

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-512183

(P2017-512183A)

(43) 公表日 平成29年5月18日(2017.5.18)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07F 9/655 (2006.01)	C07F 9/655	C S P	4 C057
C07F 9/6584 (2006.01)	C07F 9/6584		4 C084
C07F 9/6574 (2006.01)	C07F 9/6574	A	4 C086
C07F 9/09 (2006.01)	C07F 9/09	Z	4 H050
A61K 45/00 (2006.01)	C07F 9/09	K	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-547558 (P2016-547558)	(71) 出願人	500204625 リガンド・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント バレー ブールバード 3911 スイート 110
(86) (22) 出願日	平成27年2月11日 (2015.2.11)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月23日 (2016.8.23)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/015496	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕幸
(87) 國際公開番号	W02015/123352	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 國際公開日	平成27年8月20日 (2015.8.20)		
(31) 優先権主張番号	61/988,101		
(32) 優先日	平成26年5月2日 (2014.5.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/939,615		
(32) 優先日	平成26年2月13日 (2014.2.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/988,118		
(32) 優先日	平成26年5月2日 (2014.5.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プロドラッグ化合物およびそれらの使用

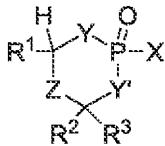
## (57) 【要約】

本明細書において、プロドラッグ化合物、それらの調製、および肝臓の分子経路に介入することによる肝疾患または非肝疾患の処置などのそれらの使用を提供する。ホスフェート、ホスホネート、ホスホニアミデート、ホスホロアミデート、カルボキシレート、フェノレート、およびアルコキシレートなどの酸/アルコール誘導体の新規プロドラッグ化合物、それらの調製ならびにそれらの使用を記載する。本明細書に記載される新規プロドラッグ化合物のいくつかは、活性化過程においてビニルケト反応性中間体を生成しない。もう1つの局面は、肝臓および同様の組織および細胞への薬物分布増強から利益を得る疾患を処置するためのプロドラッグの使用を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(I)

式中：

10

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立にH、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>3</sup>はHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>3</sup>はR<sup>2</sup>と置換されていてもよい環を形成してもよく；またはR<sup>3</sup>はR<sup>2</sup>と一緒にメチレンもしくはその誘導体を形成し；またはR<sup>3</sup>はR<sup>2</sup>と一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、R<sup>3</sup>はZもしくはY'に結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

20

XはCl、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびMからなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であるかもしくは存在せず；

ZはO、NR<sup>5</sup>、CR<sup>8</sup>R<sup>6</sup>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルの群より選択され；

30

R<sup>5</sup>はH、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>もしくはR<sup>8</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

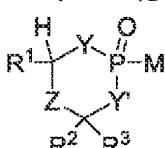
R<sup>8</sup>はF、Cl、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>8</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

40

ただしR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、およびXの少なくとも1つはMであることを条件とする。

## 【請求項 2】

式Iaの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(Ia)

式中：

50

R<sup>1</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立にHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は置換されていてもよい環を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はメチレンもしくはその誘導体を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はオキソもしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラングであり；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であり；

ZはO、NR<sup>5</sup>、CR<sup>8</sup>R<sup>6</sup>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

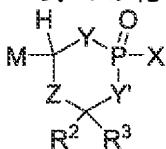
R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>もしくはR<sup>8</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>8</sup>はF、Cl、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>8</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hである。

### 【請求項 3】

式Ibの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(Ib)

式中：

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立にHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は置換されていてもよい環を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はメチレンもしくはその誘導体を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラングであり；

XはCl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、およびOR<sup>4</sup>からなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であるかもしくは存在せず；

ZはO、NR<sup>5</sup>、C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

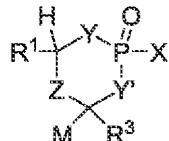
$R^5$ はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

$R^6$ はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；または $R^6$ は、MもしくはR<sup>2</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

$R^7$ はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択される。

#### 【請求項4】

式Icの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(Ic)

10

式中：

$R^1$ はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^3$ はHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；または $R^3$ はMと一緒にメチレン誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、 $R^3$ はZもしくはY'と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOまたはNR<sup>4</sup>であり；

ZはO、NR<sup>5</sup>、C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはMが酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択される。

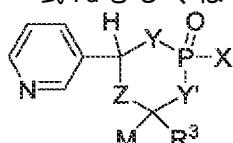
20

30

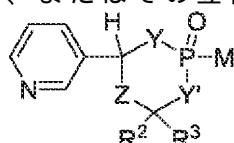
40

#### 【請求項5】

式IdもしくはIeの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(Id)



(Ie)

50

式中：

$R^2$ および $R^3$ は独立にHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択さ

50

れ；またはR<sup>3</sup>はMもしくはR<sup>2</sup>と一緒にメチレン誘導体を形成し；またはR<sup>3</sup>はMもしくはR<sup>2</sup>と一緒に置換されていてもよい環を形成し；またはR<sup>3</sup>はR<sup>2</sup>と一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、R<sup>3</sup>はZもしくはY'と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、および置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNであり；またはY'はCH<sub>2</sub>であり；

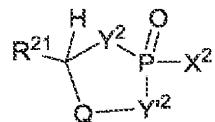
ZはOおよびNR<sup>5</sup>からなる群より選択され；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

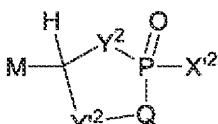
R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択される。 10

#### 【請求項 6】

式IIaもしくはIIbの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(IIa)



(IIb)

式中：

R<sup>21</sup>はH、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

Qは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；

X<sup>2</sup>はCl、OR<sup>24</sup>、N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびMからなる群より選択され；

X'<sup>2</sup>はCl、N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>、およびOR<sup>24</sup>からなる群より選択され；

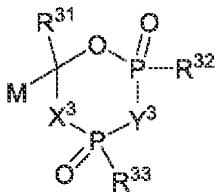
Y<sup>2</sup>およびY'<sup>2</sup>はそれぞれ独立にOまたはNR<sup>24</sup>であり；

R<sup>24</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルの群より選択され；

ただしR<sup>21</sup>およびX<sup>2</sup>の少なくとも1つはMであることを条件とする。 40

#### 【請求項 7】

式IIIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(III)

式中：

$R^{31}$ はHであり；または $X^3$ がNである場合、 $R^{31}$ はMもしくは $X^3$ と結合を形成してもよく；  
 $R^{32}$ および $R^{33}$ はそれぞれ独立にCl、OH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置  
 換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルア  
 ミノからなる群より選択され；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のブ  
 ロドラッグであり；

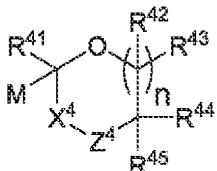
$X^3$ はOまたはNR<sup>34</sup>であり；

$Y^3$ はO、NR<sup>34</sup>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

$R^{34}$ はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテ  
 ロアルキルからなる群より選択される。

#### 【請求項 8】

式IVの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(IV)

式中：

$R^{41}$ はHであり；または $X^4$ がNである場合、 $R^{41}$ はMもしくは $X^4$ と結合を形成してもよく；  
 $Z^4$ はCR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>、C(O)、C(O)O、C(O)NR<sup>48</sup>、SO<sub>2</sub>、置換されていてもよいアリール、および  
 置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、および $R^{47}$ はそれぞれ独立にH、OH、アミノ、置換されて  
 いてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていても  
 よいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていても  
 よいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、置換されていてもよいアリール、  
 および置換されていてもよい複素環からなる群より選択され；または $R^{44}$ および $R^{45}$ は独  
 立に、もしくは一緒に、置換されていてもよい環を形成するために $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{46}$ 、もし  
 くは $R^{47}$ と連結してもよく；または $R^{44}$ はMであってもよく；または $R^{44}$ および $R^{45}$ は一緒に  
 オキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のブ  
 ロドラッグであり；

$X^4$ はO、NR<sup>48</sup>、NC(O)R<sup>48</sup>、NS(O)<sub>2</sub>R<sup>49</sup>、およびNP(O)(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；

$R^{48}$ はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテ  
 ロアルキルからなる群より選択され；

$R^{49}$ はNH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいアリール、お  
 よび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{50}$ はOH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル  
 キルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され  
 ；

nは0、1、2、または3である。

10

20

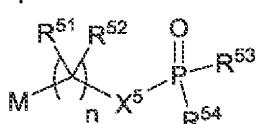
30

40

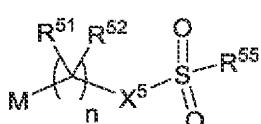
50

### 【請求項 9】

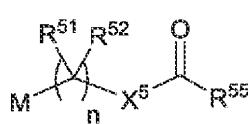
式Va、Vb、もしくはVcの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩



(Va)



(Vb)



(Vc)

式中：

$R^{51}$  および  $R^{52}$  はそれぞれ独立に H、置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  アルキル、置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  ヘテロアルキル、置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  アルキルオキシ、置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  アシルオキシ、置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  アシルアミノ、置換されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、置換されていてもよいホスホロアミデート、置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  アリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；または  $R^{51}$  および  $R^{52}$  は一緒にオキソ (=O) もしくはその誘導体を形成してもよく；

$R^{53}$ および $R^{54}$ はそれぞれ独立にCl、OH、 $NH_2$ 、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルアミノ、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アシリルアミノ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、および置換されていてもよいヘテロアリールオキシからなる群より選択され；または $R^{53}$ は、置換されていてもよい5、6、もしくは7員複素環を形成するために $R^{51}$ 、 $R^{54}$ 、もしくは $R^{56}$ と連結してもよく；

$R^{55}$ はOH、 $NH_2$ 、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；または $R^{55}$ は、置換されていてもよい環を形成するために $R^{51}$ もしくは $R^{56}$ に連結してもよく：

<sup>R<sub>5</sub></sup>HはH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、東洋びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>へ元日アルキルからなる群より選択され

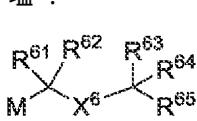
Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり：

$x^5$  は 0 または

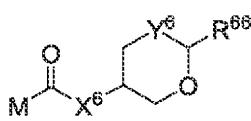
$n$ は0, 1, 2, または3である。

### 【請求項 10】

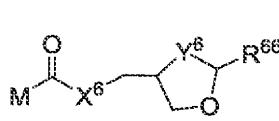
式VIIa、VIIbもしくはVIIcの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(VIIa)



(VIIb)



(Vlc)

式由

$R^{61}$ および $R^{62}$ はそれぞれ独立にH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシリルオキシ、-OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>69</sup>)<sub>2</sub>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシリルアミノからなる群より選択され；または $R^{61}$ および $R^{62}$ は一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく：

$R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、および $R^{65}$ はそれぞれ独立にH、 $CO_2R^{67}$ 、 $C(O)N(R^{67})_2$ 、 $P(O)(R^{69})_2$ 、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アシリルオキシ、および置換されていてもよい $C_1-C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；または $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、および $R^{65}$ の2つは、置換されていてもよい環を形成するために連結してもよく；または $R^{63}$ は、置換されていてもよい環を形成するために $R^{68}$

と連結してもよく；ただしR<sup>61</sup>およびR<sup>62</sup>がオキソ(=O)を形成する場合、CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>R<sup>65</sup>は直鎖C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルではないことを条件とし；

R<sup>66</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>67</sup>およびR<sup>68</sup>はそれぞれ独立にH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>69</sup>はOH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

X<sup>6</sup>はOまたはNR<sup>68</sup>であり；

Y<sup>6</sup>は存在無し、O、NR<sup>68</sup>、およびC(R<sup>68</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択される。

#### 【請求項 1 1】

式VIIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩：



(VII)

式中：

R<sup>71</sup>はH、OH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいホスフェート、および置換されていてもよいホスホネートからなる群より選択され；

X<sup>7</sup>はOまたはSであり；

Y<sup>7</sup>はNまたはCR<sup>71</sup>であり；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグである。

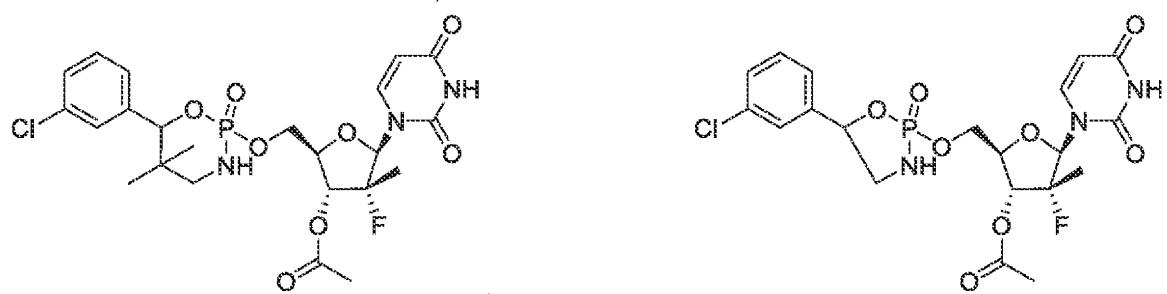
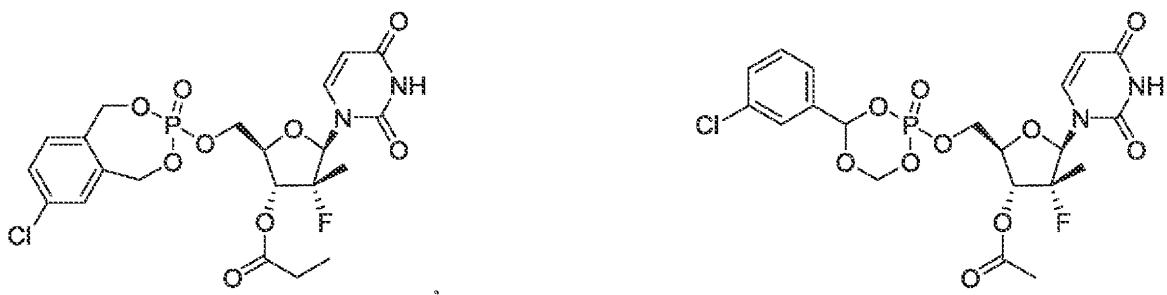
#### 【請求項 1 2】

下記およびその立体異性体または薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項1記載の化合物：

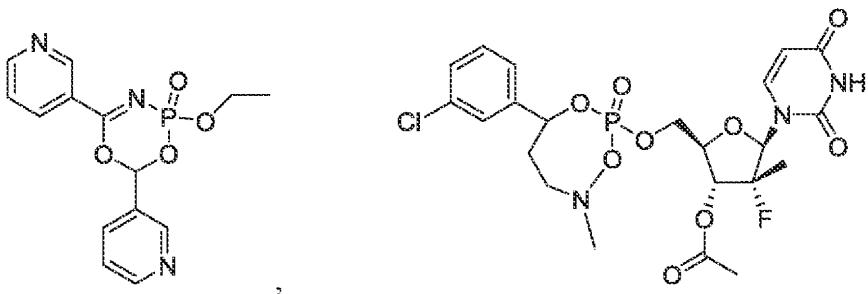
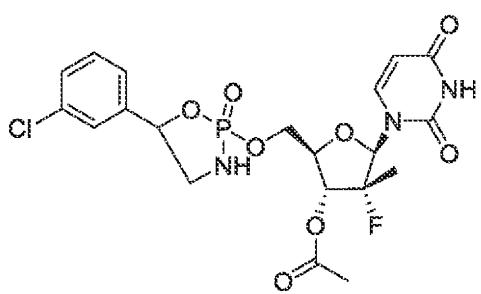
10

20

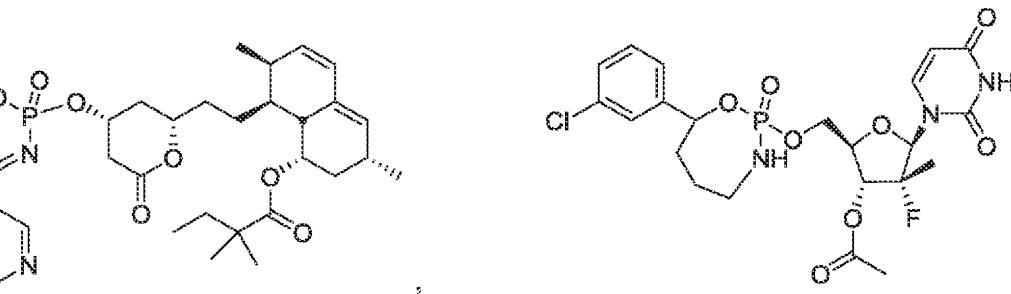
30



10



20



30

。

## 【請求項 1 3】

Mがヌクレオシド抗ウイルス薬または抗癌剤である、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

Mが脂質モジュレーターである、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11のいずれか一項記載の化合物。 40

## 【請求項 1 5】

MがHMG-CoAレダクター阻害剤、選択的甲状腺ホルモン受容体モジュレーター、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、フィブラーート、ニコチン酸、胆汁酸、およびオメガ-3脂肪酸からなる群より選択される、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

Mがグルコースモジュレーターである、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

40

50

Mがペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、グルコース生合成阻害剤、およびジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤からなる群より選択される、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項18】

Mが核内ホルモン受容体モジュレーターである、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

請求項1~18のいずれか一項記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項20】

請求項1~18のいずれか一項記載の化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含む、疾患、障害または状態の処置方法。

【請求項21】

前記疾患、障害または状態が肝臓の疾患、障害または状態である、請求項20記載の方法。

【請求項22】

前記疾患、障害または状態が、疾患、障害または状態の生化学的最終生成物の產生および/またはホメオスタシス制御に肝臓が関与する代謝、心血管またはホルモン疾患である、請求項20記載の方法。

【請求項23】

前記疾患、障害または状態が、肝炎、肝癌、肝線維症、脂肪肝、マラリア、ウイルス感染症、寄生虫感染症、糖尿病、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、肥満、脂質異常症、高血糖症およびホルモン状態からなる群より選択される、請求項20記載の方法。

【請求項24】

請求項1~11のいずれか一項記載の化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含み、

ここでMはヌクレオシド抗ウイルス薬または抗癌剤である、  
肝疾患の処置方法。

【請求項25】

その必要のある対象に請求項1~11のいずれか一項記載の化合物の有効量を投与する段階を含み、

ここでMは脂質モジュレーターである、  
脂質異常症の処置方法。

【請求項26】

MがHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、選択的甲状腺ホルモン受容体モジュレーター、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、フィブラーート、ニコチン酸、胆汁酸、およびオメガ-3脂肪酸からなる群より選択される、請求項24記載の方法。

【請求項27】

その必要のある対象に請求項1~11のいずれか一項記載の化合物の有効量を投与する段階を含み、

ここでMはグルコースモジュレーターである、  
高血糖症の処置方法。

【請求項28】

Mがペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、グルコース生合成阻害剤、およびジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤からなる群より選択される、請求項27記載の方法。

【請求項29】

その必要のある対象に請求項1~11のいずれか一項記載の化合物の有効量を投与する段階を含み、

ここでMは核内ホルモン受容体モジュレーターである、

10

20

30

40

50

ホルモン状態の処置方法。

【請求項 3 0】

少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量をその必要のある対象に投与する段階をさらに含む、請求項20～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 1】

対象に請求項1～18のいずれか一項記載の化合物の有効量を投与する段階を含む、診断用造影剤をその必要のある対象の肝臓に送達する方法。

【請求項 3 2】

対象が哺乳動物である、請求項20～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 3】

対象がヒトである、請求項20～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 4】

細胞を請求項1～18記載の化合物のいずれか1つと接触させる段階を含む、細胞内のウイルス複製を阻害する方法。

【請求項 3 5】

細胞を請求項1～18記載の化合物のいずれか1つと接触させる段階を含む、分子経路に介入する、または細胞内の標的を調節する方法。

【請求項 3 6】

細胞がインビボである、請求項34または35記載の方法。

【請求項 3 7】

細胞がエクスピボである、請求項34または35記載の方法。

【請求項 3 8】

細胞が肝細胞である、請求項34または35記載の方法。

【請求項 3 9】

細胞が哺乳動物細胞である、請求項34または35記載の方法。

【請求項 4 0】

細胞がヒト細胞である、請求項34または35記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年2月13日提出の米国特許仮出願第61/939,615号、2014年5月2日提出の米国特許仮出願第61/988,101号、および2014年5月2日提出の米国特許仮出願第61/988,118号の恩典を主張し、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0 0 0 2】

分野

医学および化学の分野における組成物および方法を開示する。開示する態様のいくつかは、薬品プロドラッグ化合物、薬品組成物、ならびにそれらの調製工程およびそれらの使用法を目的とする。いくつかの態様は、酸/アルコール誘導体のプロドラッグ化合物、それらの調製およびそれらの使用を含む。いくつかの態様において、そのようなプロドラッグ化合物は酸/アルコール誘導体を肝臓に選択的に送達するために有用である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

以下の背景の記載は、本発明の理解を助けるために提供するが、先行技術である、または先行技術を記載すると自認するものではない。

【0 0 0 4】

プロドラッグは、物理化学的、生物薬剤学的または薬動力学的性質を含む、好ましい投与経路のための薬物の特定の性質を改善するために使用されることが多い。特定のプロドラッグ（ソフトドラッグとも呼ぶ）は、治療的利点を達成するために、組織選択的活性化

10

20

30

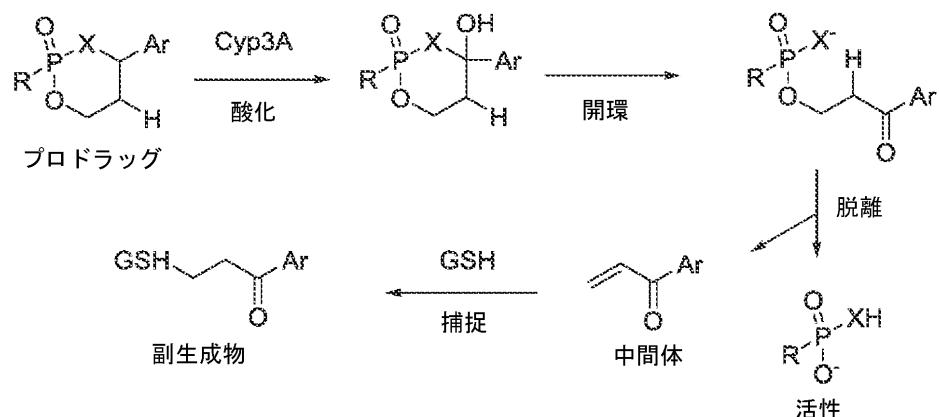
40

50

または不活化によって設計される (J. Rautio, et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 7: 255-270 (2008) (非特許文献1) 参照)。

#### 【0005】

特定の環式ホスフェート、ホスホネート、ホスホンアミデート、およびホスホロアミデートプロドラッグが米国特許第6,312,662号(特許文献1)および米国特許第7,205,404号(特許文献2)に開示されており、薬物の肝臓ターゲティングのために設計されている。これらのプロドラッグは、標的組織において主に発現される肝チトクロムP450酵素CYP3Aによって活性化され、薬物の肝臓への選択的送達を達成するために設計されている。プロドラッグは肝臓外では活性でないため、肝臓標的戦略は標的とする組織外での生物活性物質の任意の薬理または毒性効果を低減する。その結果、肝疾患を処置するため、または肝臓の分子経路に介入することにより疾患を処置するためにいったん使用されれば、肝臓標的戦略は薬物の患者損益比を有意に改善する(例えば、M. D. Erion, et al. *J Pharm Exp Ther* 312:554-60 (2005) (非特許文献2) 参照)。これらの環式ホスフェート、ホスホネートおよびホスホロアミデート化合物の例示的活性化を以下に示す。



#### 【0006】

上の例において、環式プロドラッグ(X=OまたはN)は肝臓中のCyp3Aによって酸化され、開環および脱離の連鎖を起こして、活性薬物およびアリールビニルケトン(中間体)を提供する。後者は、肝臓中にミリモルレベルで存在するグルタチオン(GSH)と速やかに抱合して、抱合体副生成物を生じる。

#### 【0007】

特定の経口摂取可能な薬物が肝臓を標的とする特定の特性を有すると記載されている(例えば、X. J. Zhou, et al. 2009 EASL meeting poster #966 (非特許文献3) 参照)。これらの薬剤の肝臓へのターゲティング効果は、経口投与された薬剤の肝初回通過代謝に基づいており、肝臓へのターゲティング効率は、薬剤の薬動力学的性質に応じて大きく変動し、Cyp3A活性化プロドラッグほど効率的ではない。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0008】

【特許文献1】米国特許第6,312,662号

【特許文献2】米国特許第7,205,404号

#### 【非特許文献】

#### 【0009】

【非特許文献1】J. Rautio, et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 7: 255-270 (2008)

【非特許文献2】M. D. Erion, et al. *J Pharm Exp Ther* 312:554-60 (2005)

【非特許文献3】X. J. Zhou, et al. 2009 EASL meeting poster #966

#### 【発明の概要】

#### 【0010】

概要

10

20

30

40

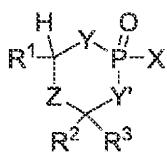
50

ホスフェート、ホスホネート、ホスホンアミデート、ホスホロアミデート、カルボキシレート、フェノレート、およびアルコキシレートなどの酸/アルコール誘導体の新規プロドラッグ化合物、それらの調製ならびにそれらの使用を記載する。いくつかの態様は、活性化過程においてビニルケト反応性中間体を生成しない新規プロドラッグ化合物に関する。いくつかの態様は、経口薬物送達を増強するためのプロドラッグの使用を目的とする。もう1つの局面は、肝炎、癌、肝線維症、脂肪肝、マラリア、他のウイルスおよび寄生虫感染症、ならびに肝臓が生化学的最終生成物、例えば、グルコース、コレステロール、脂肪酸、胆汁酸、トリグリセリド、リポタンパク質、アポリポタンパク質、および性ホルモン結合グロブリン(SHBG)の産生および/またはホメオスタシス制御に関する代謝、心血管、および/またはホルモン疾患を含むが、それらに限定されるわけではない、肝臓および同様の組織および細胞への薬物分布増強から利益を得る疾患を処置するためのプロドラッグの使用を含む。そのような疾患の例には、糖尿病、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、肥満などが含まれる。もう1つの局面において、プロドラッグを用いて、薬物の薬力学的半減期を延長する。いくつかの態様において、プロドラッグ法を用いて、親薬物の持続送達を達成することができる。もう1つの局面において、プロドラッグを用いて、薬物の治療指数を高める。いくつかの態様において、プロドラッグは診断用造影剤の肝臓への送達において有用である。いくつかのさらなる態様は、プロドラッグの作製法に関する。

10

## 【0011】

いくつかの態様は、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(I)

式中：

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立にH、M、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ヘテロアルキル、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アシリルオキシ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

30

$\text{R}^3$ はHおよび置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキルからなる群より選択され；または $\text{R}^3$ は $\text{R}^2$ と置換されていてもよい環を形成してもよく；または $\text{R}^3$ は $\text{R}^2$ と一緒にメチレンもしくはその誘導体を形成し；または $\text{R}^3$ は $\text{R}^2$ と一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成し；またはZもしくは $\text{Y}'$ がNである場合、 $\text{R}^3$ はZもしくは $\text{Y}'$ と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、およびMからなる群より選択され；

40

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であるかもしくは存在せず；

ZはO、NR<sup>5</sup>、CR<sup>8</sup>R<sup>6</sup>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、および置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ヘテロアルキルの群より選択され；

R<sup>5</sup>はH、M、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ヘテロアルキル、および置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アシリルからなる群より選択され；

50

$R^6$ はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>もしくはR<sup>8</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

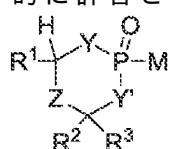
R<sup>8</sup>はF、Cl、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>8</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

ただしR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、およびXの少なくとも1つはMであることを条件とする。

【0012】

10

いくつかの態様において、化合物は式Iaの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：



(Ia)

式中：

R<sup>1</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立にHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は置換されていてもよい環を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はメチレンもしくはその誘導体を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はオキソもしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であり；

ZはO、NR<sup>5</sup>、CR<sup>8</sup>R<sup>6</sup>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>もしくはR<sup>8</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

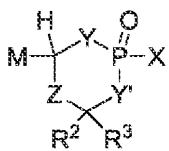
R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>8</sup>はF、Cl、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>8</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hである。

【0013】

40

いくつかの態様において、化合物は式Ibの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：



(Ib)

式中：

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立にHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は置換されていてもよい環を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はメチレンもしくはその誘導体を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、およびOR<sup>4</sup>からなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であるかもしくは存在せず；

ZはO、NR<sup>5</sup>、C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

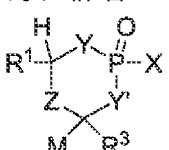
R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、MもしくはR<sup>2</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択される。

#### 【0014】

いくつかの態様において、化合物は式Icの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：



(Ic)

式中：

R<sup>1</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>3</sup>はHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>3</sup>はMと一緒にメチレン誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、R<sup>3</sup>はZもしくはY'と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

YおよびY'はそれぞれ独立にOまたはNR<sup>4</sup>であり；

ZはO、NR<sup>5</sup>、C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

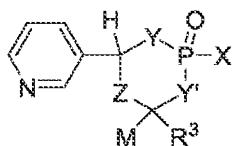
R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはMが酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

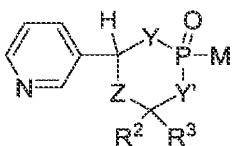
R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択される。

#### 【0015】

いくつかの態様において、化合物は式IdもしくはIeの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：



(Id)



(Ie)

式中：

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立にHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>3</sup>はMもしくはR<sup>2</sup>と一緒にメチレン誘導体を形成し；またはR<sup>3</sup>はMもしくはR<sup>2</sup>と一緒に置換されていてもよい環を形成し；またはR<sup>3</sup>はR<sup>2</sup>と一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、R<sup>3</sup>はZもしくはY'と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、および置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNであり；またはY'はCH<sub>2</sub>であり；

ZはOおよびNR<sup>5</sup>からなる群より選択され；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択される。

#### 【0016】

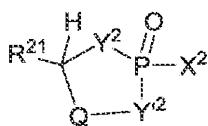
いくつかの態様は、式IIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：

10

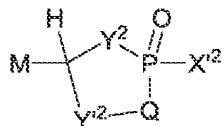
20

30

40



(IIa)



(IIb)

10

**式中：**

R<sup>21</sup>はH、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラングであり；

Qは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；

X<sup>2</sup>はCl、OR<sup>24</sup>、N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびMからなる群より選択され；

X'<sup>2</sup>はCl、N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>、およびOR<sup>24</sup>からなる群より選択され；

Y<sup>2</sup>およびY'<sup>2</sup>はそれぞれ独立にOまたはNR<sup>24</sup>であり；

R<sup>24</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルの群より選択され；

ただしR<sup>21</sup>およびX<sup>2</sup>の少なくとも1つはMであることを条件とする。

20

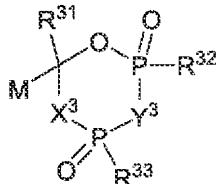
30

30

30

**【0017】**

いくつかの態様は、式IIIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(III)

40

**式中：**

R<sup>31</sup>はHであり；またはX<sup>3</sup>がNである場合、R<sup>31</sup>はMもしくはX<sup>3</sup>と結合を形成してもよく；

R<sup>32</sup>およびR<sup>33</sup>はそれぞれ独立にCl、OH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラングであり；

X<sup>3</sup>はOまたはNR<sup>34</sup>であり；

Y<sup>3</sup>はO、NR<sup>34</sup>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sup>34</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択される。

40

40

40

50

50

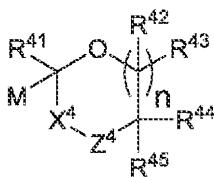
50

50

**【0018】**

いくつかの態様は、式IVの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される

塩に関する：



(IV)

式中：

R<sup>41</sup>はHであり；またはX<sup>4</sup>がNである場合、R<sup>41</sup>はMもしくはX<sup>4</sup>と結合を形成してもよく；  
Z<sup>4</sup>はCR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>、C(O)、C(O)O、C(O)NR<sup>48</sup>、SO<sub>2</sub>、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup>、R<sup>45</sup>、R<sup>46</sup>、およびR<sup>47</sup>はそれぞれ独立にH、OH、アミノ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環からなる群より選択され；またはR<sup>44</sup>およびR<sup>45</sup>は独立に、もしくは一緒に、置換されていてもよい環を形成するためにR<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>、R<sup>46</sup>、もしくはR<sup>47</sup>と連結してもよく；またはR<sup>44</sup>はMであってもよく；またはR<sup>44</sup>およびR<sup>45</sup>は一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

X<sup>4</sup>はO、NR<sup>48</sup>、NC(O)R<sup>48</sup>、NS(O)<sub>2</sub>R<sup>49</sup>、およびNP(O)(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；

R<sup>48</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

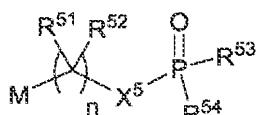
R<sup>49</sup>はNH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>50</sup>はOH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され；

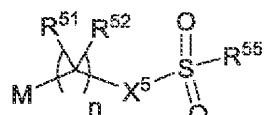
nは0、1、2、または3である。

### 【0019】

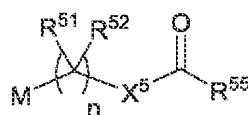
いくつかの態様は、式Vの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(Va)



(Vb)



(Vc)

式中：

R<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>はそれぞれ独立にH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルアミノ、置換されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、置換されていてもよいホスホアミデート、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；またはR<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>は一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

R<sup>53</sup>およびR<sup>54</sup>はそれぞれ独立にCl、OH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルアミノ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換

10

20

30

40

50

されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、および置換されていてもよいヘテロアリールオキシからなる群より選択され；またはR<sup>53</sup>は、置換されていてもよい5、6、もしくは7員複素環を形成するためにR<sup>51</sup>、R<sup>54</sup>、もしくはR<sup>56</sup>と連結してもよく；

R<sup>55</sup>はOH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；またはR<sup>55</sup>は、置換されていてもよい環を形成するためにR<sup>51</sup>もしくはR<sup>56</sup>に連結してもよく；

R<sup>56</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

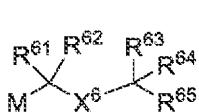
Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

X<sup>5</sup>はOまたはNR<sup>56</sup>であり；

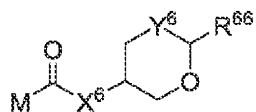
nは0、1、2、または3である。

### 【0020】

いくつかの態様は、式VIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(VIa)



(VIb)



(VIc)

式中：

R<sup>61</sup>およびR<sup>62</sup>はそれぞれ独立にH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、-OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>69</sup>)<sub>2</sub>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルアミノからなる群より選択され；またはR<sup>61</sup>およびR<sup>62</sup>は一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

R<sup>63</sup>、R<sup>64</sup>、およびR<sup>65</sup>はそれぞれ独立にH、CO<sub>2</sub>R<sup>67</sup>、C(O)N(R<sup>67</sup>)<sub>2</sub>、P(O)(R<sup>69</sup>)<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>63</sup>、R<sup>64</sup>、およびR<sup>65</sup>の2つは、置換されていてもよい環を形成するために連結してもよく；またはR<sup>63</sup>は、置換されていてもよい環を形成するためにR<sup>68</sup>と連結してもよく；ただしR<sup>61</sup>およびR<sup>62</sup>がオキソ(=O)を形成する場合、CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>R<sup>65</sup>は直鎖C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルではないことを条件とし；

R<sup>66</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>67</sup>およびR<sup>68</sup>はそれぞれ独立にH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>69</sup>はOH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

X<sup>6</sup>はOまたはNR<sup>68</sup>であり；

Y<sup>6</sup>は存在無し、O、NR<sup>68</sup>、およびC(R<sup>68</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択される。

### 【0021】

いくつかの態様は、式VIIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：

10

20

30

40



(VII)

式中：

R<sup>71</sup>はH、OH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいホスフェート、および置換されていてもよいホスホネートからなる群より選択され；

X<sup>7</sup>はOまたはSであり；

Y<sup>7</sup>はNまたはCR<sup>71</sup>であり；

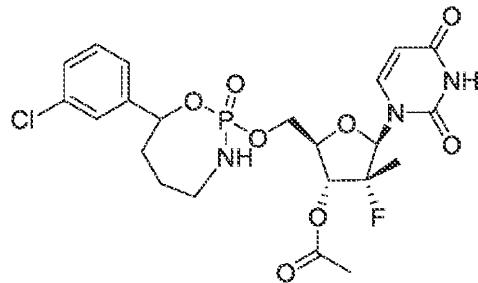
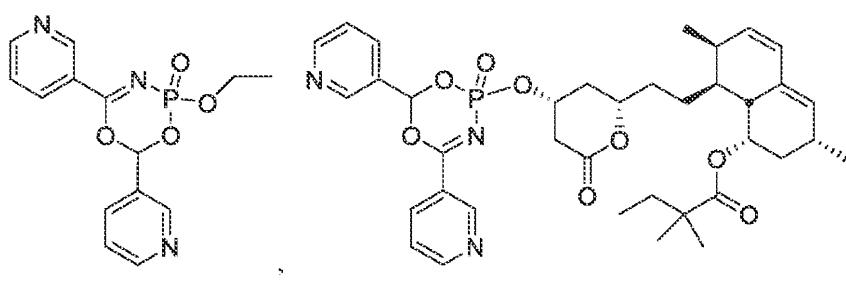
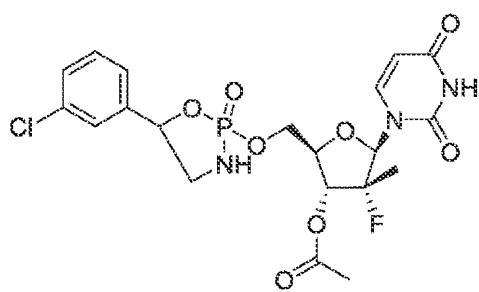
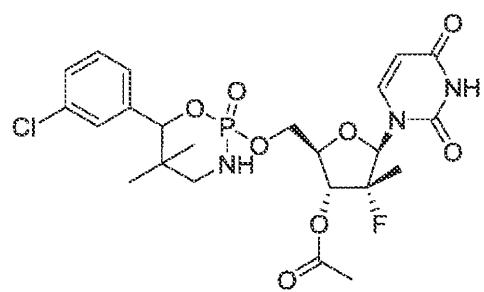
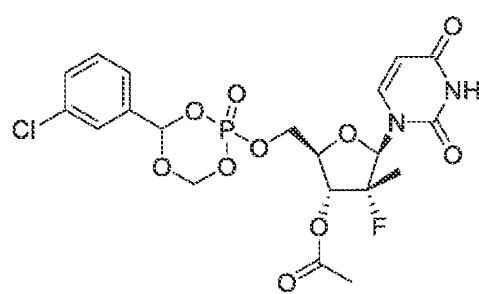
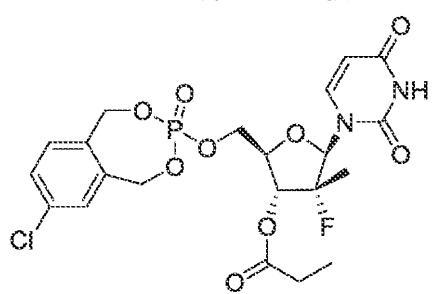
Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグである。

10

20

30

40



【0023】

いくつかの態様において、Mはヌクレオシド抗ウイルス薬または抗癌剤である。

【0024】

50

いくつかの態様において、Mは脂質モジュレーターである。

【0025】

いくつかの態様において、MはHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、選択的甲状腺ホルモン受容体モジュレーター、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、フィブリート、ニコチン酸、胆汁酸、および脂肪酸からなる群より選択される。

【0026】

いくつかの態様において、Mはグルコースモジュレーターである。

【0027】

いくつかの態様において、Mはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、グルコース生合成阻害剤、およびジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤からなる群より選択される。

10

【0028】

いくつかの態様において、Mは核内ホルモン受容体モジュレーターである。

【0029】

いくつかの態様は、任意の前述の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物に関する。

【0030】

いくつかの態様は、任意の前述の化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含む、疾患、障害または状態の処置方法に関する。

【0031】

いくつかの態様において、疾患、障害または状態は肝臓の疾患、障害または状態である。

20

【0032】

いくつかの態様において、疾患、障害または状態は、疾患、障害または状態の生化学的最終生成物の産生および/またはホメオスタシス制御に肝臓が関与する代謝、心血管またはホルモン疾患である。

【0033】

いくつかの態様において、疾患、障害または状態は、肝炎、肝癌、肝線維症、脂肪肝、マラリア、ウイルス感染症、寄生虫感染症、糖尿病、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、肥満、脂質異常症、高血糖症およびホルモン状態からなる群より選択される。

30

【0034】

いくつかの態様は、任意の前述の化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含み、ここでMはヌクレオシド抗ウイルス薬または抗癌剤である、肝疾患の処置方法に関する。

【0035】

いくつかの態様は、その必要のある対象に任意の前述の化合物の有効量を投与する段階を含み、ここでMは脂質モジュレーターである、脂質異常症の処置方法に関する。

【0036】

いくつかの態様において、MはHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、選択的甲状腺ホルモン受容体モジュレーター、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、フィブリート、ニコチン酸、胆汁酸、および脂肪酸からなる群より選択される。

40

【0037】

いくつかの態様は、その必要のある対象に任意の前述の化合物の有効量を投与する段階を含み、ここでMはグルコースモジュレーターである、高血糖症の処置方法に関する。

【0038】

いくつかの態様において、Mはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、グルコース生合成阻害剤、およびジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤からなる群より選択される。

【0039】

いくつかの態様は、その必要のある対象に任意の前述の化合物の有効量を投与する段階

50

を含み、ここでMは核内ホルモン受容体モジュレーターである、ホルモン状態の処置方法に関する。

【0040】

いくつかの態様は、少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量をその必要のある対象に投与する段階をさらに含む。

【0041】

いくつかの態様は、対象に任意の前述の化合物の有効量を投与する段階を含む、診断用造影剤をその必要のある対象の肝臓に送達する方法に関する。

【0042】

いくつかの態様において、対象は哺乳動物である。

10

【0043】

いくつかの態様において、対象はヒトである。

【0044】

いくつかの態様は、細胞を任意の前述の化合物と接触させる段階を含む、細胞内のウイルス複製を阻害する方法に関する。

【0045】

いくつかの態様は、細胞を任意の前述の化合物と接触させる段階を含む、分子経路に介入する、または細胞内の標的を調節する方法に関する。

【0046】

いくつかの態様において、細胞はインビボである。

20

【0047】

いくつかの態様において、細胞はエクスピボである。

【0048】

いくつかの態様において、細胞は肝細胞である。

【0049】

いくつかの態様において、細胞は哺乳動物細胞である。

【0050】

いくつかの態様において、細胞はヒト細胞である。

【発明を実施するための形態】

【0051】

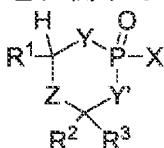
30

詳細な説明

本態様は、ホスフェート、ホスホネート、ホスホンアミデート、ホスホロアミデート、カルボキシレート、フェノレート、およびアルコキシレートなどの生物学的に活性な酸/アルコール誘導体の新規プロドラッグ化合物、それらの調製ならびにそれらの使用に関する組成物および方法を目的とする。これらのプロドラッグ化合物ならびにそれらの立体異性体および薬学的に許容される塩は、以下に論じる式によって表される。

【0052】

いくつかの態様は、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(I)

40

式中：

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立にH、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシリルオキシ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

50

$R^3$ はHおよび置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群より選択され；または $R^3$ は $R^2$ と置換されていてもよい環を形成してもよく；または $R^3$ は $R^2$ と一緒にメチレンもしくはその誘導体を形成し；または $R^3$ は $R^2$ と一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、 $R^3$ はZもしくはY'と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、およびMからなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であるかもしくは存在せず；

10

ZはO、NR<sup>5</sup>、CR<sup>8</sup>R<sup>6</sup>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルの群より選択され；

R<sup>5</sup>はH、M、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アシルからなる群より選択され；

20

R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>もしくはR<sup>8</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；

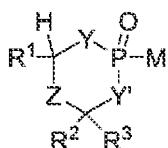
R<sup>8</sup>はF、Cl、M、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>8</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

ただしR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、およびXの少なくとも1つはMであることを条件とする。

### 【0053】

いくつかの態様において、化合物は式Iaの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：

30



(Ia)

式中：

R<sup>1</sup>はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立にHおよび置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は置換されていてもよい環を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はメチレンもしくはその誘導体を形成してもよく；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はオキソもしくはその誘導体を形成してもよく；

40

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNR<sup>4</sup>であり；またはY'はCH<sub>2</sub>であり；

ZはO、NR<sup>5</sup>、CR<sup>8</sup>R<sup>6</sup>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

50

$R^4$ はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；

$R^5$ はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アシルからなる群より選択され；

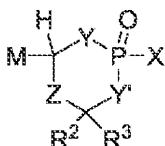
$R^6$ はF、Cl、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；または $R^6$ は、 $R^1$ もしくは $R^2$ もしくは $R^8$ が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

$R^7$ はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；

$R^8$ はF、Cl、M、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；または $R^8$ は、 $R^1$ もしくは $R^2$ が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hである。 10

#### 【0054】

いくつかの態様において、化合物は式Ibの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：



(Ib)

20

式中：

$R^2$ および $R^3$ は独立にHおよび置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群より選択され；または $R^2$ および $R^3$ は置換されていてもよい環を形成してもよく；または $R^2$ および $R^3$ はメチレンもしくはその誘導体を形成してもよく；または $R^2$ および $R^3$ はオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $NR^4R^5$ 、および $OR^4$ からなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくは $NR^4$ であり；またはY'は $CH_2$ であるかもしくは存在せず；

ZはO、 $NR^5$ 、 $C(R^6)_2$ 、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

$R^4$ はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；

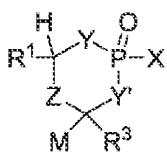
$R^5$ はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アシルからなる群より選択され；

$R^6$ はF、Cl、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；または $R^6$ は、Mもしくは $R^2$ が酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり； 40

$R^7$ はH、置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、および置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択される。

#### 【0055】

いくつかの態様において、化合物は式Icの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：



(Ic)

式中：

R<sup>1</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>3</sup>はHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>3</sup>はMと一緒にメチレン誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、R<sup>3</sup>はZもしくはY'と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOまたはNR<sup>4</sup>であり；

ZはO、NR<sup>5</sup>、C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C=O、C=NR<sup>7</sup>、および存在無しからなる群より選択され；またはZは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される2~5原子のスペーサーであり；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

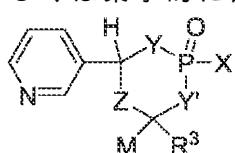
R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択され；

R<sup>6</sup>はF、Cl、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；またはR<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>もしくはMが酸素-炭素(O-C)結合を通じて環のコア炭素原子に連結していることを条件に、Hであり；

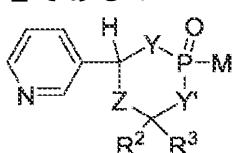
R<sup>7</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択される。

## 【0056】

いくつかの態様において、化合物は式IdもしくはIeの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である：



(Id)



(Ie)

式中：

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立にHおよび置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；またはR<sup>3</sup>はMもしくはR<sup>2</sup>と一緒にメチレン誘導体を形成し；またはR<sup>3</sup>はMもしくはR<sup>2</sup>と一緒に置換されていてもよい環を形成し；またはR<sup>3</sup>はR<sup>2</sup>と一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成し；またはZもしくはY'がNである場合、R<sup>3</sup>はZもしくはY'と結合を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドッグであり；

XはCl、OR<sup>4</sup>、および置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

YおよびY'はそれぞれ独立にOもしくはNであり；またはY'はCH<sub>2</sub>であり；

10

20

30

40

50

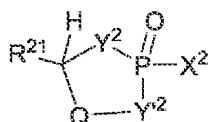
ZはOおよびNR<sup>5</sup>からなる群より選択され；

R<sup>4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

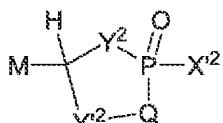
R<sup>5</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルからなる群より選択される。

### 【0057】

いくつかの態様は、式IIaもしくはIIbの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(IIa)



(IIb)

式中：

R<sup>21</sup>はH、M、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグであり；

Qは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；

X<sup>2</sup>はCl、OR<sup>24</sup>、N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびMからなる群より選択され；

X'<sup>2</sup>はCl、N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>、およびOR<sup>24</sup>からなる群より選択され；

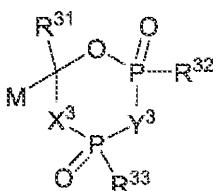
Y<sup>2</sup>およびY'<sup>2</sup>はそれぞれ独立にOまたはNR<sup>24</sup>であり；

R<sup>24</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルの群より選択され；

ただしR<sup>21</sup>およびX<sup>2</sup>の少なくとも1つはMであることを条件とする。

### 【0058】

いくつかの態様は、式IIIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(III)

式中：

R<sup>31</sup>はHであり；またはX<sup>3</sup>がNである場合、R<sup>31</sup>はMもしくはX<sup>3</sup>と結合を形成してもよく；

R<sup>32</sup>およびR<sup>33</sup>はそれぞれ独立にCl、OH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラングであり；

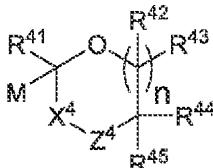
X<sup>3</sup>はOまたはNR<sup>3,4</sup>であり；

Y<sup>3</sup>はO、NR<sup>3,4</sup>、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sup>3,4</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択される。

### 【0059】

いくつかの態様は、式IVの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(IV)

10

式中：

R<sup>4,1</sup>はHであり；またはX<sup>4</sup>がNである場合、R<sup>4,1</sup>はMもしくはX<sup>4</sup>と結合を形成してもよく；

Z<sup>4</sup>はCR<sup>4,6</sup>R<sup>4,7</sup>、C(O)、C(O)O、C(O)NR<sup>4,8</sup>、SO<sub>2</sub>、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

20

R<sup>4,2</sup>、R<sup>4,3</sup>、R<sup>4,4</sup>、R<sup>4,5</sup>、R<sup>4,6</sup>、およびR<sup>4,7</sup>はそれぞれ独立にH、OH、アミノ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよい複素環からなる群より選択され；またはR<sup>4,4</sup>およびR<sup>4,5</sup>は独立に、もしくは一緒に、置換されていてもよい環を形成するためにR<sup>4,2</sup>、R<sup>4,3</sup>、R<sup>4,6</sup>、もしくはR<sup>4,7</sup>と連結してもよく；またはR<sup>4,4</sup>はMであってもよく；またはR<sup>4,4</sup>およびR<sup>4,5</sup>は一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラングであり；

30

X<sup>4</sup>はO、NR<sup>4,8</sup>、NC(O)R<sup>4,8</sup>、NS(O)<sub>2</sub>R<sup>4,9</sup>、およびNP(O)(R<sup>5,0</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；

R<sup>4,8</sup>はH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルからなる群より選択され；

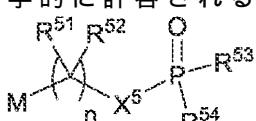
R<sup>4,9</sup>はNH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>5,0</sup>はOH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され；

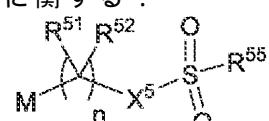
nは0、1、2、または3である。

### 【0060】

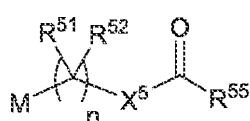
いくつかの態様は、式Va、Vb、もしくはVcの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(Va)



(Vb)



(Vc)

40

式中：

R<sup>5,1</sup>およびR<sup>5,2</sup>はそれぞれ独立にH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されて

50

いてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルアミノ、置換されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、置換されていてもよいホスホロアミデート、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；またはR<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>は一緒にオキソ(=O)もしくはその誘導体を形成してもよく；

$R^{53}$  および  $R^{54}$  はそれぞれ独立に Cl、OH、NH<sub>2</sub>、置換されていてもよい C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、置換されていてもよい C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルオキシ、置換されていてもよい C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルアミノ、置換されていてもよい C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アシルアミノ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいホスフェート、置換されていてもよいホスホネート、および置換されていてもよいヘテロアリールオキシからなる群より選択され；または  $R^{53}$  は、置換されていてもよい 5、6、もしくは 7 員複素環を形成するために  $R^{51}$ 、 $R^{54}$ 、もしくは  $R^{56}$  と連結してもよく；

$R^{55}$ はOH、 $NH_2$ 、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；または $R^{55}$ は、置換されていてもよい環を形成するために $R^{51}$ もしくは $R^{56}$ に連結してもよく；

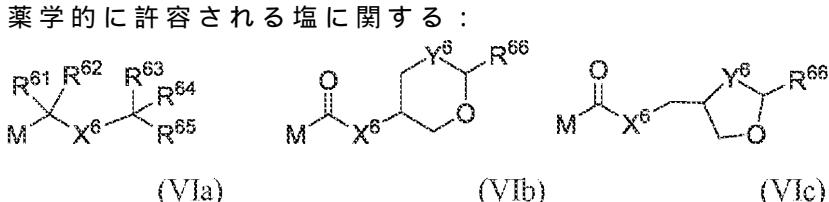
$R^{5,6}$  は H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、および C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアルキルからなる群より選択され：

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロド ラッグであり；

$x^5$  は 0 または NR<sup>56</sup> であり；

nは0、1、2

【 0 0 6 1 】 いくつかの態様は、式VIa、VIbもしくはVIcの化合物、またはその立体異性体もしくは



式中：

$R^{61}$  および  $R^{62}$  はそれぞれ独立に H、置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキルオキシ、置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキルアミノ、置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アシリルオキシ、 $-OCH_2P(O)(R^{69})_2$ 、および置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アシリルアミノからなる群より選択され；または  $R^{61}$  および  $R^{62}$  は一緒にオキソ (=O) もしくはその誘導体を形成してもよく；

$R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、および $R^{65}$ はそれぞれ独立にH、 $CO_2R^{67}$ 、 $C(O)N(R^{67})_2$ 、 $P(O)(R^{69})_2$ 、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アシリルオキシ、および置換されていてもよい $C_1-C_6$ ヘテロアルキルからなる群より選択され；または $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、および $R^{65}$ の2つは、置換されていてもよい環を形成するために連結してもよく；または $R^{63}$ は、置換されていてもよい環を形成するために $R^{68}$ と連結してもよく；ただし $R^{61}$ および $R^{62}$ がオキソ(=O)を形成する場合、 $CR^{63}R^{64}R^{65}$ は直鎖 $C_1-C_4$ アルキルではないことを条件とし；

$R^{6-6}$ はH、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルオキシ、置換されていてもよい $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され：

$R^{67}$  および  $R^{68}$  はそれぞれ独立に H、置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  アルキル、および置換されていてもよい  $C_1$ - $C_6$  ヘテロアルキルからなる群より選択され；

$R^{6,9}$ はOH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、および置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノからなる群より選択され；

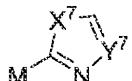
Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロド ラッグであり；

$X^6$ はOまたはNR<sup>6,8</sup>であり；

Y<sup>6</sup>は存在無し、O、NR<sup>6,8</sup>、およびC(R<sup>6,8</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択される。

【0062】

いくつかの態様は、式VIIの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩に関する：



(VII)

式中：

10

R<sup>7,1</sup>はH、OH、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、置換されていてもよいホスフェート、および置換されていてもよいホスホネートからなる群より選択され；

X<sup>7</sup>はOまたはSであり；

Y<sup>7</sup>はNまたはCR<sup>7,1</sup>であり；

Mは生物学的作用物質、または生物学的作用物質の一部、または生物学的作用物質のプロドラッグである。

【0063】

CYP3A4は肝臓中で他の組織よりもはるかに高いレベルで発現される (DeWaziers et al. J Pharm Exp Ther 253: 387 (1990))。式I～VIIのプロドラッグ化合物は主に肝臓中のCYP3A4を介して活性化される。いくつかの態様において、式I～VIIのプロドラッグ化合物は、生物活性物質の肝臓への選択的送達を介しての肝臓へのターゲティングにおいて高い効率を有する。いくつかの態様において、式I～VIIのプロドラッグ化合物は肝臓外では活性でなくてもよい、または活性が低くてもよいため、プロドラッグを用いて薬物の治療指數を高める。

20

【0064】

ホスフェート(ホスホネート)誘導体の特定の薬物は、胃腸管における吸収が低いため、一般に経口バイオアベイラビリティが低い、高度に荷電された化合物である。特定の薬物は、胃腸管における吸収が低いため、一般に経口バイオアベイラビリティが低い、高度に親油性の化合物である。いくつかの態様において、式I～VIIのプロドラッグ化合物は親薬物/物質よりもすぐれた経口バイオアベイラビリティを有する。

30

【0065】

いくつかの態様において、式I～VIIのプロドラッグ化合物の肝臓ターゲティング性質により、化合物を用いて、肝炎、肝癌、肝線維症、脂肪肝、マラリア、他のウイルスおよび寄生虫感染症などの肝臓の疾患、ならびに肝臓が生化学的最終生成物、例えば、グルコース(糖尿病)；コレステロール、脂肪酸、胆汁酸、トリグリセリド(高脂血症)(アテローム性動脈硬化症)(肥満)、リポタンパク質、アボリポタンパク質、および性ホルモン結合グロブリン(SHBG)の產生および/またはホメオスタシス制御に関する代謝、心血管、および/またはホルモン疾患を含むが、それらに限定されるわけではない、肝臓ならびに同様の組織および細胞への薬物分布増強から利益を得る疾患を処置する。

40

【0066】

いくつかの態様において、開示するプロドラッグを用いて、薬物の薬力学的半減期を延長する。加えて、開示するプロドラッグ法を用いて、親薬物の持続送達を達成することができる。いくつかの態様において、これらのプロドラッグの作製法を記載する。いくつかの態様において、プロドラッグは診断用造影剤の肝臓または他の組織への送達においても有用である。

【0067】

式I～VIIのいくつかの化合物は、立体化学が明示されていない不斉中心を有し、式I～VIIの化合物に一般に言及する場合、これらの化合物のジアステレオマー混合物、ならびに個々の立体異性体が含まれる。

50

**【0068】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、本明細書において提供する化合物および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を含む。

**【0069】**

いくつかの態様は、第二の、または複数の治療剤の有効量を、本明細書において提供する化合物との組み合わせで、その必要のある対象に投与する段階も含む。

**【0070】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、Mがヌクレオシド抗ウイルス薬または抗癌剤である、本明細書において提供する化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含む、肝疾患の処置方法を含む。 10

**【0071】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、MがHMG-CoA レダクター阻害剤、選択的甲状腺ホルモン受容体モジュレーター、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、フィブラーート、ニコチン酸、およびオメガ-3脂肪酸などの脂質モジュレーターである、本明細書において提供する化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含む、脂質異常症の処置方法を含む。

**【0072】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、Mがペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーター、グルコース生合成阻害剤、およびジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤などのグルコースモジュレーターである、本明細書において提供する化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含む、高血糖症の処置方法を含む。 20

**【0073】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、Mが核内ホルモン受容体モジュレーターである、本明細書において提供する化合物の有効量をその必要のある対象に投与する段階を含む、ホルモン状態の処置方法を含む。

**【0074】**

いくつかの態様において、対象は哺乳動物である。

**【0075】**

いくつかの態様において、対象はヒトである。 30

**【0076】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、細胞内で化合物を試験する方法であって、細胞を特許請求の範囲の化合物と接触させる段階を含む方法を含む。

**【0077】**

いくつかの態様において、細胞はインビオである。

**【0078】**

いくつかの態様において、細胞はエクスピオである。

**【0079】**

いくつかの態様において、細胞は肝細胞である。 40

**【0080】**

いくつかの態様において、細胞は哺乳動物細胞である。

**【0081】**

いくつかの態様において、細胞はヒト細胞である。

**【0082】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、肝臓の疾患の処置における本明細書において提供する化合物の使用を含む。

**【0083】**

いくつかの態様は、肝臓の疾患の処置のための、本明細書において提供する化合物のさらなる治療剤との組み合わせでの使用を含む。 50

**【0084】**

本明細書において提供する化合物、組成物および方法のいくつかの態様は、肝臓の分子経路に介入することによる疾患または状態の処置における、本明細書において提供する化合物の使用を含む。

**【0085】**

いくつかの態様は、肝臓の分子経路に介入することによる疾患または状態の処置のための、本明細書において提供する化合物のさらなる治療剤との組み合わせでの使用を含む。

**【0086】****定義**

本開示に従い、また本明細書において用いられるとおり、以下の用語は、特に記載がないかぎり、以下の意味で定義される。前述の一般的記載および以下の詳細な記載はいずれも、例示および説明のためにすぎず、特許請求する主題を制限するものではないことが理解されるべきである。本出願において、単数形の使用は、特に記載がないかぎり、複数形を含む。本出願において、「または」の使用は、特に記載がないかぎり、「および/または」を意味する。さらに、「含む (including)」なる用語、ならびに「含む (includes)」、および「含まれる (included)」などの他の形態は、限定的ではない。

10

**【0087】**

本明細書において用いられる、範囲および量は、「約」特定の値または範囲として表すことができる。「約」は正確な量も含む。したがって、「約10%」は「約10%」および「10%」も意味する。

20

**【0088】**

本明細書において用いられる、「～てもよい」または「～てもよく」とは、続いて記載する事象または状況が起こる、または起こらないこと、ならびに記載は事象または状況が起こる場合、およびそれが起こらない場合を含むことを意味する。例えば、置換されてもよい基とは、基が無置換である、または置換されていることを意味する。

**【0089】**

本明細書において用いられる、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかにそうではないと示していないかぎり、複数の指示物を含む。したがって、例えば、「治療剤」を含む組成物への言及は、1つまたは複数の治療剤を含む組成物を含む。

30

**【0090】**

「アルキル」なる用語は、10以下の炭素原子の、直鎖、分枝鎖および環式基を含む飽和脂肪族基を意味する。適切なアルキル基には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、およびシクロプロピルが含まれる。アルキル基は1~3つの置換基で置換されていてよい。

**【0091】**

「置換されていてよい」または「置換（されている）」なる用語は、低級アルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級環式アルキル、低級ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アリールオキシ、ペルハロアルコキシ、アラルコキシ、低級ヘテロアリール、低級ヘテロアリールオキシ、低級ヘテロアリールアルキル、低級ヘテロアラルコキシ、アジド、アミノ、ハロゲン、低級アルキルチオ、オキソ、低級アシリアルキル、低級カルボキシエステル、カルボキシル、カルボキサミド、ニトロ、低級アシリオキシ、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアリール、低級アルキルアリール、低級アルキルアミノアルキル、低級アルコキシアリール、低級アリールアミノ、低級アラルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級カルボキサミドアルキルアリール、低級カルボキサミドアリール、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルアミノアルキルカルボキシ、低級アミノカルボキサミドアルキル、シアノ、低級アルコキシリル、低級ペルハロアルキル、ホスフェート、ホスホネート、またはホスホロアミデート、および低級アリールアルキルオキシアルキルから独立に選択される、1~4つの置換基で置換されている基を含む。「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」とは、1~6つの置換基で置換されているアリールおよびヘテロアリール基を意味する。これらの置換基は

40

50

低級アルキル、低級アルコキシ、低級ペルハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、およびアミノからなる群より選択される。

## 【0092】

「ヘテロアルキル」なる用語は、1~3つのヘテロ原子などの、少なくとも1つのヘテロ原子を含むアルキル基を意味する。適切なヘテロ原子には、酸素、硫黄、および窒素が含まれる。

## 【0093】

「ヘテロアシリル」なる用語は、-C(0)-ヘテロアルキル基を意味する。

## 【0094】

「アシリルオキシ」なる用語は、Rがアルキル、またはヘテロアルキルである、-OC(0)Rを意味する。10

## 【0095】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる用語は、Rが、すべて置換されていてもよい、アルキル、またはヘテロアルキルであるORを意味する。

## 【0096】

「カルボキシリル」なる用語は、C(0)OHを意味する。

## 【0097】

「オキソ」なる用語は、=O基を意味する。

## 【0098】

「オキソ誘導体」なる用語は、RがH、低級アルキル、低級アルコキシリル、または低級アルキルアミノである、=NRを意味する。20

## 【0099】

「アミノ」なる用語は、RおよびR'がそれぞれ独立に水素、アルキル、アリール、アラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、H以外はすべて置換されていてもよく；かつRおよびR'が環式環系を形成しうる、NRR'を意味する。

## 【0100】

「アシリルアミノ」なる用語は、RおよびR'がそれぞれ独立にH、アルキル、またはヘテロアルキルから選択される、-NRC(0)R'を意味する。

## 【0101】

「ハロゲン」または「ハロ」なる用語は、F、Cl、BrおよびIを意味する。30

## 【0102】

「ハロアルキル」なる用語は、少なくとも1つのハロゲン、さらなる局面において1~3つのハロ原子を含むアルキル基を意味する。適切なハロ原子には、F、Cl、およびBrが含まれる。

## 【0103】

「ハロヘテロアルキル」なる用語は、少なくとも1つのハロゲンおよび1つのヘテロ原子を含むアルキル基を意味する。

## 【0104】

「ハロアシリル」なる用語は、-C(0)-ハロアルキル基を意味する。

## 【0105】

「ハロヘテロアシリル」なる用語は、-C(0)-ハロヘテロアルキル基を意味する。40

## 【0106】

「アルケニル」なる用語は、2~12の原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含む不飽和基を意味し、直鎖、分枝鎖および環式基を含む。アルケニル基は置換されていてもよい。適切なアルケニル基にはアリルが含まれる。

## 【0107】

「アルキニル」なる用語は、2~12の原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含む不飽和基を意味し、直鎖、分枝鎖および環式基を含む。アルキニル基は置換されていてもよい。適切なアルキニル基にはエチニルが含まれる。

## 【0108】

10

30

40

50

「メチレン」なる用語は、=CH<sub>2</sub>を意味する。

【0109】

「メチレン誘導体」なる用語は、RおよびR'がそれぞれ独立に置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、およびMから選択される=CRR'を意味する。

【0110】

「アミノアルキル」なる用語は、RがH、アルキル、アリール、アラルキル、およびヘテロシクロアルキルから選択される基NR<sub>2</sub>-アルキルを意味する。

【0111】

「アルキルチオ」なる用語は、基アルキル-S-を意味する。

【0112】

「アミド」なる用語は、RがH、アルキル、アリール、アラルキル、およびヘテロシクロアルキルを含む、NR<sub>2</sub>C(O)-、RC(O)NR-、NR<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-およびRS(=O)<sub>2</sub>-NR-のような、アシルまたはスルホニル基に隣接するNR<sub>2</sub>基を意味する。

【0113】

「ペルハロ(perhalo)」なる用語は、脂肪族またはアリール基上のあらゆるC-H結合がC-ハロ結合で置き換えられている基を意味する。適切なペルハロアリール基にはCF<sub>3</sub>およびCFCI<sub>2</sub>が含まれる。

【0114】

「アリール」なる用語は、環を形成している原子のそれが炭素原子である、芳香族基を意味する。アリール環は5、6、7、8、9、または9よりも多い炭素原子で形成されてもよい。アリール基は置換されてもよい。アリール基の例には、フェニル、ナフタレニル、フェナントレニル、アントラセニル、テトラリニル、フルオレニル、インデニル、およびインダニルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0115】

「ヘテロアリール」なる用語は、芳香環を形成している少なくとも1つの原子がヘテロ原子である、芳香族基を意味する。ヘテロアリール環は3、4、5、6、7、8、9、または9よりも多い原子で形成されてもよい。ヘテロアリール基は置換されてもよい。ヘテロアリール基の例には、1つの酸素もしくは硫黄原子または4つまでの窒素原子、あるいは1つの酸素もしくは硫黄原子および2つまでの窒素原子の組み合わせを含む芳香族C<sub>3-8</sub>ヘテロ環式基、ならびに、例えば、環形成炭素原子の1つを介して連結された、それらの置換ならびにベンゾおよびピリド縮合誘導体が含まれるが、それらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキルアミド、アシル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>-アミノアルキル、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ、アルキルスルフェニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、またはトリフルオロメチルから独立に選択される、1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。ヘテロアリール基の例には、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、オキサゾール、ベンゾキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、ピラゾール、インダゾール、テトラゾール、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、プリンおよびピラジン、フラザン、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、ブテリジン、フェノキサゾール、オキサジアゾール、ベンゾピラゾール、キノリジン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、およびキノキサリンの無置換および一または二置換誘導体が含まれるが、それらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、置換基はハロ、ヒドロキシ、シアノ、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、およびアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキルである。

【0116】

「アリールオキシ」なる用語は、-O-アリールを意味する。

【0117】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリールオキシ」なる用語は、-O-ヘテロアリールを意味する。

【0118】

「治療的有効量」なる語句は、特定の疾患もしくは状態の症状の1つもしくは複数を部分的にもしくは完全に改善、減弱もしくは除去する、または特定の疾患もしくは状態の症状の1つもしくは複数の発症を予防、改変、もしくは遅延させる、化合物または化合物の組み合わせの量を意味する。そのような量は、単一用量として投与することができ、またはそれが有効である治療法に従って投与することができる。所望の結果（例えば、疾患および/または状態の処置）を達成するために、反復投与が必要となることもある。

【0119】

「薬学的に許容される塩」なる用語は、本態様の化合物および有機または無機酸または塩基の組み合わせから誘導される、式I~VIIの化合物およびそのプロドラッグの塩を含む。10  
適切な酸には、酢酸、アジピン酸、ベンゼンスルホン酸、(+)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-メタンスルホン酸、クエン酸、1,2-エタンジスルホン酸、ドデシルスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、馬尿酸、ハイドロクロライドヘミエタノール酸 (hydrochloride hemiethanolic acid)、HBr、HCl、HI、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、臭化メチル酸 (methylbromide acid)、メチル硫酸、2-ナフタレンスルホン酸、硝酸、オレイン酸、4,4'-メチレンビス-[3-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸]、リン酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、スルホサリチル酸、タンニン酸、酒石酸、テレファタル酸、およびp-トルエンスルホン酸が含まれる。適切な塩基には、NaOH、KOH、Ca(OH)<sub>2</sub>、Zn(OH)<sub>2</sub>、Mg(OH)<sub>2</sub>、ジエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、コリン、リジン、メグルミン、ベンザチン、およびトロメタミンが含まれる。20

【0120】

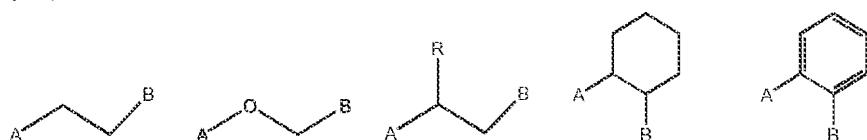
「スペーサー」なる用語は、所望の数の原子により複数の基を互いに分離する、原子または原子群を意味する。例えば、いくつかの態様において、1、2、3、4、5、6、または6よりも多い原子により複数の基を分離することが望ましいこともある。そのような態様において、任意の原子または原子群を用いて、所望の数の原子によりそれらの基を分離してもよい。スペーサーは置換されていてもよい。いくつかの態様において、スペーサーは、飽和または不飽和アルキル、ヘテロアルキルおよび/またはハロアルキルを含む。いくつかの態様において、スペーサーは、環の一部である原子を含む。30

【0121】

任意の所与の置換基の数が指定されていない場合（例えば、「ハロアルキル」）、1つまたは複数の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」は、同じまたは異なるハロゲンの1つまたは複数を含み得る。例えば、「ハロアルキル」は、置換基CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>およびCH<sub>2</sub>Fのそれぞれを含む。

【0122】

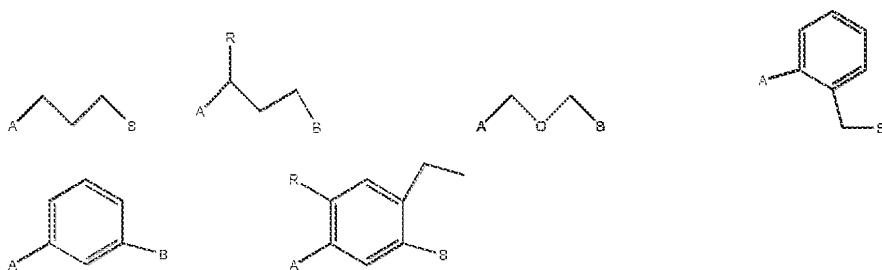
例示だけを目的とし、前述の定義を限定することなく、スペーサーのいくつかの例を提供する。2原子スペーサーの例には、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：40



式中、AおよびBは所望の数の原子により分離されている基を意味する。

【0123】

3原子スペーサーの例には、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：



式中、AおよびBは所望の数の原子により分離されている基を意味する。

【0124】

「患者」なる用語は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、およびヒトなどの哺乳動物を含む、処置中の動物を意味する。いくつかの態様において、患者は雄または雌のいずれかの哺乳動物である。いくつかの態様において、患者は男性または女性のヒトである。

10

【0125】

本明細書において用いられる「プロドラッグ」なる用語は、生体系に投与された時に、自発的化学反応、酵素触媒化学反応、および/もしくは代謝的化学反応、またはそれぞれの組み合わせの結果として、生物活性化合物を生じる任意の化合物を意味する。標準のプロドラッグは、薬物に関連する官能基、例えば、HO-、HS-、HOOC-、HOOPR<sub>2</sub>-に連結された基であって、インピボで切断する基を用いて形成される。標準のプロドラッグには、基がアルキル、アリール、アラルキル、アシリルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキルであるカルボン酸エステル、ならびに連結された基がアシリル基、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ホスフェートまたはスルフェートであるヒドロキシル、チオールおよびアミンのエステルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。例示した基は例であって、網羅的ではなく、当業者であれば他の公知の様々なプロドラッグを調製することができるであろう。式Iの化合物のそのようなプロドラッグは、この範囲内に包含される。プロドラッグは、生物活性である化合物または生物活性化合物の前駆体である化合物を生成するために、いくつかの形態の化学変換を起こさなければならない。いくつかの場合に、プロドラッグは、通常は薬物自体よりは低い生物活性を有し、経口バイオアベイラビリティ、薬力学的半減期などの改善により、薬物の有効性または安全性を改善するのに役立つ。プロドラッグ型の化合物は、例えば、バイオアベイラビリティを改善するため、または不快な特徴、例えば、苦みもしくは胃腸過敏性を遮蔽もしくは低減することなどによって、対象の許容性を改善するため、静脈内使用などのために溶解性を変化させたため、長期もしくは持続放出もしくは送達を提供するため、製剤の容易さを改善するため、または化合物の部位特異的送達を提供するために、利用し得る。

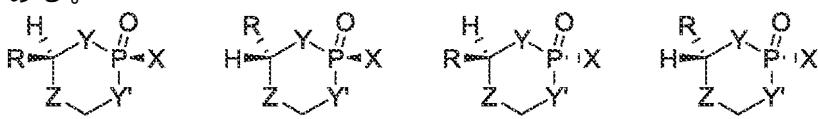
20

30

【0126】

「立体異性体」なる用語は、R基と2-オキソ-リンプロドラッグ環上で環外の一重結合を介してリン原子に連結された置換基との相対的または絶対的な空間関係を意味し、個々の異性体またはラセミ混合物およびジアステレオマー混合物などの個々の異性体の任意の組み合わせを意味する。1つのR基が環内の炭素原子に連結している場合、4つの立体異性体がある。例えば、以下の構造A、B、C、およびDは4つの可能な個々の異性体を示す。構造AおよびD（またはBおよびC）は2つの鏡像異性体（または光学異性体とも呼ぶ）の対である。2つのR基が環内の2つの異なる炭素原子に連結している場合、8つの可能な立体異性体がある。

40



A

B

C

D

【0127】

「肝（臓）」なる用語は、肝の臓器を意味する。

【0128】

50

「肝特異性」なる用語は、薬物またはプロドラッグで処置した動物において測定した、以下の比を意味する：

[肝組織中の薬物または薬物代謝物]

[血液または別の組織中の薬物または薬物代謝物]

比は特定の時間に組織レベルを測定することによって求めることができ、または3つ以上の時点で測定した値に基づくAUC(曲線下面積)を表してもよい。

【0129】

「肝特異性の増大または増強」なる用語は、親薬物で処置した動物に対し、プロドラッグで処置した動物における肝特異性比の増大を意味する。米国特許第8,063,025号、米国特許第7,666,855号、およびPCT公報第WO2009/073506号に開示される化合物は、HCV患者処置用のスクレオシドの肝特異的送達のために設計され、肝臓で主に発現されるチトクロムP450酵素を利用する。

10

【0130】

「経口バイオアベイラビリティの増強」なる用語は、親薬物の用量の吸収の少なくとも約50%の増大を意味する。さらなる局面において、プロドラッグ(親薬物と比較して)の経口バイオアベイラビリティの増大は、少なくとも約100%、すなわち吸収の倍増である。経口バイオアベイラビリティの測定とは、通常は、非経口投与後の測定値と比較しての、経口投与後の血液、血漿、組織、または尿中のプロドラッグ、薬物、または薬物代謝物の測定値を意味する。

20

【0131】

「治療指數」なる用語は、死亡、毒性の指標であるマーカーの上昇、および/または薬理学的副作用などの、有害な反応を生じる用量に対する、治療的に有益な反応を生じる、薬物またはプロドラッグの用量の比を意味する。

【0132】

「持続送達」なる用語は、プロドラッグの存在により、治療的に有効な薬物のレベルの延長が見られる、期間の増加を意味する。

【0133】

疾患を「処置すること」または疾患の「処置」なる用語は、疾患を阻害すること(その発生を遅らせること、または停止もしくは部分的に停止させること)、疾患の症状または副作用の軽減を提供すること(姑息的処置も含む)、および/あるいは疾患を軽減すること(疾患の退行を引き起こすこと)を含む。

30

【0134】

「生物学的作用物質」なる用語は、生物活性を有する化合物、または放射性同位体もしくは重原子を有する化合物などの、診断目的のために用い得る分子特性を有する化合物を意味する。

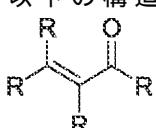
【0135】

「分子経路」なる用語は、生きている動物の生理学的または病態生理学的機能に関与する、受容体調節連鎖または生合成連鎖などの、組織中の一連の分子事象を意味する。

【0136】

「ビニルケトン反応性中間体」なる用語は、化学的に反応性で組織または細胞中の分子実体と共有結合を生成する、RがH、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである、以下の構造の化合物を意味する。

40



【0137】

製剤

開示する化合物は、単独または他の処置との組み合わせで用いてもよい。これらの化合物は、他の薬剤との組み合わせで用いる場合、1日用量または1日用量の適切な分画(例え

50

ば、bid)として投与してもよい。化合物は、別の薬剤による処置クールの後に投与してもよく、別の薬剤による治療クール中に投与してもよく、治療法の一部として投与してもよく、または処置プログラム中の別の薬剤による治療前に投与してもよい。

#### 【0138】

薬学的に許容される塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンシラート、塩化物、クエン酸塩、エジシル酸塩、エストレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヒクラート、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、マレイン酸塩、メシリ酸塩、臭化メチル、メチル硫酸塩、ナブシリ酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルモエート(palmoate)、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テレフタル酸塩、トリシル酸塩、トリエチオジド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛、マグネシウム、ジエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、コリネート、リジン、メグルミン、ベンザチン、およびトロメタミンが含まれる。

10

#### 【0139】

活性成分を含む組成物は、所期の投与法に適した任意の形態であってもよい。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法および/または組成物の化合物は、経口投与、直腸投与、経粘膜投与、腸投与、経腸投与、局所投与、経皮投与、脊髄内投与、脳室内投与、腹腔内投与、鼻内投与、眼内投与および/または非経口投与により提供することができる。

20

#### 【0140】

化合物を経口投与により投与する場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル、シロップまたはエリキシルを調製してもよい。経口使用を意図した組成物は、薬学的組成物の製造の技術分野において公知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、美味な製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤を含む1つまたは複数の作用物質を含んでもよい。活性成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物で含む錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウムまたはナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、またはアルギン酸などの造粒および崩壊剤；デンプン、ゼラチンまたはアカシアなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤であってもよい。錠剤はコーティングされていなくてもよく、または、胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたる持続作用を提供するための、マイクロカプセル化を含む、公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を単独またはワックスと共に用いてもよい。

30

#### 【0141】

経口使用のための製剤は、活性成分を不活性固体希釈剤、例えば、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合することができる、ゼラチン硬カプセル剤として、あるいは活性成分を水または落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などの油性媒質と混合することができる、ゼラチン軟カプセル剤として提示してもよい。

40

#### 【0142】

非経口投与に適した製剤には、例えば、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および製剤を所期の受容者の血液と等張にする溶質を含んでいてもよい、水性および非水性等張滅菌注射液剤；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含んでいてもよい、水性および非水性滅菌懸濁剤が含まれる。製剤は、単位用量または多用量密封容器、例えば、アンプルおよびバイアル中で提示してもよく、使用直前に滅菌液体担体、例えば、注射水の添加だけを必要とする、凍結乾燥状態で保存してもよい。注射液剤および懸濁剤は、前述の種類の滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製してもよい。

#### 【0143】

50

いくつかの態様において、単位用量製剤は薬物の1日用量もしくは単位、1日部分用量、またはその適切な分画を含む。しかし、任意の特定の患者のための具体的な用量レベルは、当業者には十分に理解されるとおり、用いる具体的な化合物の活性；処置中の個人の年齢、体重、全身の健康、性別および食餌；投与の時間および経路；排出の速度；以前に投与された他の薬物；ならびに治療を受けている特定の疾患の重症度を含む、様々な因子に依存することが理解されるであろう。

#### 【0144】

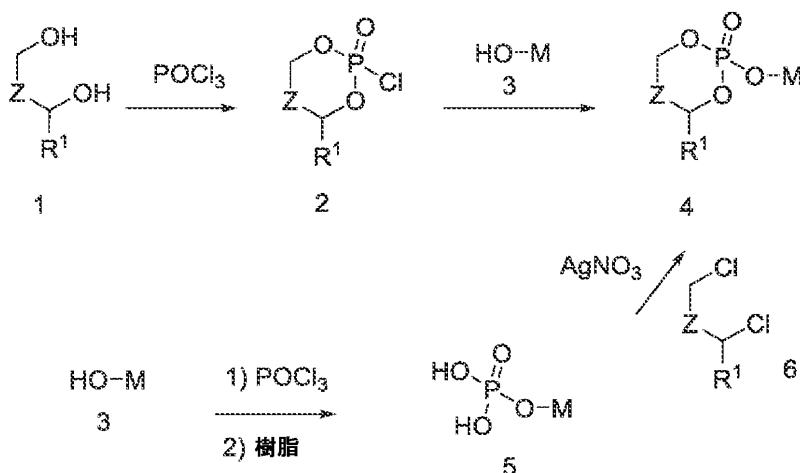
##### 化合物の合成

環式プロドラッグ化合物を調製するための以下の手順は、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、カルボン酸、およびアルコール含有薬物にあてはまる化合物を調製するために使用される一般的な手順を示す。プロドラッグを薬物の合成の異なる段階で導入することができる。いくつかの態様において、これらの基の様々な反応条件に対する一般的感受性ゆえに、後期の段階で作製する。リン中心で单一の異性体を含む光学的に純粋なプロドラッグを、例えば、カラムクロマトグラフィおよび/もしくは結晶化の組み合わせによるジアステレオマーの分離により、またはキラル活性化ホスフェート（ホスホネート）中間体のエナンチオ選択的合成により、作製することができる。

#### 【0145】

スキームIは、式1の環式ホスフェート（ホスホネート）プロドラッグ化合物の合成の一般的戦略を記載する。第一の戦略は、Zがヘテロ原子ではない構造1のジヒドロキシリル化合物をオキシ塩化リンで処理して、構造2の環式ホスフェートを生成することにより開始する。構造2の塩化環式ホスフェートの構造3のアルコール誘導体化合物とのカップリング反応により、構造4の最終化合物を得る。Zがヘテロ原子の場合、構造3のアルコール化合物を、オキシ塩化リンによるリン酸化および樹脂による酸加水分解の2段階連鎖により、構造5のモノホスフェートに変換する、代替戦略を用いることができる。次いで、構造5のモノホスフェートを、硝酸銀存在下、構造6のジクロロ口化合物で処理して、構造4の最終化合物を得る。

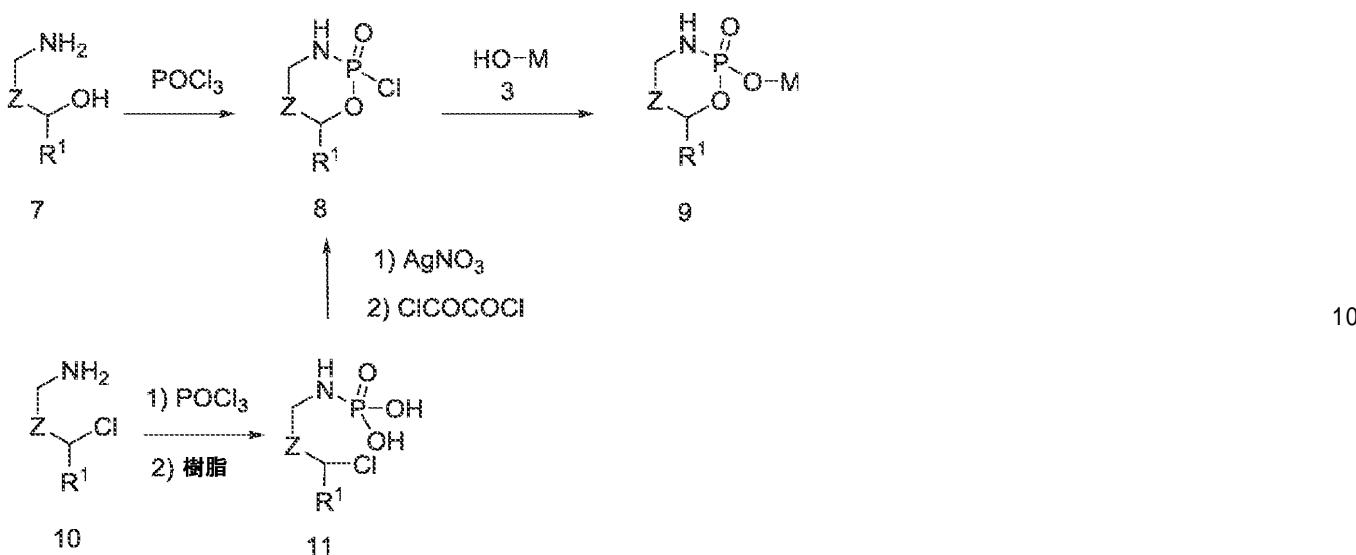
スキームI



#### 【0146】

スキームIIは、式1の環式ホスホロアミデートまたはホスホニアミデートプロドラッグ化合物の合成の一般的戦略を記載する。構造7のヒドロキシリルアミノ化合物（Zはヘテロ原子ではない）をオキシ塩化リンで処理して、構造8の環式ホスホロアミデートを得る。構造3のヒドロキシリル基を有する生物学的作用物質を構造8のプロドラッグ中間体とカップリングさせて、構造9の最終生成物を得る。または、構造10のクロロアミノ化合物（Zはヘテロ原子である）をオキシ塩化リンと、次いでイオン交換樹脂で逐次処理して、構造11の中間体を得、これを内部環化と、続く塩素化にかけて、構造8の環式ホスホロアミデートを得る。

## スキーム II

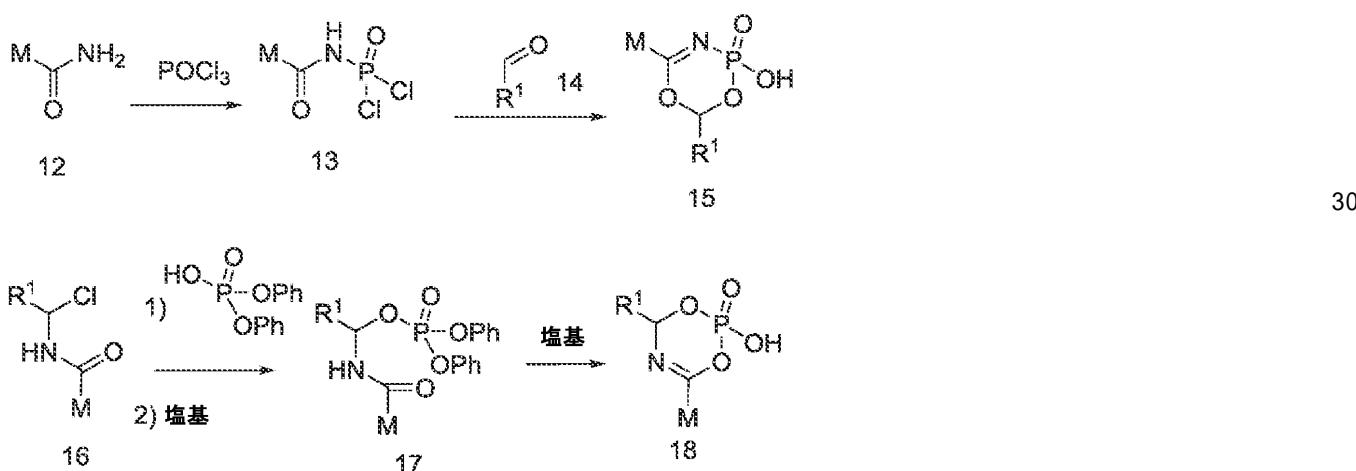


## 【0147】

スキームIIIは、式Iの2-オキソジオキサザフィニンプロドラッグの一般的合成手順を記載する。構造12の生物学的作用物質誘導体をオキシ塩化リンで処理して、構造13の中間体を得、次いでこれを構造14のアルデヒド存在下、塩基で処理して、構造15の最終生成物を得る。構造15の位置異性体は、構造16の化合物を塩基性条件下、リン酸ジフェニルにより逐次処理して構造17の中間体を得る、異なる経路から作製する。構造17の中間体の塩基仲介性内部環化により、構造18の最終生成物を得る。

20

## スキーム III



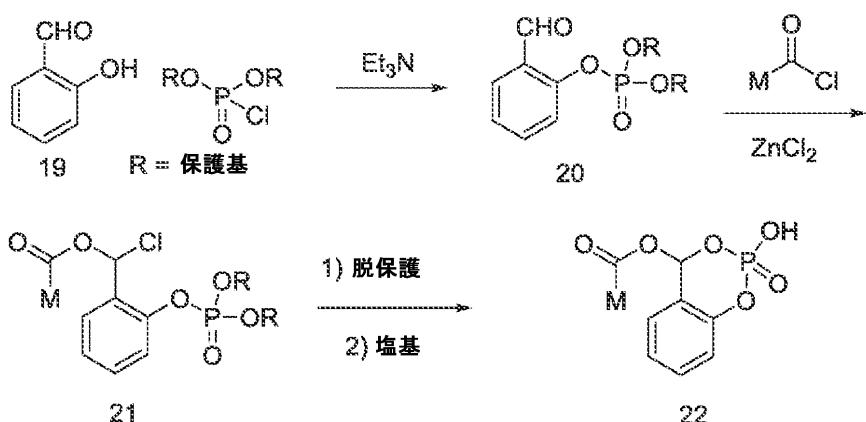
30

## 【0148】

スキームIVは、式IIaのプロドラッグの一般的合成手順を記載する。構造19のベンズアルデヒド誘導体をオキシ塩化リンで処理して、構造20の中間体を得、次いでこれを生物学的作用物質の酸塩化物誘導体および触媒としての塩化亜鉛存在下、構造21に変換する。脱保護と、続く塩基処理により、構造22の最終生成物を得る。

40

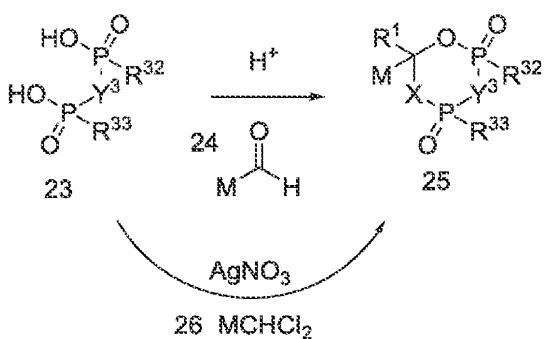
## スキームIV



## 【0149】

スキームVは、酸触媒縮合または塩基触媒アルキル化経路のいずれかにより、式IIIの環式ビスホスホネートプロドラッグ化合物を調製する手段を記載する。構造23のビスホスホネートを、酸触媒存在下、構造24のアルデヒドと縮合反応させて、構造25の生成物を得る。または、構造23のビスホスホネートを、硝酸銀および/または塩基存在下、構造26のハロゲン化化合物によりアルキル化して、構造25の同じ生成物を得る。

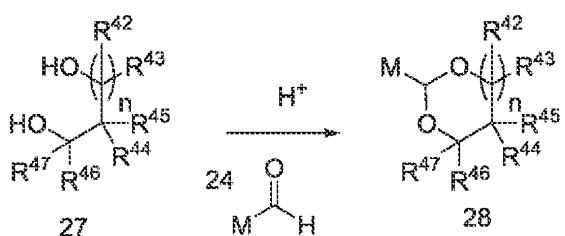
## スキームV



## 【0150】

スキームVIは、式IVの環式アセタールプロドラッグ化合物の合成の一般的戦略を記載する。構造1のジヒドロキシル化合物を、触媒量の酸存在下、構造2のアルデヒドと縮合させて、構造3の生成物を得る。構造2のアルデヒド化合物は、文献中の標準基手順により、対応するカルボン酸から調製する。

## スキームVI



## 【0151】

式V~VIIの化合物は、文献中の標準的条件を用いて、対応する酸および誘導体から調製する（例えば、J. E. Starrett, Jr., et al. J Med Chem 37:1857-1864 (1994) およびJ. K. Dickson, et al. J Med Chem 39:661-664 (1996) 参照）。

## 【実施例】

## 【0152】

下記は例であること、および本態様はこれらの例に限定されないことが理解されるであろう。

10

20

30

40

50

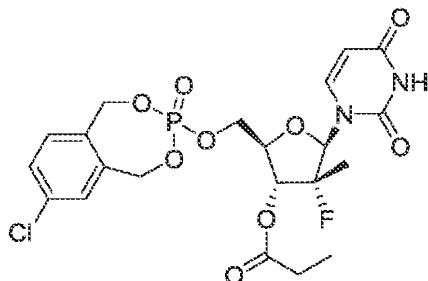
## 【0153】

式I～VIIのいくつかの生物活性化合物を、以下に概説するとおりに調製する。以下に概説する合成法を示すために、式I～VIIのいくつかの生物不活性化合物も調製する。

## 【0154】

## 実施例1

(2R,3R,4R,5R)-2-(((7-クロロ-3-オキシド-1,5-ジヒドロベンゾ[e][1,3,2]ジオキサホスフェピン-3-イル)オキシ)メチル)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イルプロピオネート（化合物101）



10

## 【0155】

化合物101を、スキーム1の合成戦略に従い、(4-クロロ-1,2-フェニレン)ジメタノールおよびヌクレオシド誘導体から、2つのジアステレオマーの混合物として調製した。

[M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P の計算値 : 533.08; 実測値: 533.1. <sup>1</sup>H NMR

20

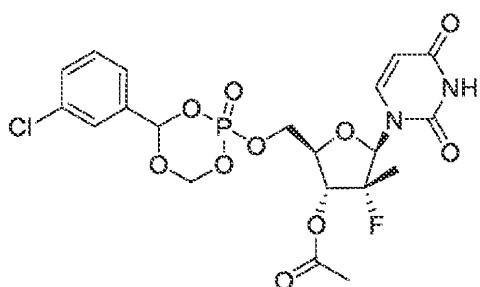
(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.60 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.66 (dd, *J* = 4.8 および 1.6, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 6.08 (bs, 1H), 5.72 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.40-5.10 (m, 4H), 4.45-4.31 (m, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.46 (q, *J* = 7.6, 2H), 1.33 (d, *J* = 22.8, 3H), および 1.06 (t, *J* = 7.6, 3H)

## 【0156】

## 実施例2

(2R,3R,4R,5R)-2-(((4-(3-クロロフェニル)-2-オキシド-1,3,5,2-トリオキサホスフィナン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イルアセテート（化合物102）

30



## 【0157】

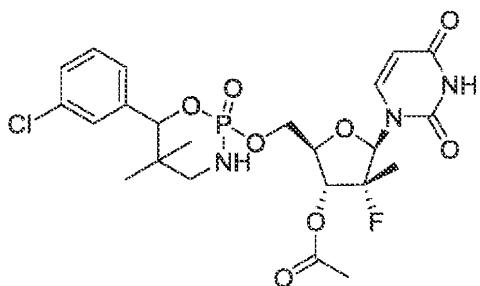
化合物102を、スキーム1の合成戦略に従い、3-クロロベンズアルデヒドおよびヌクレオシド誘導体から調製することができる。MH<sup>+</sup> = 534.06 (計算値)。

40

## 【0158】

## 実施例3

(2R,3R,4R,5R)-2-(((6-(3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-オキサホスフィナン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イルアセテート（化合物103）



## 【 0 1 5 9 】

化合物103を、スキームIIの合成戦略に従い、3-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オールおよびヌクレオシド誘導体から、2つのジアステレオマーの1:1混合物として調製した。 10

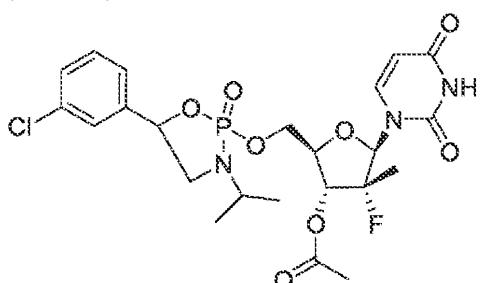
$[M+H]^+$  C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P の計算値 :

561.13; 実測値: 561.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.60 (s, 0.5H), 11.50 (s, 0.5H), 7.80-7.20 (m, 5H), 6.02 (bs, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.38-4.02 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.34 (d, J = 15.5, 1.5H), 1.28 (d, J = 15.5, 1.5H), 0.92 (s, 3H, および 0.73 (s, 3H)

## 【 0 1 6 0 】

## 実施例4

(2R,3R,4R,5R)-2-(((5-(3-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-オキシド-1,3,2-オキサザホスホリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イルアセテート (化合物104) 20



30

## 【 0 1 6 1 】

化合物104を、スキームIIの合成戦略に従い、2-イソプロピルアミノ-1-(3-クロロフェニル)エタン-1-オールおよびヌクレオシド誘導体から、2つのジアステレオマーの混合物として調製した。

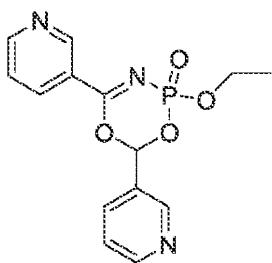
$[M+H]^+$  C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P の計算値 : 560.13; 実測値: 560.2. <sup>1</sup>H

NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.59 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.6, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.10 (bs, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 5.45 (bs, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.40-4.16 (m, 3H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.14 (bs, 1H), 2.14 (s, 3H), および 1.38-1.12 (m, 9H) 40

## 【 0 1 6 2 】

## 実施例5

2-エトキシ-4,6-ジ(ピリジン-3-イル)-1,5,3,2-ジオキサザホスフィニン2-オキシド (化合物105)



【 0 1 6 3 】

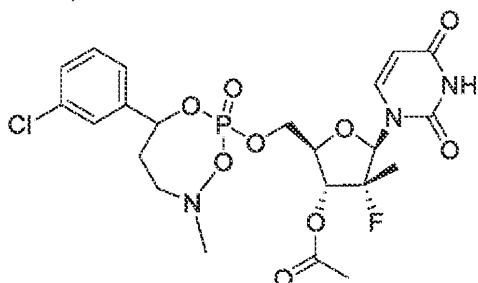
化合物105を、スキーム11の合成戦略に従い、ニコチン酸およびピリジン-3-アルデヒドから、調製することができる。 $MH^+ = 319.07$  (計算値)。

10

【 0 1 6 4 】

実施例6

(2R,3R,4R,5R)-2-(((7-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキシド-1,3,4,2-ジオキザホスフェパン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イルアセテート(化合物106)



20

【 0 1 6 5 】

化合物106を、スキーム11の合成戦略に従い、4-ヒドロキシ-1-(3-クロロフェニル)ブタン-1-オールおよびヌクレオシド誘導体から、2つのジアステレオマーの混合物として調製した。

$[M+H]^+$  C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P の計算値: 562.11; 実測値: 562.2. <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.56 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 6.15 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 4.4, 1H), 5.38-5.22 (m, 2H), 3.25 (bs, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.81 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.60 (m, 4H), および 1.33 (d, *J* = 23, 3H)

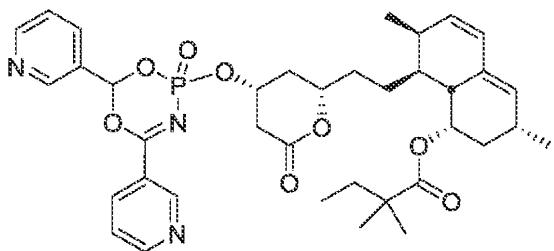
30

【 0 1 6 6 】

実施例7

(1S,3R,7S,8S,8aR)-3,7-ジメチル-8-(2-((2S,4R)-4-((2-オキシド-4,6-ジ(ピリジン-3-イル)-1,5,3,2-ジオキサザホスフィニン-2-イル)オキシ)-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-1,2,3,7,8,8a-ヘキサヒドロナフタレン-1-イル2,2-ジメチルブタノエート(化合物107)

40



【 0 1 6 7 】

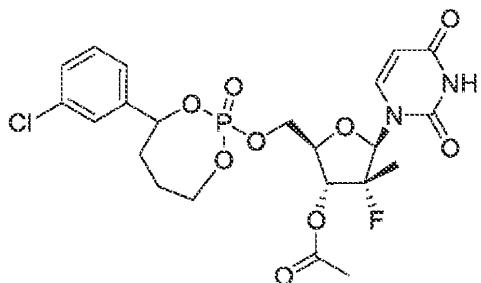
化合物107を、スキーム11の合成戦略に従い、ニコチン酸、ピリジン-3-アルデヒド、およびシンバスタチンから調製することができる。 $MH^+ = 691.30$ （計算値）。

【 0 1 6 8 】

50

## 実施例8

(2R,3R,4R,5R)-2-(((4-(3-クロロフェニル)-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフェパン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イルアセテート（化合物108）



10

## 【0169】

化合物108を、スキームIIの合成戦略に従い、4-ヒドロキシ-1-(3-クロロフェニル)ブタン-1-オールおよびヌクレオシド誘導体から、2つのジアステレオマーの混合物として調製した。

$[M+H]^+$  C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P の計算値：547.1; 実測値：547.2. <sup>1</sup>H NMR

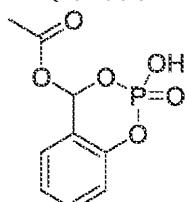
(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.58 (s, 1H), 7.75-7.38 (m, 5H), 6.05-5.20 (m, 4H), 4.43-4.03 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 22, 1.5H), および 1.27 (d, *J* = 22, 1.5H)

20

## 【0170】

## 実施例9

2-ヒドロキシ-2-オキシド-4H-ベンゾ[d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-4-イルアセテート（化合物109）



30

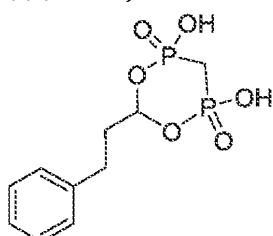
## 【0171】

化合物109を、スキームIVに記載の一般的手順に従い、2-ヒドロキシベンズアルデヒドから、保護基としてベンジルを用い、ジイソプロピルエチルアミンとして調製した。 [M-H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>6</sub>P の計算値：243.01； 実測値：243.00。

## 【0172】

## 実施例10

2,4-ジヒドロキシ-6-フェネチル-1,5,2,4-ジオキサジホスフィナン2,4-ジオキシド（化合物110）



40

## 【0173】

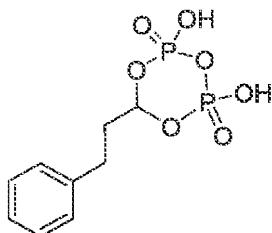
化合物110を、スキームVの一般的手順に従い、3-フェニルプロパノールおよびメチレンビス(ホスホネート)から、トリエチルアミン塩として調製した。

$[M+H]^+$  C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> の計算値: 293.03; 実測値: 293.05. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.28-7.06 (m, 5H), 5.67-5.57 (m, 1H), 3.17 (q, J = 7.4, 6H), 2.76 (t, J = 8.1, 2H), 2.38 (t, J = 28, 2H), 2.07-1.92 (m, 2H), および 1.29 (t, J = 7.4, 9H)

## 【0174】

## 実施例11

2,4-ジヒドロキシ-6-フェネチル-1,3,5,2,4-トリオキサジホスフィナン2,4-ジオキシド  
(化合物111)



10

## 【0175】

化合物111を、スキームVの一般的手順に従い、3-フェニルプロパナールおよびピロリン酸から、トリエチルアミン塩として調製した。

$[M+H]^+$  C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> の計算値: 295.01;

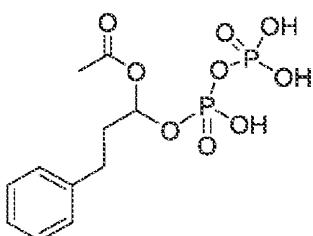
20

実測値: 295.15. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.30-7.12 (m, 5H), 5.33 (t, J = 4.5, 1H), 3.19 (q, J = 7.4, 6H), 2.75 (t, J = 7.5, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), および 1.30 (t, J = 7.4, 9H)

## 【0176】

## 実施例12

1-((ヒドロキシ(ホスホノオキシ)ホスホリル)オキシ)-3-フェニルプロピルアセテート  
(化合物112)



30

## 【0177】

化合物112を、スキームVの一般的手順に従い、1-クロロ-3-フェニルプロピルアセテートおよびピロリン酸から、トリエチルアミン塩として調製した。

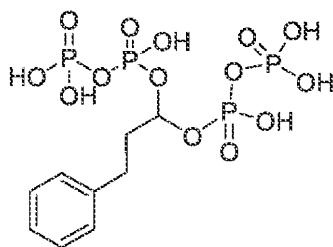
$[M+H]^+$  C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> の計算値: 355.03; 実測値: 356.90. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.28-7.12 (m, 5H), 6.60-6.52 (m, 1H), 3.17 (q, J = 7.4, 12H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.4, 18H)

40

## 【0178】

## 実施例13

3-フェニルプロパン-1,1-ジイルビス(ニリン酸三水素) (化合物113)



## 【0179】

化合物113を、スキームVの一般的手順に従い、1-クロロ-3-フェニルプロピルアセートおよびピロリン酸から、ジイソプロピルエチルアミン塩として調製した。

10

[M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>P<sub>4</sub> の計算値：472.95; 実測値：473.00. <sup>1</sup>H NMR (400MHz,

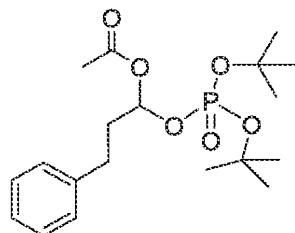
CD<sub>3</sub>OD) 7.28-7.12 (m, 5H), 5.75-5.65 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.4, 6H), 2.77 (t, J = 7.5, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.4, 9H)

## 【0180】

## 実施例14

1-((ジ-tert-ブトキシホスホリル)オキシ)-3-フェニルプロピルアセート (化合物114)

20



## 【0181】

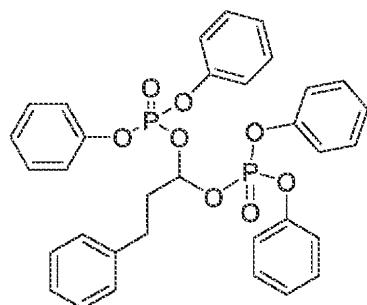
化合物114を、スキームVの一般的手順に従い、1-クロロ-3-フェニルプロピルアセートおよびジ-tert-ブチルテトラブチルアンモニウムホスフェートから調製した。[2M+H]<sup>+</sup> C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>O<sub>12</sub>P<sub>2</sub> の計算値：773.37；実測値：773.0。

30

## 【0182】

## 実施例15

テトラフェニル(3-フェニルプロパン-1,1-ジイル)ビス(ホスフェート) (化合物115)



40

## 【0183】

化合物115を、スキームVの一般的手順に従い、1,1-ジヨード-3-フェニルプロパンおよびジフェニルリン酸銀から調製した。

[M+H]<sup>+</sup> C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub> の計算値：617.14;

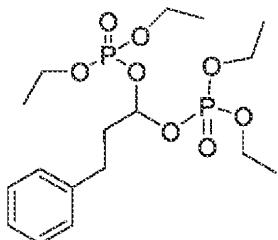
実測値：616.90. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.03 (m, 25H), 6.48-6.40 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), および 2.24-2.15 (m, 2H)

## 【0184】

## 実施例16

50

## テトラエチル(3-フェニルプロパン-1,1-ジイル)ビス(ホスフェート)(化合物116)



## 【0185】

化合物116を、スキームVの一般的手順に従い、1,1-ジヨード-3-フェニルプロパンおよびジエチルリン酸銀から調製した。 10

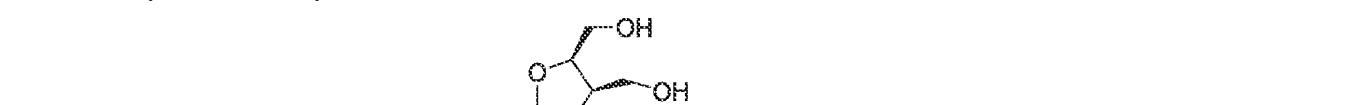
[M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub> の計算値：424.14;

実測値：424.3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.71 (dd, J = 6.0 および 3.6, 1H), 7.61 (t, J = 3.6, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 5.95-5.89 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 8H), 2.78 (t, J = 7.8, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), および 1.34-1.25 (m, 12H)

## 【0186】

## 実施例17

((4,5-シス)-2-((Z)-ヘプタデカ-8-エン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-4,5-ジイル)ジメタノール(化合物117) 20



## 【0187】

化合物117を、スキームVIの一般的手順に従い、(Z)-9-オクタデセナールおよびメソ-エリスリトールから調製した。 30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.37 (bs, 2H), 4.55 (t, J = 5.2, 1H), 4.18 (dd, J = 10.8 および 5.2, 1H), 3.95-3.76 (m, 3H), 3.53-3.38 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 20H), および 0.91 (t, J = 6.4, 3H)

## 【0188】

## 実施例18

(Z)-(2-(ヘプタデカ-8-エン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(化合物118) 40



## 【0189】

化合物118を、スキームVIの一般的手順に従い、(Z)-9-オクタデセナールおよびグリセロールから調製した。

<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.37 (bs, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 21H), および 0.91 (t, J = 6.8, 3H)

## 【0190】

## 実施例19

10

20

30

40

50

(Z)-(2-(ヘプタデカ-8-エン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルジメチルホスフエート(化合物119)



【0191】

化合物119を、化合物118およびクロロリン酸ジメチルから、立体異性体の混合物として調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.34-5.27 (m,

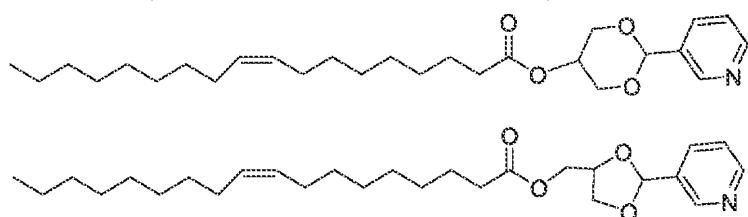
2H), 4.92 (t, *J* = 4.2, 0.5H), 4.82 (t, *J* = 4.2, 0.5H), 4.28-3.81 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.28-1.17 (m, 22H), および 0.81 (t, *J* = 6.0, 3H)

10

【0192】

実施例20

2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジオキサン-5-イルオレエート(化合物120)および(2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルオレエート(化合物121)



20

【0193】

化合物120および121を、オレイン酸、ニコチンアルデヒド、およびグリセロールから、立体異性体の混合物として調製した。簡単に言うと、ニコチンアルデヒドをグリセロールと、酸触媒存在下で縮合させて、5員環および6員環アセタールの混合物を得、これをオレイン酸クロリドで処理して、対応するエステル化合物120および121を得る。

[M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub> の計算値 : 446.32; 実測値: 446.4. <sup>1</sup>H NMR

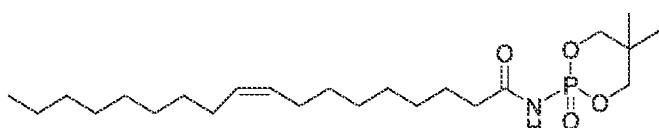
(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.66-8.54 (m, 2H), 7.94 (t, *J* = 10, 1H), 7.46 (bs, 1H), 5.99 (s, 0.5H), 5.87 (s, 0.5H), 5.33 (bs, 2H), 4.55-3.81 (m, 5H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.02 (bs, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 20H), および 0.88 (t, *J* = 6.0, 3H)

30

【0194】

実施例21

N-(5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)オレアミド(化合物122)



40

【0195】

化合物122を、オレイン酸、2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール、およびオキシ塩化リンから調製した。簡単に言うと、2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオールをオキシ塩化リンで処理して、対応する環式クロロホスフェートを得、次いでこれをオレインアミドと反応させて、化合物122を得た。

$[M+H]^+$  C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>P の計算値 : 430.30;

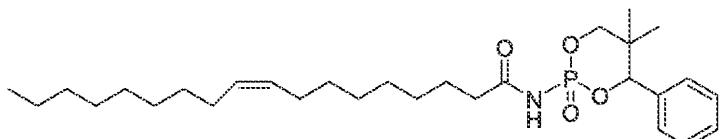
実測値: 430.6. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 5.35 (bs, 2H), 4.40 (d, *J* = 10, 2H), 4.01 (dd, *J* = 20 および 10, 2H), 2.38-2.02 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 22H), および 0.92 (t, *J* = 7.2, 3H)

### 【0196】

#### 実施例22

N-(5,5-ジメチル-2-オキシド-4-フェニル-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)オレアミド (化合物123)

10



### 【0197】

化合物123を、オレイン酸、2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1,3-ジオール、およびオキシ塩化リンから、化合物122と同じ反応順序で、立体異性体の混合物として調製した。

$[M+H]^+$  C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>4</sub>P の計算値 : 506.33; 実測値:

20

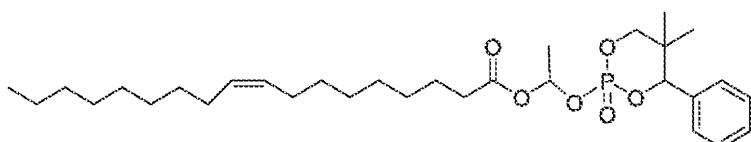
506.4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (d, *J* = 10.4, 1H), 7.35-7.30 (m, 5H), 5.82 (s, 1H), 5.28 (bs, 2H), 4.84 (d, *J* = 10, 1H), 3.92 (dd, *J* = 23 および 10, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 20H), 1.04 (s, 3H), 0.82 (t, *J* = 6.8, 3H), および 0.76 (s, 3H)

### 【0198】

#### 実施例23

1-((5,5-ジメチル-2-オキシド-4-フェニル-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)オキシ)エチルオレエート (化合物124)

30



### 【0199】

化合物124を、オレイン酸、2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1,3-ジオール、およびオキシ塩化リンから、立体異性体の混合物として調製した。簡単に言うと、オレイン酸をジクロロメタン中、塩化オキサリルの処理により酸塩化物に変換し、次いでオレイン酸クロリドをアセトニトリル中、60~65 度、パラアルデヒドおよび塩化亜鉛により処理して、オレイン酸1-クロロエチルを得た。次いで、オレイン酸エステルを、2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1,3-ジオールから調製した2-クロロ-5,5-ジメチル-4-フェニル-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-オキシド、およびオキシ塩化リンと反応させ、クロマトグラフィによる精製後に、化合物124を最終生成物として得た。

40

$[M+Na]^+$  C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>P の計算値: 573.33; 実測値: 573.4. <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.17 (m, 5H), 6.67-6.61 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.28 (bs, 2H), 4.39 (d, *J* = 10.8, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 24, 11.8, および 3.6, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.26-1.12 (m, 21H), 0.95 (d, *J* = 8.8, 3H), 0.81 (t, *J* = 6.8, 3H), および 0.73 (s, 3H)

### 【0200】

50

## 生物学的実施例

方法の使用例には下記が含まれる。下記は例であること、および本態様はこれらの例に限定されないことが理解されるであろう。

### 【0201】

**実施例A：ラット肝ミクロソームによるプロドラッグ類縁体のインピトロでの活性化  
LC-MS/MSによる定量**

プロドラッグ化合物を、ラット肝のミクロソーム画分によって触媒される反応における活性薬物への活性化について試験する。

### 【0202】

方法：

プロドラッグ化合物を、CYP3A4活性を増強するためにデキサメタゾンで誘導した、ラットから単離した肝ミクロソームによる活性化について試験する。反応を0.1M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、pH7.4中、2mM NADPHおよび肝ミクロソーム(1mg/mL)存在下で行う。反応混合物をEppendorf Thermomixer 5436(37℃、速度6)中で5分間インキュベートする。反応を、1.5倍量のメタノールの添加により停止する。得られた抽出物をEppendorf微量遠心管中、14,000rpmでの遠心分離(20分)により澄明化する。上清(200μL)を減圧下および加熱下で蒸発乾固させる。乾燥した残渣を200μLの水で再構成し、混合物を14,000rpmで10分間遠心分離する。35μL量の上清および35μLの移動相Aの混合物をLC-MS/MSで分析する。活性化合物をMS/MSモードを用いて検出し、標準活性化合物との比較に基づいて定量する。

### 【0203】

**実施例B：プロドラッグ化合物とのインキュベーション後の肝細胞中の活性化合物蓄積**

プロドラッグ化合物を、新しく単離したラット肝細胞中で活性化合物を生じるそれらの能力について評価する。

### 【0204】

方法：

肝細胞を、給餌Sprague-Dawleyラット(250~300g)から、Berry and Friend(Berry, M.N. Friend, D.S., J. Cell Biol. 43:506-520(1969))の手順に従い、Groen(Groen, A.K. et al., Eur. J. Biochem 122:87-93(1982))により改変されたとおりに調製する。肝細胞(20mg/mL湿重量、>85%トリプシンブルー生存度)を、2mLの20mMグルコースおよび1mg/mL BSAを含むクレブス重炭酸塩緩衝液中、1~250μMのプロドラッグ化合物(DMSO中25mM保存溶液から)存在下、37℃で2時間インキュベートする。インキュベーション後、1600μL量の細胞懸濁液を遠心分離し、300μLのアセトニトリルをペレットに加え、ボルテックスにかけ、ペレットが分解するまで超音波処理する。次いで、200μLの水を加えて、60%アセトニトリル溶液を作製する。14,000rpmで10分間の遠心分離後、得られた上清を新しいバイアルに移し、Savant SpeedVac Plus中、室温でほぼ乾固するまで蒸発させる。乾燥した残渣を200μLの水で再構成し、混合物を14,000rpmで10分間遠心分離する。35μL量の上清および35μLの移動相A(20%メタノール中20mM N-N-ジメチルヘキシルアミンおよび10mMプロピオン酸)の混合物をLC-MS/MSで分析する。活性化合物をMS/MSモード(M-/78.8)を用いて検出し、標準活性化合物との比較に基づいて定量する。

### 【0205】

**実施例C：活性化合物およびそれらのプロドラッグの経口投与後の組織分布**

プロドラッグの肝特異性を、肝臓および毒性の標的となりうる他の臓器において、それらの親活性化合物と比較する。

### 【0206】

方法：

ヌクレオシド類縁体およびそれらのプロドラッグを、5~20mg/kgで絶食ラットに経口胃管栄養法により投与する。活性物質およびプロドラッグの血漿および門脈濃度をHPLC-UVにより定量し、肝臓、骨格筋、心臓、腎臓、小腸、および他の臓器での濃度を、標準のクロマトグラフィ法を用いたLC-MSにより測定する。結果はプロドラッグ化合物が肝臓を標的とすることを示し、活性物質に比べてプロドラッグの安全性が向上していることの証拠

10

20

30

40

50

を提供する。これは、プロドラッグによって提供される肝臓へのターゲティングによってのみ起こり得る。

#### 【0207】

本明細書において用いる成分の量、反応条件などを表すすべての数は、すべての場合に「約」なる用語によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、そうではないと示されないかぎり、本明細書において示される数的パラメーターは、得ようとする所望の特性に応じて変動し得る近似値である。少なくとも、また本出願に対する優先権を主張する任意の出願における任意の特許請求の範囲に対する等価物の学説の適用を限定しようとすることなく、各数的パラメーターは有効桁数および通常の丸めアプローチを考慮して解釈すべきである。

10

#### 【0208】

本明細書において用いられる「およそ」、「約」、「一般に」、および「実質的に」などの、本明細書において用いられる程度の用語は、なお所望の機能を実施する、または所望の結果を達成する、示された値、量、または特性に近似の値、量、または特性を表す。例えば、「およそ」、「約」、「一般に」、および「実質的に」なる用語は、示された量の10%未満内、5%未満内、1%未満内、0.1%未満内、および0.01%未満内の量を意味してもよい。別の例として、特定の態様において、「一般に平行」および「実質的に平行」なる用語は、平行からそれるのが厳密に15°、10°、5°、3°、1°、0.1°以下などである、値、量、または特性を意味する。同様に、特定の態様において、「一般に垂直」および「実質的に垂直」なる用語は、垂直からそれのが厳密に15°、10°、5°、3°、1°、0.1°以下などである、値、量、または特性を意味する

20

#### 【0209】

前述の記載は、いくつかの方法および材料を開示する。本発明は、方法および材料の改変、ならびに製作法および器具の変更が可能である。そのような改変は、本開示の考察または本明細書に開示の本発明の実施から、当業者には明白であろう。したがって、本発明は本明細書に開示の具体的態様に限定される意図はないが、本発明の真の範囲および精神の範囲内に入るすべての改変および変更を包含することになる。

#### 【0210】

公開および未公開の出願、特許、および参照文献を含むが、それらに限定されるわけではない、本明細書において引用するすべての参照文献は、その全体が参照により本明細書に組み入れられ、それにより本明細書の一部をなす。参照により組み入れられた公報および特許または特許出願が本明細書に含まれる開示と矛盾する範囲で、本明細書は任意のそのような矛盾する材料に取って代わる、および/または優先されることが意図される。

30

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/015496
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07F 9/6571 (2015.01) CPC - C07F 9/6571 (2015.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - C07F 9/6571; C07H 19/11 (2015.01) CPC - C07F 9/6571, 9/657154; C07H 19/11 (2015.05) (keyword delimited)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 558/73, 82 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, STN, Google Patents, PubChem, Google Scholar. Search terms used: +phosphonate+, +trioxaphosphin+, +phosphorochlorid+, liver, hepatic		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/0310395 A1 (NOVARTIS AG) 21 November 2013 (21.11.2013) entire document	1, 24-29
A	US 2007/0178114 A1 (ERION et al) 02 August 2007 (02.08.2007) entire document	1, 24-29
A	US 3,018,302 A (ARNOLD et al) 23 January 1962 (23.01.1962) entire document	1, 24-29
A	US 2011/0098251 A1 (EBETINO et al) 28 April 2011 (28.04.2011) entire document	1, 24-29
A	US 2008/0009533 A1 (TINO et al) 10 January 2008 (10.01.2008) entire document	1, 24-29
A	US 6,312,662 B1 (ERION et al) 06 November 2001 (06.11.2001) entire document	1, 24-29
A	US 4,839,466 A (SALTIEL) 13 June 1989 (13.06.1989) entire document	1, 24-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  23 June 2015	Date of mailing of the international search report  09 JUL 2015	
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer:  Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/015496						
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>								
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:								
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:						
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: 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:						
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 19-23, 30-40 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).						
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>								
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:								
Claims 1 and 24-29 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the compound as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a compound of Formula I: wherein; R1 and R2 are each independently H; R3 is H; X is Cl; Y and Y' are each independently O; Z is O; or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and methods thereof.								
<See Extra Sheet>								
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.						
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.						
3.	<input type="checkbox"/>	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.	<input checked="" type="checkbox"/>	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.: 1, 24-29						
<b>Remark on Protest</b> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/015496

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

**Group I+:** Claims 1-18 and 24-29 are drawn to a compound of Formula I, a compound of Formula Ia, a compound of Formula Ib, a compound of Formula Ic, a compound of Formula Id or Ie, a compound of Formula I or a compound of Formula IIa or IIb, a compound of Formula III, a compound of Formula IV, a compound of Formula Va, Vb, or Vc, a compound of Formula VIa, VIb, or VIc, a compound of Formula VII, and a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and methods thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of Formula I: wherein; R1 and R2 are each independently H; R3 is H; X is Cl; Y and Y' are each independently O; Z is O; or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and methods thereof. It is believed that claims 1, and 24-29 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound of Formula I: wherein; R1 is M, R2 is H; R3 is H; M is a biological agent; X is Cl; Y and Y' are each independently O; Z is O; or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternative formulae as well as the compound variables R1, R2, R3, Y, Y', X, Z, M, Q, Y2, Y2', X2, R31, R32, R33, X3, Y3, R41, R42, R43, R44, R45, n, Z4, X4, R51, R52, R53, R54, R55, X5, X6, R61, R62, R63, R64, R65, Y6, X7, and Y7.

The Groups I+ share the technical features of a compound having the core structure of Formula I, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula Ia, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula Ib, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula Ic, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula Id or Ie, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula IIa or IIb, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula III, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula IV, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula Va, Vb, or Vc, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula VIa, VIb, or VIc, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula VII, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a method of treating a liver disease comprising administering an effective amount of a compound to a subject in need thereof; a method of treating dyslipidemia comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound; a method of treating hyperglycemia comprising administering to a subject in need thereof, an effective amount of a compound; and a method of treating a hormonal condition comprising administering to a subject in need thereof, an effective amount of a compound. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2013/0310395 A1 to Novartis AG, teaches a compound having the core structure of Formula I: wherein; R1 and R2 are hydrogen; R3 is hydrogen; X is OR4; Y and Y' are O; Z is an optionally substituted aryl; R4 is an optionally substituted C1-C6 heteroalkyl or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof (See Para. [0549]; N-(4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl)-6-(R)-3-(3-oxido-1,5-dihydrobenzo[*e*][1,3,2]dioxaphosphhepin-3-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)nicotinamide;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula Ia: wherein: R1 and R2 are hydrogen; R3 is hydrogen; Y and Y' are O; Z is an optionally substituted aryl, or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof (See Para. [0549]; N-(4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl)-6-(R)-3-(3-oxido-1,5-dihydrobenzo[*e*][1,3,2]dioxaphosphhepin-3-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)nicotinamide;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula Ib: wherein: R2 and R3 are hydrogen; Y and Y' are O; Z is an optionally substituted aryl; or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof (See Para. [0549]; N-(4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl)-6-(R)-3-(3-oxido-1,5-dihydrobenzo[*e*][1,3,2]dioxaphosphhepin-3-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)nicotinamide;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula Ic: R1 and R3 are hydrogen; X is OR4; Y and Y' are O; Z is an optionally substituted aryl; R4 is an optionally substituted heteroalkyl (See Para. [0549]; N-(4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl)-6-(R)-3-(3-oxido-1,5-dihydrobenzo[*e*][1,3,2]dioxaphosphhepin-3-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)nicotinamide;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula Id: R1 and R3 are hydrogen; Y and Y' are O; Z is an optionally substituted aryl; R4 is an optionally substituted heteroalkyl (See Para. [0549]; N-(4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl)-6-(R)-3-(3-oxido-1,5-dihydrobenzo[*e*][1,3,2]dioxaphosphhepin-3-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)nicotinamide;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula Ie: wherein: Z4 is CR46R47; R42, R43, R44, R45, R46, and R47 are Hydrogen; n is 1 (See Para. [0541]);...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula Va: wherein: R53 and R54 are OH; X5 is O; n is 0 (See Para. [0551];...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula VIa: wherein: R61 and R62 taken together to form an oxo (=O); R3, R4, R5 are Hydrogen or an optionally substituted C1-C6 alky; X6 is O (See Para. [0479];...see shown structure...).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2015/015496
<p>Further, US 2007/0179114 A1 to Erion et al. teach a compound having the core structure of Formula Ie: wherein: Y and Y' are O; R2 and R3 are H (See Para. [0374];...see shown structure...).</p> <p>Additionally, US 3,018,302 A to Arnold et al. teach a compound having the core structure of Formula IIa: wherein R21 is H; X2 is N(R24) 2, wherein R24 is optionally substituted C1-C6 alkyl; Y2 is O, Y'2 is NR24, wherein R24 is H (See Col. 8, Lns. 38-57, Example 11, N,N-bis(B-chloroethyl)-(O,N'-di-serinemethyl ester)-phosphoric acid ester amide;...see shown structure...).</p> <p>Further, US 2011/0098251 A1 to Ebetino et al. teach a compound having the core structure of Formula III: wherein: R31 is H; R32 and R33 are each independently OH; X3 is O; Y3 is substituted C1 alkyl (See Para. [0076],...See first shown structure...).</p> <p>Additionally, US 2008/0009533 A1 to Tiro et al. teach a compound having the core structure of Formula VII: wherein: X7 is O; Y is CR71; R71 is optionally substituted C1-C6 alkyl; (See Para. [0004];...see shown structure...).</p> <p>Further, US 6,312,662 B1 to Erion et al. teach cyclic phosphonate drugs (Abstract); a method of treating a liver disease comprising administering an effective amount of a compound to a subject in need thereof (see Col. 4, Line 64- Col. 5, Line 18,...liver disease...; Col. 17, Lines 41-55; Claim 7); a method of treating dyslipidemia comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound (Claim 74, Col. 35, Lns. 58-67); and a method of treating hyperglycemia comprising administering to a subject in need thereof, an effective amount of a compound (See Col. 124, Ln. 60 through Col. 125, Ln. 56,... Besides the following Examples, assays that may be useful for identifying compounds which inhibit gluconeogenesis include the following animal models of Diabetes... hyperglycemia...).</p> <p>Additionally, US 4,839,466 A to Saltiel teaches a cyclic phosphate compound (See Col. 3, Lns. 5-10, More specifically, the messenger compounds are believed to comprise, respectively, a 1,2 cyclic phosphodiester inositol derivative, and a 1- or 2-phosphomonoester inositol derivative, each in respective combination or mixture with glucosamine, and other carbohydrate constituents.), and a method of treating a hormonal condition comprising administering to a subject in need thereof (Col. 4, Lns. 2-4; Col. 4, Lns. 16-25, The invention further includes a method for detecting diabetes or other hormonal abnormalities in mammals which comprises the measurement of the production, activity or degradation of a target material selected from the group consisting of an insulin messenger material...In particular, hormones or hormonal conditions such as diabetes could be identified and detected by the suppression or other alteration in the activity of the messenger material.; Col. 7, Lns. 11-14).</p> <p>The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.</p>	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 33/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 33/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
C 0 7 H 19/11 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
	C 0 7 H 19/11	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,Th,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100142929 弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699 弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048 弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506 弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707 弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340 弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889 弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072 弁理士 川本 和弥
(72)発明者 チー リン アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ ホヤ ノース トーリー パインズ ロード 1 1 1 1 9 スイート 2 0 0
F ターム(参考) 4C057 AA03 BB02 DD01 LL10 LL23 4C084 AA17 MA02 NA05 NA15 ZB261 ZB331 ZC201 ZC331 ZC351 ZC411 4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA45 ZA70 ZA75 ZB33 ZB38 ZB39 ZC03 ZC33 ZC35

4H050 AA01 AB20 WA01