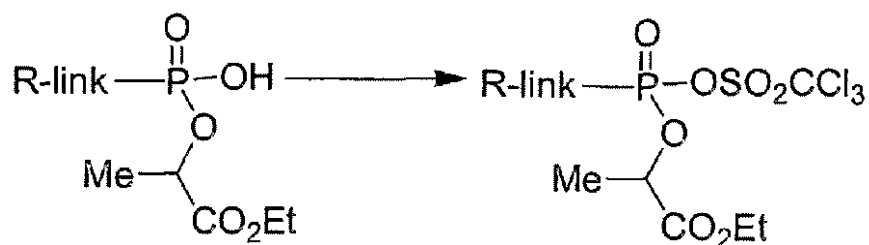
**S36.21**

20

(スキーム 3 6、例 4)

【0 4 9 5】

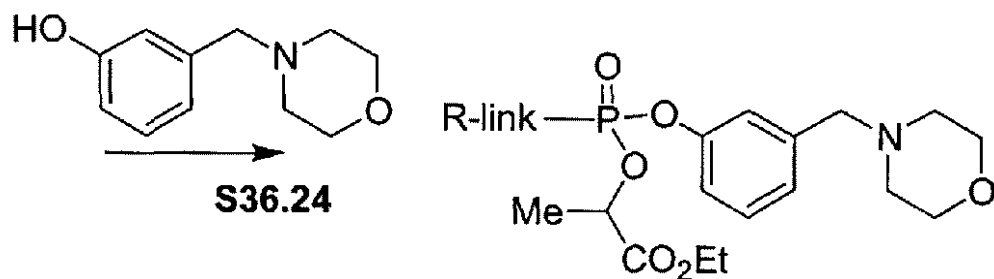
【化 1 6 9 - 1】



link=リンク

**S36.22****S36.23**

30

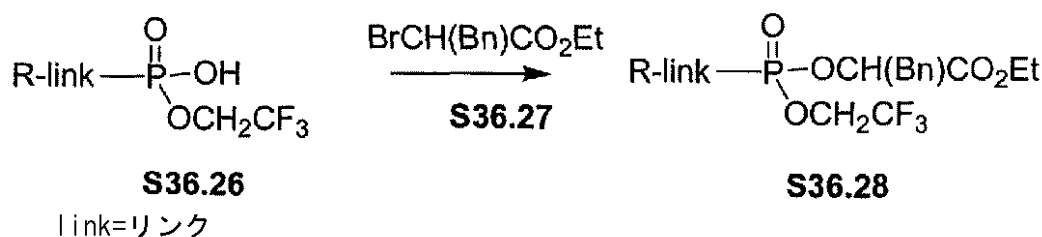
**S36.24****S36.25**

40

(スキーム 3 6、例 5)

【0 4 9 6】

【化 1 6 9 - 2】



スキーム 37 は、ホスホネートジエステルを調製する方法を図示しており、ここで、両方のエステル置換基は、カルボアルコキシ基を取り込む。 10

【0497】

これらの化合物は、ホスホン酸 1. 6 から、直接的または間接的に調製される。1 代替例では、このホスホン酸は、スキーム 34 ~ 36 で先に記述した条件（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは類似の試薬を使用するカップリング反応）を使用して、または光延反応条件下にて、ヒドロキシエステル S 37. 2 とカップリングされて、ジエステル生成物 S 37. 3（ここで、それらのエステル置換基は、同一である）が得られる。

【0498】

この方法は、スキーム 37、例 1 で図示されている。この手順では、ホスホン酸 S 34. 6 は、Aldrichiol-2 およびトリフェニルホスフィンの存在下にて、ピリジン中で、約 70 °C で、3 モル当量の乳酸ブチル S 37. 5 と反応されて、ジエステル S 37. 6 が得られる。 20

【0499】

上記手順を使用するが、乳酸ブチル S 37. 5 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 37. 2 を使用して、対応する生成物 S 37. 3 が得られる。

【0500】

あるいは、ジエステル S 37. 3 は、ホスホン酸 S 34. 6 をハロエステル S 37. 1 でアルキル化することにより、得られる。このアルキル化反応は、エステル S 36. 4 の調製についてスキーム 36 で記述したようにして、実行される。

【0501】

この方法は、スキーム 37、例 2 で図示されている。この手順では、ホスホン酸 S 34. 6 は、ジメチルホルムアミドにて、約 80 °C で、Anal. Chem., 1987, 59, 1056 で記述されているようにして、過剰の 3-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル S 37. 7 およびジイソプロピルエチルアミンと反応されて、ジエステル S 37. 8 が生成する。 30

【0502】

上記手順を使用するが、3-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル S 37. 7 に代えて、異なるハロエステル S 37. 1 を使用して、対応する生成物 S 37. 3 が得られる。

【0503】

ジエステル S 37. 3 はまた、このホスホン酸の活性化誘導体 S 34. 7 をヒドロキシエステル S 37. 2 で置換する反応により、得られる。この置換反応は、極性溶媒中で、適当な塩基の存在下にて、スキーム 36 で記述されているようにして、実行される。この置換反応は、過剰のヒドロキシエステルの存在下にて実行され、ジエステル生成物 S 37. 3（ここで、それらのエステル置換基は、同一である）が得られるか、または限定量の異なるヒドロキシエステルと連続的に反応されて、ジエステル S 37. 3（ここで、それらのエステル置換基は、異なる）が調製される。 40

【0504】

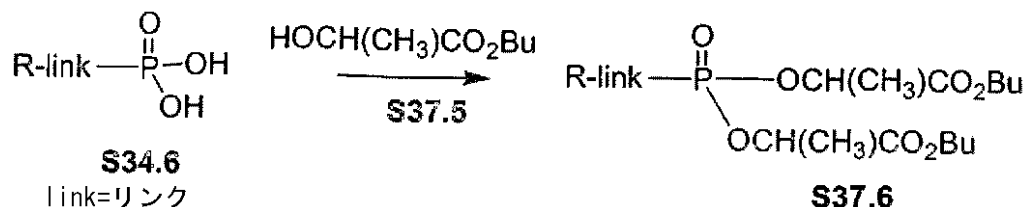
これらの方法は、スキーム 37、例 3 および 4 で図示されている。例 3 で示されているように、ホスホリルジクロライド S 35. 22 は、炭酸カリウムを含有するテトラヒドロフラン中にて、3 モル当量の 3-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）プロピオン酸エ 50

10

## 30

40

【化 1 7 1 - 1】

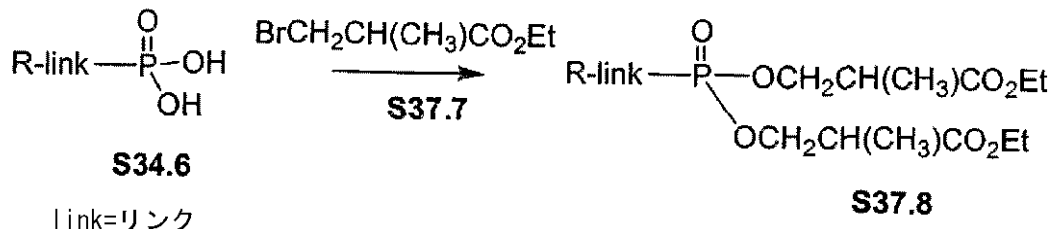


(スキーム 3 7 例 2)

【0 5 1 1】

10

【化 1 7 1 - 2】

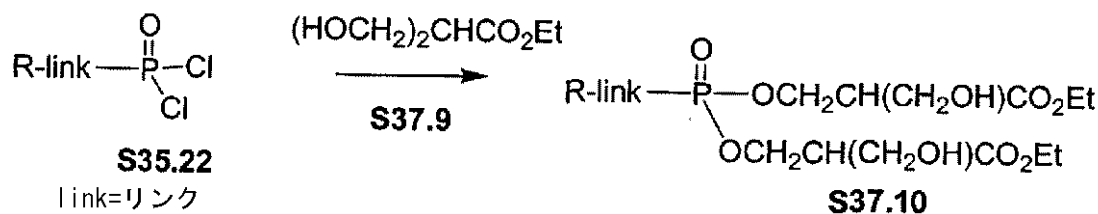


(スキーム 3 7、例 3)

20

【0 5 1 2】

【化 1 7 1 - 3】

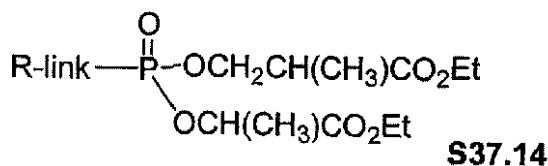
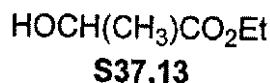
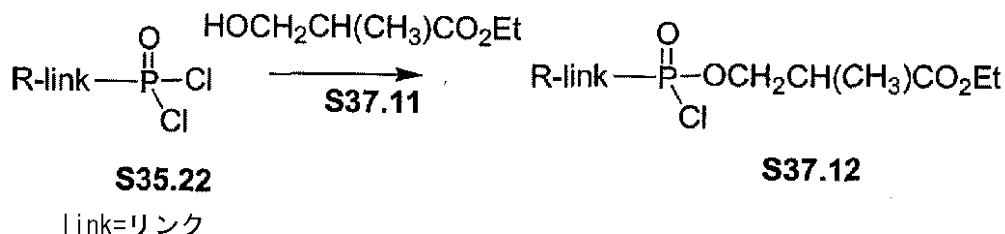


(スキーム 3 7、例 4)

30

【0 5 1 3】

【化 1 7 1 - 4】



40

2, 2-ジメチル-2-アミノエチルホスホン酸中間体は、スキーム 3 8 の経路により、調製できる。2-メチル-2-プロパンスルフィニドをアセトンと縮合すると、スルフィニルイミン S 3 8. 1 1 が得られる (J. Org. Chem. 1999, 64, 12)。S 3 8. 1 1 にジメチルメチルホスホン酸リチウムを付加すると、S 3 8. 1 2 が

50

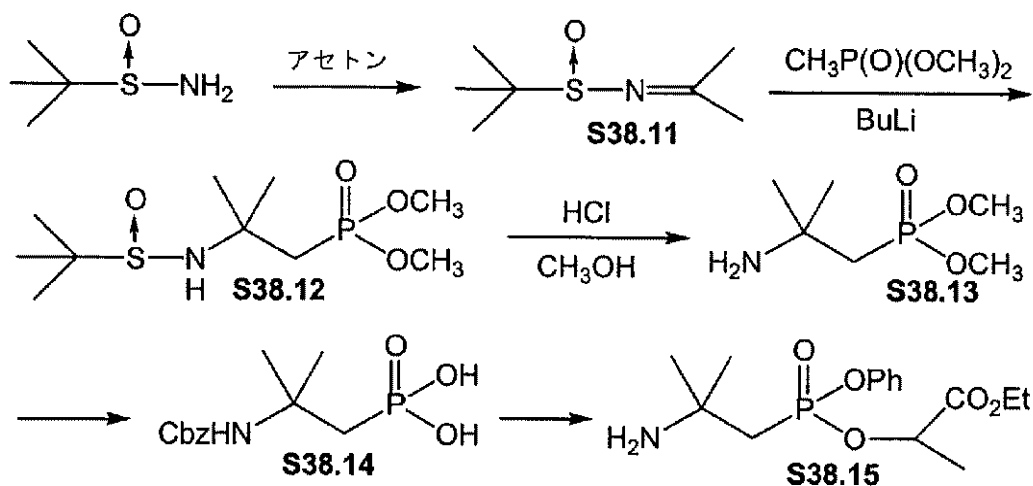
得られる。S 3 8 . 1 2 を酸性メタノール分解すると、アミン S 3 8 . 1 3 が得られる。アミンを C b z 基で保護しメチル基を除去すると、ホスホン酸 S 3 8 . 1 4 が生じ、これは、先に報告した方法を使用して、所望の S 3 8 . 1 5 (スキーム 3 8 a) に変換できる。化合物 S 3 8 . 1 4 の代替的な合成もまた、スキーム 3 8 b で示されている。市販の 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールは、文献方法 (J. Org. Chem. 1992, 57, 5813; Syn. Lett. 1997, 8, 893) に従って、アジリジン S 3 8 . 1 6 に変換される。ホスファイトでアジリジンを開環すると、S 3 8 . 1 7 が得られる (Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1623)。S 3 8 . 1 7 を再保護すると、S 3 8 . 1 4 が得られる。

【0514】

(スキーム 3 8 a)

【0515】

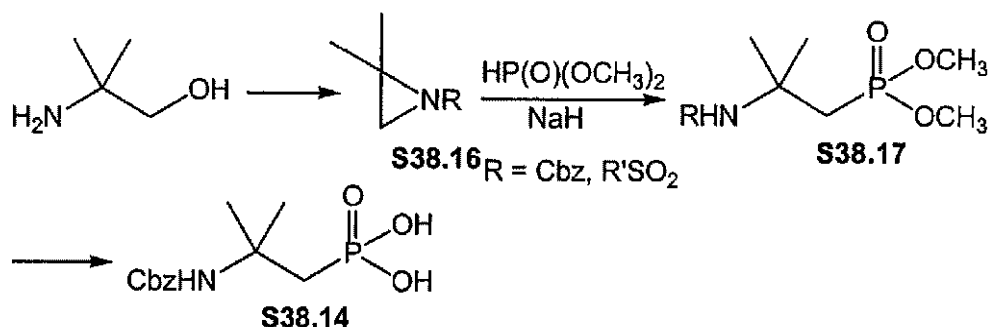
【化172-1】



(スキーム 3 8 b)

【0516】

【化172-2】



本発明は、以下の非限定的な実施例により、例示される。

【0517】

(実施例 1)

(式 1 ~ 式 4 の代表的な化合物の合成)

【0518】

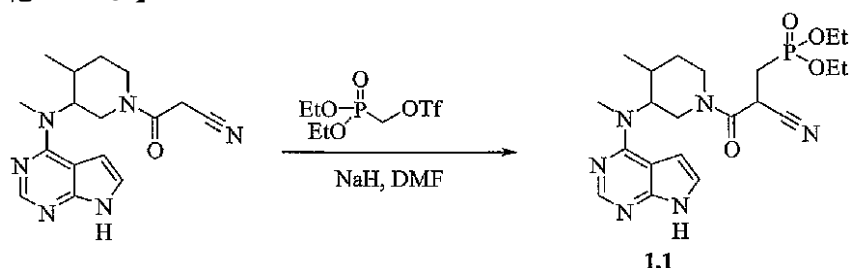
10

20

30

40

## 【化 1 7 3】



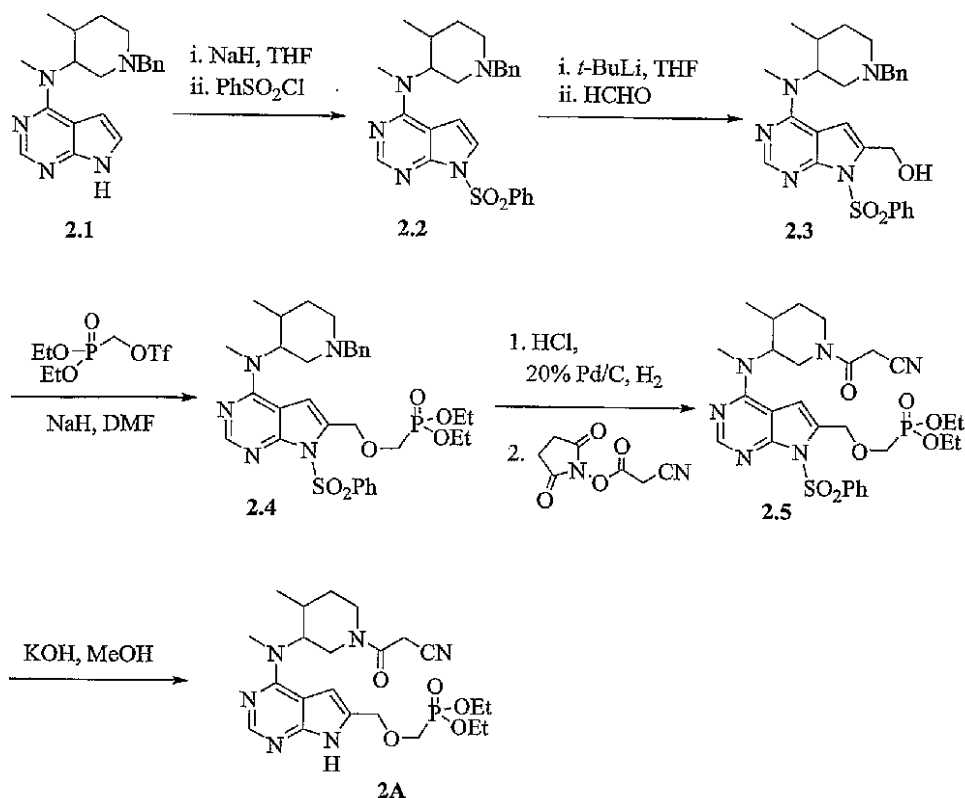
本発明の代表的な化合物（例えば、上記）を、以下の方法にしたがって合成し得る。C  
P-690, 550（3-〔4-メチル-3-〔メチル-（7H-ピロロ〔2,3-d〕  
ピリミジン-4-イル）-アミノ〕-ピペリジン-1-イル〕-3-オキソプロピオニ  
トリル）を、WO 02/096, 909およびWO 03/048, 162に記載され  
るとおりに調製し得る。2当量以上の塩基を使用して、 $\alpha$ -シアノアミド位においてエノ  
レートを形成し、次にジエチルホスホノメチルトリフラート（Tetrahedron  
Lett., 1986, 27, 1477にしたがって、調製した）を添加することより、  
上に示す所望の化合物1.1を得る。溶媒（例えば、THF、DMFまたは他の無水溶媒  
）を、この反応のために使用し得る。ピロール窒素が所望のアルキル化に干渉する場合に  
おいて、保護基（例えば、BOC）を、アルキル化反応前に導入し得る。BOC基の除去  
を、この反応生成物のTFAへの曝露により達成し得る（Greene, T., Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley  
-Interscience, 1999に記載される）。 10

## 【0519】

本発明の別の特定の化合物を、以下のとおりに合成し得る：

## 【0520】

## 【化 1 7 4】



（1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-3-イル）-メチル-（7H-ピロロ〔2, 50

3-d] ピリミジン-4-イル)-アミン、化合物 2. 1 (WO 02/096, 909 に記載されるとおりに調製した) を、最初にトシル基を用いて、ピロール窒素において保護する。次に Sakamoto, T. ら (Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2919) により報告された手順を使用するホルミル化により、化合物 2. 3 を提供する。次いで、この第 1 級アルコールを、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、またはジメチルホルムアミド) 中で、塩基 (例えば、水素化ナトリウム) で処理する。発泡が停止したとき、ジエチルホスホノメチルトリフラート (Tetrahedron Lett., 1986, 27, 1477 にしたがって、調製した) を添加し、所望の生成物 2. 4 を得る。ピペリジン窒素の脱ベンゼン化、次にシアノー酢酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルとのカップリングにより、化合物 2. 5 を得る。トシル保護基の除去により、所望の化合物 2A を提供する。

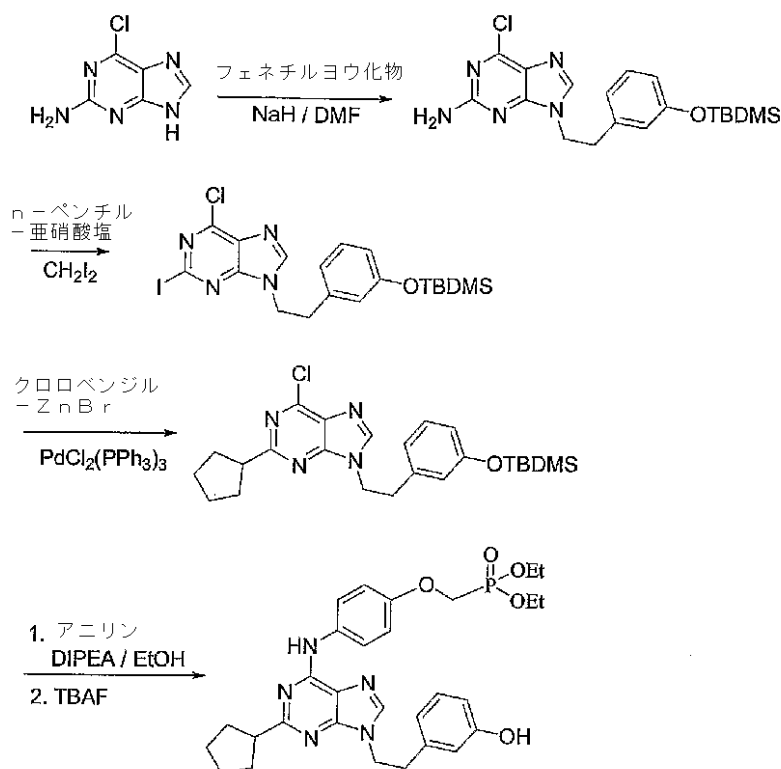
10

## 【0521】

本発明の別の特定の化合物を、以下のとおりに合成し得る：

## 【0522】

## 【化175】



20

30

2-アミノ-6-クロロプリンを、米国特許出願第 2002/0068721 号に記載される手順と同様の手順に従い、DMF 中の 3-(tert-butyl-dimethylsilyl)フェネチルヨウ化物および水素化ナトリウムとともに加熱することにより、N-9 位をアルキル化する。2-アミノ基を、従来の方法 (例えば、J. Med. Chem. 2003, 46, 5763 に記載される) により、ヨード基に変換する。得られたヨウ化物を、パラジウム触媒 (例えば、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)) の存在下で、臭化シクロペンチル亜鉛と交差カップリングした (J. Org. Chem. 1991, 56, 1445)。所望の (4-{2-シクロペンチル-9-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-9H-プリン-6-イルアミノ}フェノキシメチル)ホスホン酸ジエチルエステルへの変換を、反応条件下 (例えば、米国特許出願第 2002/0068721 号に記載される反応条件) で、6-クロロ置換体を、対応するホスホネート含有すアニリンで置き換え、次いで、フッ素化テトラブチルアンモニウムに曝露することにより、tert-butyl-dimethylsilyl 保護基を除去することにより、達成する。

40

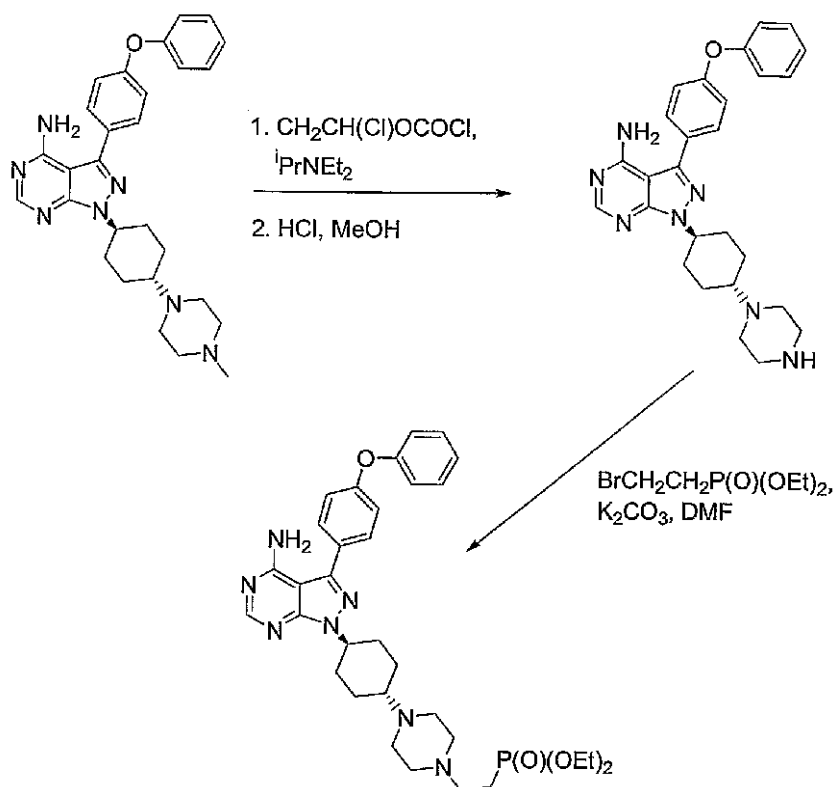
50

【0523】

本発明の別の特定の化合物を、以下のとおりに合成し得る：

【0524】

【化176】



10

20

A-420983を、溶媒（例えば、クロロホルム）中で、Hunig塩基の存在下で、 $\alpha$ -クロロエチルクロロホルメートと縮合し、次に酸性メタノール中で簡単に加熱することにより、脱メチル化する。得られた遊離ピペラジンを、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下で、ジエチル2-ブロモエチルホスホネートでアルキル化し、所望の生成物を提供する。

30

【0525】

本明細書中の文献および特許引用は、その引用された箇所において本明細書により明示的に参考として援用される。上の引用された研究の特に引用された節または頁は、特に参考として援用される。本発明は、当業者が、以下の実施形態の主題を実施および使用することが十分可能であるように、詳細に記載されている。以下の実施形態の方法および組成物の特定の改変が、本発明の範囲および精神内でなされ得ることは明らかである。

【0526】

本明細書の実施形態において、所与の変数の下付きおよび上付きは、異なる。例えば、 $R_1$  は、 $R^1$  とは異なる。

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/043595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/662

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                    | Relevant to claim No.                                        |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| X          | WO 98/04569 A (GILEAD SCIENCES INC)<br>5 February 1998 (1998-02-05)<br><br>page 41; claims 1,2; examples 3-8,10,11,16 | 2,5,7-9,<br>19-28,<br>32-36,<br>42-46,<br>48-52,<br>54-56,71 |
| X          | US 5 874 577 A (CHEN ET AL)<br>23 February 1999 (1999-02-23)<br><br>examples 4,9                                      | 2,5,7-9,<br>19-28,<br>32-36,<br>42-46,<br>48-52,<br>54-56,71 |
|            | -----<br>-/-                                                                                                          |                                                              |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

27 April 2005

Date of mailing of the International search report

11/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/043595

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                              |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No.                                        |
| X                                                    | HOLY A. ET AL: "Synthesis"<br>COLLECT. CZECH. CHEM. COMMUN,<br>vol. 54, 1989, pages 2190-2210,<br>XP008046015<br><br>page 2193; compounds B,C,P                                                                                                                             | 2,5,7-9,<br>19-28,<br>32-36,<br>42-46,<br>48-52,<br>54-56,71 |
| Y                                                    | WO 03/090690 A (CHEN XIAOWU; GILEAD<br>SCIENCES INC ; BECKER MARK M (US); BRYANT<br>CLIFFORD) 6 November 2003 (2003-11-06)<br>claims 3,15-88,95,96                                                                                                                          | 1-69,71                                                      |
| Y                                                    | WAECELL W. ET AL: "A420983, a novel,<br>small molecule inhibitor of LCK prevents<br>allograft rejection"<br>TRANSPLANTATION PROCEEDINGS,<br>vol. 34, 2002, pages 1411-1417,<br>XP002325802<br>see discussion                                                                | 1-69,71                                                      |
| A                                                    | WO 92/00988 A (BODOR NICHOLAS S)<br>23 January 1992 (1992-01-23)<br>abstract; examples 8,9                                                                                                                                                                                  | 1-69,71                                                      |
| A                                                    | WO 96/40156 A (ELIZANOR BIOPHARMACEUTICALS<br>IN) 19 December 1996 (1996-12-19)<br>claims 9,10                                                                                                                                                                              | 1-69,71                                                      |
| P,Y                                                  | HIRABAYASHI H. ET AL: "Bone specific drug<br>delivery systems"<br>CLIN PHARMACOKINET,<br>vol. 42, no. 15, 2003, pages 1319-1330,<br>XP008037142<br>see conclusionstable 1                                                                                                   | 1-69,71                                                      |
| Y,P                                                  | CONKLYN M. ET AL: "The JAK3 inhibitor<br>CP-690550 selectively reduces NK and CD8+<br>cell numbers in cynomolgus monkey blood<br>following chronic oral dosing"<br>JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY,<br>vol. 76, December 2004 (2004-12), pages<br>1-8, XP002303498<br>abstract | 1-69,71                                                      |
| P,Y                                                  | BORHANI D. W. ET AL: "A-420983: a potent,<br>orally active inhibitor of lck with<br>efficacy in a model of transplant<br>rejection"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>vol. 14, 2004, XP002325803<br>figures 1,2; tables 1-3;-compound 7<br><br>-/-            | 1-69,71                                                      |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/043595

| G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No.                 |
| P,X                                                  | WO 2004/096234 A (GILEAD SCIENCES, INC;<br>CANNIZZARO, CARINA, E; CHEN, JAMES, M;<br>CHEN, XIA) 11 November 2004 (2004-11-11)<br><br>claims 2,5-17,28-64,77,100,109,116                                                                                                                                  | 1-36,<br>39-54,<br>56-64,<br>66-68,71 |
| E                                                    | WO 2005/002626 A (GILEAD SCIENCES, INC;<br>BOOJAMRA, CONSTANTINE, G; CANNIZZARO,<br>CARINA, E;) 13 January 2005 (2005-01-13)<br>claims 9,13,14,16,19,50-80<br>page 3706<br>page 3711<br>page 3725<br>page 3730 - page 3731<br>page 3741<br>page 3754<br>page 3770<br>page 3805<br>page 3697<br><br>----- | 1-69,71                               |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/043595

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 59-65 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 70  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004 /043595

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

## Continuation of Box II.1

Although claims 59-65 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

## Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 70

Claim 70 "described herein" cannot be accepted under Art. 6 PCT and Rule 6.2(a). A claim should be understandable without reference to the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/043595

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| WO 9804569                                | A                   | 05-02-1998                 | AT 240339 T 15-05-2003      |
|                                           |                     |                            | AU 713374 B2 02-12-1999     |
|                                           |                     |                            | AU 3897097 A 20-02-1998     |
|                                           |                     |                            | CA 2261619 A1 05-02-1998    |
|                                           |                     |                            | CN 1244200 A 09-02-2000     |
|                                           |                     |                            | DE 69722004 D1 18-06-2003   |
|                                           |                     |                            | DE 69722004 T2 01-04-2004   |
|                                           |                     |                            | DK 915894 T3 15-09-2003     |
|                                           |                     |                            | EP 0915894 A1 19-05-1999    |
|                                           |                     |                            | ES 2198003 T3 16-01-2004    |
|                                           |                     |                            | HK 1020964 A1 16-01-2004    |
|                                           |                     |                            | JP 2000515866 T 28-11-2000  |
|                                           |                     |                            | KR 2000029705 A 25-05-2000  |
|                                           |                     |                            | NZ 333687 A 25-08-2000      |
|                                           |                     |                            | PT 915894 T 31-10-2003      |
|                                           |                     |                            | TW 444020 B 01-07-2001      |
|                                           |                     |                            | TW 470748 B 01-01-2002      |
|                                           |                     |                            | WO 9804569 A1 05-02-1998    |
|                                           |                     |                            | US RE38333 E1 25-11-2003    |
|                                           |                     |                            | US 5977089 A 02-11-1999     |
|                                           |                     |                            | US 6043230 A 28-03-2000     |
|                                           |                     |                            | US 6069249 A 30-05-2000     |
|                                           |                     |                            | US 5922695 A 13-07-1999     |
| US 5874577                                | A                   | 23-02-1999                 | NONE                        |
| WO 03090690                               | A                   | 06-11-2003                 | AU 2003228707 A1 10-11-2003 |
|                                           |                     |                            | AU 2003231765 A1 10-11-2003 |
|                                           |                     |                            | AU 2003231766 A1 10-11-2003 |
|                                           |                     |                            | BR 0309557 A 01-03-2005     |
|                                           |                     |                            | BR 0309573 A 01-02-2005     |
|                                           |                     |                            | CA 2481261 A1 06-11-2003    |
|                                           |                     |                            | CA 2481285 A1 06-11-2003    |
|                                           |                     |                            | CA 2481449 A1 06-11-2003    |
|                                           |                     |                            | EP 1509537 A2 02-03-2005    |
|                                           |                     |                            | EP 1501841 A2 02-02-2005    |
|                                           |                     |                            | WO 03090690 A2 06-11-2003   |
|                                           |                     |                            | WO 03091264 A2 06-11-2003   |
|                                           |                     |                            | WO 03090691 A2 06-11-2003   |
|                                           |                     |                            | US 2004121316 A1 24-06-2004 |
| WO 9200988                                | A                   | 23-01-1992                 | US 5177064 A 05-01-1993     |
|                                           |                     |                            | AT 150759 T 15-04-1997      |
|                                           |                     |                            | AU 649466 B2 26-05-1994     |
|                                           |                     |                            | AU 8300091 A 04-02-1992     |
|                                           |                     |                            | CA 2087194 A1 14-01-1992    |
|                                           |                     |                            | DE 69125377 D1 30-04-1997   |
|                                           |                     |                            | EP 0539493 A1 05-05-1993    |
|                                           |                     |                            | JP 5509313 T 22-12-1993     |
|                                           |                     |                            | WO 9200988 A1 23-01-1992    |
|                                           |                     |                            | US 5618803 A 08-04-1997     |
|                                           |                     |                            | US 5413996 A 09-05-1995     |
| WO 9640156                                | A                   | 19-12-1996                 | US 5854227 A 29-12-1998     |
|                                           |                     |                            | AU 6094996 A 30-12-1996     |
|                                           |                     |                            | CA 2224067 A1 19-12-1996    |
|                                           |                     |                            | DE 69633333 D1 14-10-2004   |
|                                           |                     |                            | EP 0831845 A1 01-04-1998    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/043595

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9640156 A                              |                     | WO 9640156 A1              | 19-12-1996          |
| WO 2004096234 A                           | 11-11-2004          | WO 2004096234 A2           | 11-11-2004          |
|                                           |                     | WO 2004096235 A2           | 11-11-2004          |
|                                           |                     | WO 2005002626 A2           | 13-01-2005          |
|                                           |                     | US 2004142807 A1           | 22-07-2004          |
|                                           |                     | WO 2004096236 A2           | 11-11-2004          |
| WO 2005002626 A                           | 13-01-2005          | WO 2004096234 A2           | 11-11-2004          |
|                                           |                     | WO 2004096235 A2           | 11-11-2004          |
|                                           |                     | WO 2005002626 A2           | 13-01-2005          |
|                                           |                     | WO 2004096286 A2           | 11-11-2004          |
|                                           |                     | WO 2004096233 A2           | 11-11-2004          |
|                                           |                     | WO 2004096285 A2           | 11-11-2004          |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                     | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>C 0 7 F 9/6524 (2006.01)</b> | C 0 7 F 9/6524 |             |
| <b>C 0 7 F 9/6527 (2006.01)</b> | C 0 7 F 9/6527 |             |

(31)優先権主張番号 60/622,962

(32)優先日 平成16年10月26日(2004.10.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ワトキンス, ウィリアム ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, オネイダ ドライブ 6 2 6  
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA03 DA34 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20 ZC41  
4H050 AA01 AA03 AB20