

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5572549号
(P5572549)

(45) 発行日 平成26年8月13日 (2014. 8. 13)

(24) 登録日 平成26年7月4日 (2014. 7. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/6503 (2006. 01)

C O 7 F 9/6503

A 6 1 K 31/675 (2006. 01)

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 3/08 (2006. 01)

A 6 1 P 3/08

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 26 (全 203 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-521136 (P2010-521136)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月13日 (2008. 8. 13)
 (65) 公表番号 特表2010-536773 (P2010-536773A)
 (43) 公表日 平成22年12月2日 (2010. 12. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/073026
 (87) 国際公開番号 W02009/023718
 (87) 国際公開日 平成21年2月19日 (2009. 2. 19)
 審査請求日 平成23年8月4日 (2011. 8. 4)
 (31) 優先権主張番号 60/955, 522
 (32) 優先日 平成19年8月13日 (2007. 8. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 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92037カリフォルニア
 州ラ・ホーヤ、ノース・トリー・パイン
 ズ・ロード11119番、スウィート20
 O
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

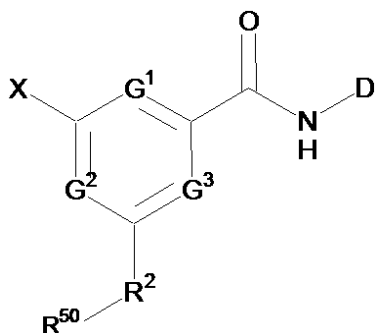
(54) 【発明の名称】 グルコキナーゼの新規な活性化剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I I) :

【化 1】



(I I)

[式中、

X は、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリーールアルキルオキシからなる群から選択され、

G^2 は、 C R^4 であり、

R^2 は、F、Cl、Br、 CH_3 、CN、 OCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で適宜置換されている、アリーレン-O-、ヘテロアリーレン-O-、アルキレン-O-、シクロアルキレ

ン - O - 、アリールアルキレン - O - 、またはアルキルアリーレン - O - から選択され、
 R^2 は、C原子によって R^{50} に結合しており；

G^1 は、 CR^4 であり；

R^4 は、Hであり；

G^3 は、 CR^4 であり；

Dは、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CF_3 、または C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で適宜置換されており；

R^{50} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ であり；

R^1 は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、および $-C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

Y、 Y^1 および Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

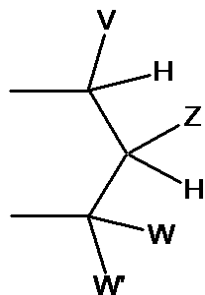
Y^2 が $-O-$ であり、またはYおよび Y^1 が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、および $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシから独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、またはYおよび Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ から独立して選択され；あるいは

Yが $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する CH_2- ヘテロシクロアルキル、 $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、および $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシから独立して選択され、かつ $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも1つは高級アルキルであり；あるいは

Yおよび Y^1 が $-O-$ および $-NR^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって $-$ アルキル $-S-S-$ アルキル $-$ を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化2】



であり、

式中、

V、W、および W' は、水素、アルキル、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、1-アルケニル、および1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

Zは、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH$ (アリール)OH、 $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$ 、 $-CH(C-CR^{52})OH$ 、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCOR^{52}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-CH_2NH$ アリール、 $-(CH_2)_r-OR^{52}$ または $-(CH_2)_r-SR^{52}$ であり；あるいは

WおよびW'は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W'およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で置換されている適宜置換されている環式基を形成し；あるいは

VおよびW'は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、またはヘテロアリールでなければならず；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW'は一緒になってさらなる2～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、Vは、アリール、またはヘテロアリールでなければならず；

R^{52} は、 R^{53} または $-H$ であり；

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R^{54} は、 $-H$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-H$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、または C_{1-6} -パーフルオロアルキルであり；

rは、整数2または3であり；

V、Z、W、W'はすべてが $-H$ ではなく、Zが $-R^{52}$ である場合、V、W、およびW'の少なくとも1つは、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではない]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Xが、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が、 $-E^1-E^2-E^3-E^4-(E^4は、R^{50}と結合している)$ であり；

E^1 は、Oであり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^3 は、 C_{1-4} -アルキレン、 C_{3-8} -シクロアルキルアルキレン；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NR^{52}_2 、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ または $-OR^5$ から独立して選択される1個または2個の基で適宜置換されているアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

R^5 は、アルキルまたはシクロアルキルであり；

E^4 は、結合またはアルキレンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、フェニレン - O - 、メチレン - フェニレン - O - 、フェニレン - メチレン - O - 、ピリジン - ジイル - O - 、ピリミジン - ジイル - O - 、ピリダジン - ジイル - O - およびピラジン - ジイル - O - からなる群から選択され、各々は、F、Cl、Br、CH₃、CN、OCH₃、N(CH₃)₂で適宜置換されており、 R^{50} が、炭素原子によって R^2 に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、フェニレン - O - であり、 R^{50} が、フェニレン基に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

D が、環原子として窒素を有するヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子はDに隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリールはO、SまたはNから独立して選択されるさらなる0～3個のヘテロ原子を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

D が、ピリジニル、チアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリルおよび5, 6 - ジヒドロ - 4H - シクロペンタチアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、CF₃、またはC₁₋₄-アルキルから選択される1個または2個の基で適宜置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

D が、チアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および1, 2, 4 - チアジアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、CF₃、またはC₁₋₄-アルキルから選択される1個または2個の基で適宜置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{50} が、-PO₃H₂、-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³]₂、-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³]₂、-P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³]₂、-P(O)[-O-alk-SC(O)R⁵³]₂、-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³][-R¹]、-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³][-R¹]、-P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³][-R¹]、-P(O)[-OCH₂CH₂SC(O)R⁵³][-R¹]、-P(O)(OH)(YR⁵¹)、-P(O)(OR⁵⁶)(OR⁵⁶)、-P(O)(OH)(-R¹)、-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³](OR⁵⁶)、-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³](OR⁵⁶)、-P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³](OR⁵⁶)、P(O)(OH)(NH₂)、および-P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-]からなる群から選択され；

Vが、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{56} は、-C₁₋₁₂アルキル、-C₂₋₁₂アルケニル、または-C₂₋₁₂アルキニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{50} が、

P(O)(OH)₂、-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-ブチル]₂、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-ブチル]₂、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-プロピル]₂、-P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-プロピル]₂、-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂、-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂、-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃][3, 4-メチレンジオキシフェニル]、-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃][3, 4-メチレンジオキシフェニル]、-P(O)[-O-CH₂CH₂S-C(O)CH₃]₂、-P(O)(OH)(OCH₃)、-P(O)(OH)(OCH₂CH₃)、-P(O)(OH)(CH₃)、-P(O)[-OCH(3

- クロロフェニル) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -]、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{ピリド}-4\text{-イル})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -]、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})$ - *t* - ブチル] (OCH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - *i* - プロピル] (OCH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ - *t* - ブチル] (OCH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - *i* - プロピル] (OCH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$] (OCH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$] (CH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$] (OCH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$] (CH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})$ - *t* - ブチル] (CH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - *i* - プロピル] (CH_3)、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ - *t* - ブチル] (CH_3)、および - $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - *i* - プロピル] (CH_3)、および - $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - エチル] ₂

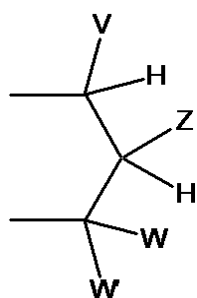
10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

Y および Y¹ が、- O - および - NR^{60} - から各々独立して選択され；R⁵¹ および R⁵¹ が、一緒になって基

【化 3】



20

(式中、V は、アリールまたはヘテロアリールである) である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

X が、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択され；

R² が、フェニレン - O - 、メチレン - フェニレン - O - 、フェニレン - メチレン - O - 、ピリジン - ジイル - O - 、ピリミジン - ジイル - O - 、ピリダジン - ジイル - O - およびピラジン - ジイル - O - からなる群から選択され、各々は、F、Cl、Br、CH₃、CN、OCH₃、N(CH₃)₂ で適宜置換されており、R² は C 環原子によって R⁵⁰ に結合しており；

30

D が、チアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、CF₃、または C₁₋₄ - アルキルから選択される 1 個または 2 個の基で適宜置換されており；

R⁵⁰ が、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})$ - *t* - ブチル] ₂、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ - *t* - ブチル] ₂、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - *i* - プロピル] ₂、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - *i* - プロピル] ₂、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ - エチル] ₂、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$] ₂、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$] ₂、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(3\text{-クロロフェニル})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -]、- $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(\text{ピリド}-4\text{-イル})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -]、または - $\text{P}(\text{O})$ [- $\text{OCH}(V)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -] からなる群から選択され；

40

V が、アリールまたはヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R² がフェニレン - O - である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

X が、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択され；

50

R^2 が、フェニレン - O - であり、 R^{50} が、フェニレンに結合しており；

Dが、ハロゲン、 CF_3 、または C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で適宜置換されている、チアゾリルであり；

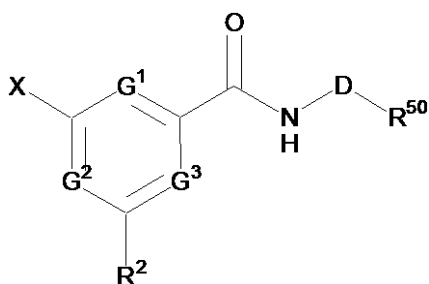
R^{50} が、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-エチル]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(3-クロロフェニル)CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH(ピリド-4-イル)CH_2CH_2O-]$ 、または $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$ からなる群から選択され；

Vが、アリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

一般式(I)：

【化4】



(I)

[式中、

Xは、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；

R^2 は、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、およびアリールアルキルオキシからなる群から選択され、これらはハロゲン、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{3-6}$ -シクロアルキル、または $-OC_{1-4}$ -アルキルからなる群から独立して選択される1個または2個の基で適宜置換されており；

Dは、ヘテロアリーレンおよびアリーレンから選択され、各々はハロゲンおよび C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1個または2個の基で適宜置換されており；

G^1 、 G^2 および G^3 は、 CR^4 であり；

R^4 は、Hであり；

R^{50} は、 $-R^{61}-R^{62}$ であり、 R^{62} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 、または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ から選択され；

R^{61} は、不存在、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリーレン-アルキレン、アルキレン-アリーレン、ヘテロアリーレン-アルキレン、アルキレン-ヘテロアリーレン、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン-Q-アルキレン、 $-CONR^{52}$ -アルキレン、 $-COO$ -アルキレン、 $-SO_2NR^{52}$ -アルキレン、アリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-アリーレン、ヘテロアリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-ヘテロアリーレンから選択され；

Qは、O、S、SO、 SO_2 、 NR^{53} から選択されるが；

ただし、Dがヘテロアリーレンである場合、 R^{50} は、 $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO(OR^{63})(OR^{64})$ 、または $-(CCH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO(OR^{63})R^{65}$ 、または $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-O-PO(OR^{63})R^{65}$ 、または $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-O-PO(R^{65})R^{66}$ 、または $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO-(R^{65})R^{66}$ ではなく；

R^{63} および R^{64} は、同一または異なり、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、または R^{63} および R^{64} は、環に閉環することができ；

R^{65} および R^{66} は、同一または異なり、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され；または R^{65} および R^{66} は、環に閉環することができ、または R^{63} および R^{65} は、環に閉環することができ；

Z' は、結合、アルキレン、アルケニレン、O、S、または SO_2 からなる群から選択され；

m' は、0、1または2であるが、ただし、 Z がO、Sまたは SO_2 である場合、 m' は、1または2であり；

n' は、0、1、または2であり；

R^1 は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(CR^{52})_n$ シクロアルキル、および $-(CR^{52})_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

n は、0または1であり；

Y 、 Y^1 および Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

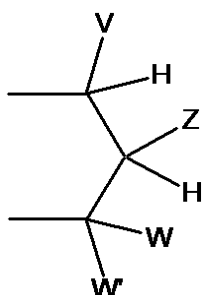
Y^2 が $-O-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、カーボネートまたはチオカーボネートを含有する環状部分を有する $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシおよび $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ からなる群から独立して選択され；あるいは

Y が $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する CH_2- ヘテロシクロアルキル、 $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、および $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシから独立して選択され、かつ $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも1つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y^1 が $-O-$ および $-NR^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって $-$ アルキル $-S-S-$ アルキル $-$ を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化5】



10

20

30

40

50

であり、
式中、

V、W、およびW' は、水素、アルキル、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、1 - アルケニル、および1 - アルキニルからなる群から独立して選
択され、

Z は、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH(アリール)OH$ 、 $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$ 、 $-CH(C-CR^{52})OH$ 、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCOR^{52}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-CH_2NH$ アリール、 $-(CH_2)_r-OR^{52}$ または $-(CH_2)_r-SR^{52}$ であり；あるいは

10

WおよびW' は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3～5個の
原子を介して結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、0～1個の原子はヘ
テロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W' およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素
原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、か
つリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒド
ロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシま
たはアリールオキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で適宜置換されている
環式基を形成し；あるいは

20

VおよびW' は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3～5個の
原子を介して結合して、環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原
子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、
ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならず；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW' は一緒になってさらなる2～5個の
原子を介して結合して、環式基を形成し、0～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原
子は炭素であり、Vは、アリール、またはヘテロアリールでなければならず；

R^{52} は、 R^{53} または $-H$ であり；

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

30

R^{54} は、 $-H$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒にな
ってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-H$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアル
キル、低級アシル、または C_{1-6} - パーフルオロアルキルであり；

r は、整数2または3であり；

V、Z、W、W' はすべてが $-H$ ではなく、Zが $-R^{52}$ である場合、V、W、およびW'
の少なくとも1つは、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルでは
ない]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項17】

40

Xが、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選
択される、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

Xが、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択される、請求項
16に記載の化合物。

【請求項19】

R^2 が、 $-E^1-E^2-E^3$ であり、

E^1 は、Oであり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^3 は、 $-C_{1-4}$ - アルキル、 $-C_{3-8}$ - シクロアルキル；またはアリール、ヘテロア

50

リール、ハロゲン、 $-C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ もしくは $-OR^5$ からなる群から独立して選択される1個または2個の基で適宜置換されているアリールであり；

R^5 が、アルキルまたはシクロアルキルである、請求項16に記載の化合物。

【請求項20】

R^2 が、 $-C_{1\sim 4}$ -アルキルオキシ、 $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、およびフェニルオキシからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 $-C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、または $-OC_{1\sim 4}$ -アルキルからなる群から独立して選択される1個または2個の基で適宜置換されている、請求項16に記載の化合物。

10

【請求項21】

R^2 が、 n -プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、2-メチルプロピルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、2-フルオロフェニルメチルオキシ、4-メチルスルホニルフェニルオキシ、4-エチルスルホニルフェニルオキシおよび4-イソプロピルスルホニルフェニルオキシからなる群から選択される、請求項16に記載の化合物。

【請求項22】

Dが、ヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子はDに隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリーレンはO、SまたはNから独立して選択されるさらなる0~3個のヘテロ原子を有する、請求項16に記載の化合物。

20

【請求項23】

Dが、ハロゲンおよび $C_{1\sim 4}$ -アルキルから独立して選択される1個または2個の基で適宜置換されているヘテロアリーレンであり；前記ヘテロアリーレンがピリジン-ジイル、ピラゾール-ジイル、ピリダズ-ジイルまたはピリミジン-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの5位における環原子は、 R^{50} に結合しており、前記ヘテロアリーレンがチアゾール-ジイルまたはチアジアゾール-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの4位における環原子は、 R^{50} に結合しており、 n は0または1である、請求項16に記載の化合物。

【請求項24】

30

R^{62} が、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-O-alk-SC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)(OH)(YR^{51})$ 、 $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$ 、 $-P(O)(OH)(R^1)$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $P(O)(OH)(NH_2)$ 、および $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$ からなる群から選択され；

40

Vが、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{56} が、 $-C_{1\sim 12}$ アルキル、 $-C_{2\sim 12}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 12}$ アルキニル、 $-(CR^{57}_2)_n$ アリール、 $-(CR^{57}_2)_n$ シクロアルキル、または $-(CR^{57}_2)_n$ ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{57} が、水素、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-NR^{58}R^{59}$ 、 $-C_{2\sim 4}$ アルケニル、および $-C_{2\sim 4}$ アルキニルからなる群から独立して選択されるが；ただし、1個の R^{57} がO、S、またはN原子を介してCに結合している場合、同じCに結合している他の R^{57} は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

R^{58} が、水素および $-C_{1\sim 4}$ アルキルから選択され；

50

R⁵⁹が、水素および - C₁ ~ C₄アルキル、- C(O) - C₁ ~ C₄アルキルおよび - C(O)Hからなる群から選択される、請求項16に記載の化合物。

【請求項25】

R⁶²が、

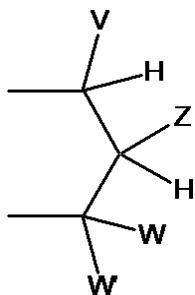
P P(O)(OH)₂、- P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル]₂、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル]₂、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル]₂、- P(O)[- OCH₂OC(O)O - i - プロピル]₂、- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂、- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃] [3 , 4 - メチレンジオキシフェニル]、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃] [3 , 4 - メチレンジオキシフェニル]、- P(O)[- O - CH₂CH₂S - C(O)CH₃]₂、- P(O)(OH)(OCH₃)、- P(O)(OH)(OCH₂CH₃)、- P(O)(OH)(CH₃)、- P(O)[- OCH(3 - クロロフェニル)CH₂CH₂O -]、- P(O)[- OCH(ピリド - 4 - イル)CH₂CH₂O -]、- P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル](OCH₃)、- P(O)[- OCH₂OC(O)O - i - プロピル](OCH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル](OCH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル](OCH₃)、- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)、- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](CH₃)、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](CH₃)、- P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル](CH₃)、- P(O)[- OCH₂OC(O)O - i - プロピル](CH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル](CH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル](CH₃)、および - P(O)[- OCH₂OC(O)O - エチル]₂

からなる群から選択される、請求項16に記載の化合物。

【請求項26】

YおよびY¹が、- O - および - NR⁶⁰ - から各々独立して選択され；R⁵¹およびR⁵¹が、一緒になって基

【化6】



(式中、Vは、アリールまたはヘテロアリールである)である、請求項16に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、すべての図、表および化学構造、アミノ酸または核酸配列を含めてその開示の全体が参照により本明細書に組み込まれている、2007年8月13日に出願された米国特許仮出願第60/955,522号の利益を主張するものである。

(発明の分野)

本発明は、グルコキナーゼの新規な活性化剤を対象とする。

【0002】

(発明の概要)

本発明は、酵素グルコキナーゼを活性化させる、その医薬的に許容される塩または共結晶、およびプロドラッグを含めた、式 I および I I の化合物ならびに医薬組成物に関する。本発明は、それらを含む医薬組成物と、1 型および 2 型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性および高血糖症を含めた、1 種または複数のグルコキナーゼ活性化剤が用いられる疾患または状態を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させる方法とをさらに提供する。式 I および I I の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩または共結晶、およびプロドラッグの作製または製造方法もまた提供する。

【 0 0 0 3 】

(発明の詳細な説明)

定義

本明細書において使用する場合、下記の用語は、下記の意味で定義される：

「アシル」とは、 $-C(O)R^s$ (R^s は、アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールである) を意味する。

「アシルアルキル」とは、アルキル $-C(O)-alk-$ (「alk」は、アルキレンである) を意味する。

「アシルアミノ」とは、 $R^wC(O)-NR^w-$ (R^w は、 $-H$ 、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である) を意味する。

「アシルオキシ」とは、エステル基 $-O-C(O)R^t$ (R^t は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルである) を意味する。

「脂環式」とは、脂肪族および環式化合物の特性を合わせた環式基または化合物を意味し、それだけに限らないが、シクロアルキルおよび架橋シクロアルキル化合物が挙げられる。環式化合物には、ヘテロ環が含まれる。シクロヘキセニルエチル、シクロヘキサニルエチル、およびノルボルニルは、適切な脂環式基である。このような基は、所望により置換されていてもよい。

「アルカノイル」とは、基アルキル $-C(O)-$ を意味する。

「アルケニル」とは、2 ~ 12 個の原子を有し、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含有する不飽和基を意味し、アルケニレンおよびアルキニレンを含めた直鎖、分岐鎖および環式基が含まれる。アルケニル基は、所望により置換されていてもよい。適切なアルケニル基には、アリルが挙げられる。「1 - アルケニル」とは、二重結合が第 1 および第 2 の炭素原子の間にあるアルケニル基を意味する。1 - アルケニル基が他の基に結合している場合、それは、第 1 の炭素において結合している。

【 0 0 0 4 】

「アルキルアミノアルキル - 」とは、基アルキル $-NR^u-alk-$ (各「alk」は、独立して選択されるアルキレンであり、 R^u は、 H または低級アルキルである) を意味する。「低級アルキルアミノアルキル - 」とは、アルキルおよびアルキレン基が、各々低級アルキルおよびアルキレンである基を意味する。

「アルキルアミノアルキルカルボキシ」とは、基アルキル $-NR^u-alk-C(O)-O-$ (「alk」は、アルキレン基であり、 R^u は、 H または低級アルキルである) を意味する。

「アルキルアミノアリール - 」とは、基アルキル $-NR^v-$ アリール - (「アリール」は、二価基であり、 R^v は、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルである) を意味する。「低級アルキルアミノアリール - 」において、アルキル基は、低級アルキルである。

「アルコキシ - 」または「アルキルオキシ - 」とは、基アルキル $-O-$ を意味する。

「アルコキシアルキル - 」または「アルキルオキシアルキル - 」とは、基アルキル $-O-alk-$ (「alk」は、アルキレン基である) を意味する。「低級アルコキシアルキル - 」において、各アルキルおよびアルキレンは、各々低級アルキルおよびアルキレンで

10

20

30

40

50

ある。

「アルコキシアリール - 」とは、アルキルオキシ基で置換されているアリール基を意味する。「低級アルキルオキシアリール - 」において、アルキル基は、低級アルキルである。

「アルコシカルボニルオキシ - 」とは、アルキル - O - C (O) - O - を意味する。
【 0 0 0 5 】

「アルキル」とは、1つのみの炭素 - 炭素結合を有する直鎖または分岐鎖または環式鎖炭化水素基を意味する。代表例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、およびシクロヘキシルが挙げられ、これらのすべては、所望により置換

10

換されていてもよい。アルキル基は、 $C_1 \sim C_{12}$ である。
「アルキルアリール - 」とは、アルキル基で置換されているアリール基を意味する。「低級アルキルアリール - 」とは、アルキルが低級アルキルであるような基を意味する。

「アルキレン」とは、二価の直鎖、分岐鎖または環状飽和脂肪族基を意味する。一態様によれば、アルキレン基は、10個までの原子を含有する。他の態様では、アルキレン鎖は、6個までの原子を含有する。さらなる態様において、アルキレン基は、4個までの原子を含有する。アルキレン基は、直鎖、分岐鎖または環状でよい。

「アルキルチオ - 」および「アルキルチオ - 」とは、基アルキル - S - を意味する。

「アルキルチオアルキル - 」とは、基アルキル - S - alk - (「alk」は、アルキレン基である)を意味する。「低級アルキルチオアルキル - 」において、各アルキルおよびアルキレンは、各々低級アルキルおよびアルキレンである。

20

「アルキルチオカルボニルオキシ - 」とは、アルキル - S - C (O) - O - を意味する。

【 0 0 0 6 】

「アルキニル」とは、2 ~ 12個の原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含有する不飽和基を意味し、直鎖、分岐鎖および環式基が挙げられる。アルキニル基は、所望により置換されていてもよい。適切なアルキニル基には、エチニルが挙げられる。

「1 - アルキニル」とは、三重結合が第1および第2の炭素原子の間にあるアルキニル基を意味する。1 - アルキニル基が他の基に結合している場合、例えば、それが環状ホスホネートに結合しているW置換基である場合、それは第1の炭素において結合している。

30

「アミド」とは、 $NR^W_2 - C (O) -$ 、 $R^W C (O) - NR^W -$ 、 $NR^W_2 - S (= O)_2 -$ および $R^W S (= O)_2 - NR^W -$ (各 R^W には、独立して、- 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が含まれる) におけるように、アシルまたはスルホニル基の隣の NR^W_2 基を意味する。

「アミノ」とは、 $- NR^X R^X$ (各 R^X は、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独立して選択され、H以外のすべては所望により置換されており、または両方の R^X は、一緒になって環構造を形成する) を意味する。

「アミノアルキル」とは、基 $NR^t_2 - alk -$ (「alk」は、アルキレン基であり、 R^t は、- 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) を意味する。

40

「アミノカルボキサミドアルキル」とは、基 $NR^y_2 - C (O) - N (R^y) - alk -$ (各 R^y は、独立してアルキル基またはHであり、「alk」は、アルキレン基である) を意味する。「低級アミノカルボキサミドアルキル - 」とは、「alk」が低級アルキレンであるような基を意味する。

「動物」には、げっ歯類、家畜、コンパニオンアニマル/ペットまたは両方の性のヒトを含めた鳥および哺乳動物、一実施形態では哺乳動物が挙げられる。

【 0 0 0 7 】

「アラルキル」とは、アリール基で置換されているアルキレン基を意味する。適切なアラルキル基には、ベンジル、ピコリルなどが挙げられ、所望により置換されていてもよい。

50

「アラルキルオキシアルキル - 」とは、基アリール - $\text{alk} - \text{O} - \text{alk} -$ (「 alk 」は、アルキレン基である)を意味する。「低級アラルキルオキシアルキル - 」とは、アルキレン基が低級アルキレンであるような基を意味する。

「アロイル」とは、基アリール - $\text{C}(\text{O}) -$ を意味する。

「アリール」とは、5 ~ 14 個の環原子と共役 電子系を有する少なくとも1個の環とを有する芳香族基を意味し、炭素環式アリール、ヘテロ環式アリール、二環式アリール(例えば、ナフチル)およびビアリール基(例えば、ビフェニル)が挙げられ、これらのすべては、所望により置換されていてもよい。

「アリールアミノ」とは、基アリール - $\text{NH} -$ を意味する。

「アラルキルアミノ」とは、基 - $\text{N} - \text{alk} -$ アリール (「 alk 」は、アルキレンである)を意味する。

10

「アリーレン」とは、5 ~ 14 個の原子と共役 電子系を有する少なくとも1個の環とを有する二価芳香環系を意味し、炭素環式アリーレン、ヘテロ環式アリーレンおよびビアリーレン基が挙げられる(これらのすべては、所望により置換されていてもよい)。

【0008】

「アリールアミノアルキル - 」とは、基アリール - $\text{N}(\text{R}^w) - \text{alk} -$ (「 alk 」は、アルキレン基であり、 R^w は、 $-\text{H}$ 、アルキル、アリール、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルである)を意味する。「低級アリールアミノアルキル - 」において、アルキレン基は、低級アルキレンである。

「アリールオキシ」とは、アリール - $\text{O} -$ を意味する。

20

「アリールオキシアルキル - 」とは、アリールオキシ基で置換されているアルキル基を意味する。

「アリールオキシカルボニル」とは、基アリール - $\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{O} -$ を意味する。

「アリールオキシカルボニルオキシ - 」とは、アリール - $\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{O} -$ を意味する。

「アテローム性動脈硬化症」とは、大動脈および中動脈の内膜における不規則に分布した脂質沈着によって特徴付けられる状態を意味し、このような沈着が線維症および石灰化を引き起こす。

【0009】

「ビアリール」とは、縮合環系と他のアリール基で置換されているアリール基との両方を含めた複数の芳香環を含有する5 ~ 14 個の原子を有するアリール基を表す。このような基は、所望により置換されていてもよい。適切なビアリール基には、ナフチルおよびビフェニルが挙げられる。

30

「結合」とは、対象の化合物の対象の標的への、例えば、受容体への特定の関連を意味する。

「 C_{2-6} - パーフフルオロアルキル」とは、2 ~ 6 個の炭素アルキル基(炭素原子のすべてはフッ素で完全に置換されている)を意味する。非限定的例には、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ペンタフルオロシクロプロピルなどが挙げられる。

「 C_{4-8} - シクロアルケニル」とは、4 ~ 8 個の炭素原子を有し、少なくとも1つの二重結合を含有する非芳香族炭素環基を意味する。

40

「 C_{3-8} - シクロアルキルオキシ」とは、 $-\text{O} - \text{C}_{3-8}$ - シクロアルキル (C_{3-8} - シクロアルキルは、3 ~ 8 個の炭素原子を有する脂肪族炭素環基である)を意味する。

「 C_{3-8} - シクロアルキルチオ」とは、 $-\text{S} - \text{C}_{3-8}$ - シクロアルキル (C_{3-8} - シクロアルキルは、3 ~ 8 個の炭素原子を有する3 ~ 8 個の脂肪族炭素環基である)を意味する。

【0010】

「 $-\text{カルボキシルアミド}$ 」または「 $-\text{カルボキサミド}$ 」とは、 $\text{NR}^w_2 - \text{C}(\text{O}) -$ (各 R^w には、 $-\text{H}$ 、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が挙げられる)を意味する。

50

「カルボキサミドアルキルアリール」とは、 $\text{NR}^w_2 - \text{C}(\text{O}) - \text{alk} - \text{アリール} -$ (R^w には、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が挙げられる)を意味する。

「カルボキサミドアリール」とは、 $\text{NR}^w - \text{C}(\text{O}) - \text{アリール} -$ (「alk」は、アルキレンであり、 R^w には、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が挙げられる)を意味する。

「炭素環式アリール」基は、芳香環上の環原子が炭素原子である6～14個の環原子を有する基であり、単環式炭素環式アリール基および多環式または縮合化合物(所望により置換されているナフチル基など)が含まれる。

「カルボキシエステル」とは、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^z$ (R^z は、アルキル、アリール、アラルキル、環式アルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、各々は所望により置換されている)を意味する。

「カルボキシル」とは、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ を意味する。

「シアノ」とは、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ を意味する。

【0011】

「環式アルキル」または「シクロアルキル」とは、3～10個の炭素原子、および、一態様によれば、3～6個の炭素原子の環状であるアルキル基を意味する。シクロアルキル基には、縮合環式、架橋環式およびスピロ環式基が挙げられる。環式アルキル基の例には、それだけに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカリン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.2.2]ノナン、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[3.5]ノナン、アダマンチルなどが挙げられる。このような基は、置換されていてもよい。

「シクロアルキルオキシ」とは、基シクロアルキル-O-を意味する。

「シクロアルキルアルコキシ」とは、基シクロアルキル-アルキル-O-を意味する。

「共結晶」とは、本明細書において使用する場合、室温でH-結合している2つ以上の独自の固形物からなる結晶質を意味する。

【0012】

「糖尿病」とは、耐糖能異常(impaired glucose intolerance)、高血糖症、および/またはインスリン抵抗性の共通性を持つ障害の不均質な群を意味する。I型糖尿病は、膵臓内分泌不全または欠損によって特徴付けられ；II型は、インスリン抵抗性によって特徴付けられる。糖尿病とは、炭水化物利用が減少する障害を意味し；高血糖症、糖尿、ケトアシドーシス、ニューロパシーまたはネフロパシー、肝グルコース産生の増加、様々な組織におけるインスリン抵抗性、不十分なインスリン分泌、および膵臓からのグルカゴン分泌の増強または制御不良によって特徴付け得る。

いくつかの発病させる過程が、糖尿病の進展に関与している。これらは、結果としてインスリン欠乏を伴う膵臓の細胞の自己免疫性破壊から、インスリン作用への抵抗性をもたらす異常性へと及んでいる。糖尿病における炭水化物、脂肪、およびタンパク質代謝異常の基礎は、標的組織におけるインスリン作用の欠乏である。インスリン作用の欠乏は、不十分なインスリン分泌および/またはホルモン作用の複雑な経路における1つもしくは複数の時点でのインスリンへの細胞応答の減少からもたらされる。インスリン分泌の障害およびインスリン作用における欠損は、同じ患者において共存することが多い。

著しい高血糖症の症状には、多尿症、多飲症、体重減少、時には多食症、およびかすみ目が挙げられる。糖尿病症例の大部分は、2つの広い病原カテゴリーに分類される。1つのカテゴリーである1型糖尿病では、原因は、インスリン分泌の絶対的欠乏である。この型の糖尿病を進展させる危険性が高い個体は、膵島において起こる自己免疫病理過程の血清学的証拠によって、および遺伝子マーカーによって特定することができることが多い。他のさらに蔓延しているカテゴリーである2型糖尿病では、原因は、インスリン作用への抵抗性と不十分な代償性インスリン分泌反応との組合せである。後者のカテゴリーにおいて、臨床症状がないが、様々な標的組織において病理的および機能的変化をもたらすのに

10

20

30

40

50

十分である程度の高血糖症は、糖尿病であることが発見される前に長期間存在し得る。この無症候性期間中に、空腹状態でまたは経口グルコース負荷による曝露の後、血漿グルコースの測定によって、炭水化物代謝の異常性を示すことが可能である。

糖尿病の診断のための基準には、下記が含まれる。

1. 糖尿病の症状、および 200 mg/dl (11.1 mmol/l) の偶発血漿グルコース濃度 (casual plasma glucose concentration)。偶発とは、最後の食事からの時間を考慮しない1日の任意の時間と定義される。糖尿病の古典的症狀には、多尿症、多飲症、および原因不明の体重減少が挙げられる；あるいは

2. 126 mg/dl (7.0 mmol/l) 以上の空腹時血漿グルコース。空腹時とは、少なくとも8時間カロリーを摂取しないことと定義される；あるいは

3. 経口グルコース負荷試験 (OGTT) の間、 200 mg/dl (11.1 mmol/l) の食後2時間またはOGTT後のグルコース濃度。この試験は、水に溶解した75gに相当する無水グルコースを含有するグルコース負荷を使用して、WHOによって記載されているように行うことができる。

【0013】

「エネルギーの消費」とは、Schoeller et al., J Appl Physiol.; 53(4): 955-9 (1982) によって定義されているような、基礎代謝率または安静時代謝率を意味する。安静時代謝率の増加はまた、 O_2 消費および/もしくは CO_2 発散の増加、ならびに/または器官温度もしくは体温の増加を使用して測定することができる。

「増強した経口バイオアベイラビリティ」とは、他に明記しない限り、親薬剤の用量の吸収の少なくとも50%の増加を意味する。さらなる態様では、(親薬剤と比較した) プロドラッグの経口バイオアベイラビリティの増加は、少なくとも100%である(吸収の少なくとも倍増)。経口バイオアベイラビリティの測定は、経口投与した化合物の全身投与後の測定と比較した、経口投与に続く血液、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を通常意味する。

「増強する」とは、特定の特性の増加または向上を意味する。

「ハロアルキル」とは、1個のハロ(ハロゲン基)で置換されているアルキル基を意味する。

「ハロゲン」または「ハロ」とは、-F、-Cl、-Brおよび-Iを意味する。

「ヘテロ脂環式」とは、窒素、硫黄、リンおよび酸素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する脂環式基または化合物を意味する。

「ヘテロアリーラルキル」とは、ヘテロアリール基で置換されているアルキレン基を意味する。

「ヘテロアリーレン」とは、5~14個の環原子を含有する二価の芳香族ヘテロ環(芳香環中の1~4個のヘテロ原子は環原子であり、環原子の残りは炭素原子である)を意味する。

代わりに、「ヘテロアリーレン」とは、二価のヘテロ環式アリールまたはヘテロアリール基を意味する。

【0014】

「ヘテロ環式」または「ヘテロシクリル」とは、3~10個の原子の環式基または3~6個の原子の環式基を意味する。これらの基は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、いくつかの態様では1~3個のヘテロ原子を含有する。適切なヘテロ原子には、酸素、硫黄、および窒素が挙げられる。ヘテロ環基は、環中の窒素または炭素原子を介して結合してもよい。ヘテロ環式およびヘテロシクリル環式基には、例えば、ヘテロ環式アルキルまたはヘテロシクロアルキル基が挙げられる。ヘテロ環式アルキル基には、不飽和環式、縮合環式およびスピロ環式基が挙げられる。適切なヘテロ環基には、ピロリジニル、モルホリノ、モルホリノエチル、およびピリジルが挙げられる。

「ヘテロ環式アリール」または「ヘテロアリール基」は、5~14個の環原子(1~4個のヘテロ原子は芳香環中の環原子であり、環原子の残りは炭素原子である)を有する基である。適切なヘテロ原子には、酸素、硫黄、窒素、およびセレンが挙げられる。適切な

10

20

30

40

50

ヘテロアリール基には、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N - 低級アルキルピロリル、ピリジル - N - オキシド、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニルなどが挙げられ、すべては所望により置換されている。

「ヒドロキシアルキル」とは、1 個の - OH で置換されているアルキル基を意味する。

「高コレステロール血症」とは、循環血の細胞および血漿における異常に大量のコレステロールの存在を意味する。

「高インスリン血症」とは、少なくとも $12 \mu\text{U} / \text{mL}$ の空腹時血清インスリン濃度を有する患者を意味する。

「高脂血症」または「脂肪血症」とは、循環血中の異常に大量の脂質の存在を意味する。

「インスリン抵抗性」とは、既知量の外因性または内因性インスリンの、全身のグルコース取込みおよび利用を増加させる能力の障害として臨床的に定義される。

【0015】

「耐糖能異常 (IGT)」とは、顕性2型糖尿病の進展に先行することが知られている状態を意味する。それは、食事後の異常な血糖変動によって特徴付けられる。IGTの診断のための現在の基準は、 75 g の経口グルコース試験2時間後の血漿グルコース値 ($144 \sim 199 \text{ mg} / \text{dL}$) に基づいている。研究した集団毎に差異はあるが、IGTは、1年当たり $1.5 \sim 7.3\%$ 、平均して1年当たり $3 \sim 4\%$ の割合で悪化したNIDDMに進行する。IGTを有する個体は、2型糖尿病を進展させる危険性が $6 \sim 10$ 倍増すと考えられている。IGTは、心血管疾患の進展のための独立した危険因子である。

「増加したまたは増強した肝臓特異性」とは、本発明の化合物および対照化合物で処理された動物における肝臓特異性比の増加を意味する。

本明細書において各々有機基または化合物に関連して言及される「低級」とは、10個までの炭素原子を含有する基または化合物であると定義される。本発明の一態様は、6個までの炭素原子を含有する有機基または化合物を提供する。本発明のまた他の態様は、1～4個の炭素原子を含有する有機基または化合物を提供する。このような基は、直鎖、分岐状、または環状でよい。

【0016】

「肝臓特異性」とは、薬物またはプロドラッグで処置された動物において測定した場合の、

【数1】

肝臓組織中の薬物または薬物代謝物

血液または他の組織中の薬物または薬物代謝物

の比を意味する。この比は、特定の時間に組織内濃度を測定することによって決定することができ、または3つ以上の時点で測定した値に基づいたAUCを表し得る。

「代謝疾患」には、肥満症、糖尿病および脂質障害（高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症など）、ならびにリポタンパク質、脂質、炭水化物およびインスリンの異常レベルと関連する障害（代謝症候群X、糖尿病、耐糖能異常、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、心血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) など）などの疾患および状態が挙げられる。

「代謝症候群」または「代謝症候群X」とは、これらの要素の3つ以上の存在によって特定される状態を意味する：

- ・ 胴囲を測定した場合の中心性肥満：
 - 男性：40インチ超
 - 女性：35インチ超
- ・ $150 \text{ mg} / \text{dL}$ 以上の空腹時血中トリグリセリド
- ・ 血中HDLコレステロール：

10

20

30

40

50

男性：40 mg / d L 未満

女性：50 mg / d L 未満

- ・ 130 / 85 mmHg 以上の血圧
- ・ 110 mg / d L 以上の空腹時血糖

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ を意味する。

「肥満症」とは、肥満である状態を意味する。肥満であることは、30.0以上のBMIと定義され；極度の肥満症は、40以上のBMIと定義される。「過体重」は、25.0～29.9の肥満度指数として定義される。

【0017】

「オキソ」とは、アルキルまたはヘテロシクロアルキル基における $=O$ を意味する。

「パーハロ」とは、すべてのC-H結合が脂肪族またはアリール基上のC-H結合で置き換えられている基を意味する。パーハロアルキル基の非限定的例には、 $-CF_3$ および $-CFCl_2$ が挙げられる。

「医薬的に許容される塩」には、本発明の化合物と、有機酸または無機酸または塩基との組合せに由来する本発明の化合物の塩が含まれる。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-オキソピシクロ[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、ハイドロクロリ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、ポリガラクトロン酸、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、テレフタル酸、およびp-トルエンスルホン酸が挙げられる。

「患者」とは、動物を意味する。

「予防する」には、発症前の疾患の進行または進展を遅延させること、または疾患の発症を妨げることを含む。

「プロドラッグ」とは、本明細書において使用する場合、生体系に投与されたときに、自発的化学反应（複数可）、酵素が触媒する化学反应（複数可）、および/または代謝化学反应（複数可）、または各々の組合せの結果として、生理活性化合物を生じる任意の化合物を意味する。標準的プロドラッグは、インビボで切断される、薬物と関連する官能基、例えば、 $HO-$ 、 $HS-$ 、 $HOOC-$ 、 $-NHR$ に結合している基を使用して形成される。標準的プロドラッグには、それだけに限らないが、カルボン酸エステル（基は、アルキル、アリール、アラルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキルである）、ならびにヒドロキシル、チオールおよびアミンのエステル（結合している基は、アシル基、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）が挙げられる。例示した基は例示的であり、網羅的ではなく、当業者であれば他の公知の種類のプロドラッグを調製することができる。本発明の化合物のこのようなプロドラッグは、この範囲に含まれる。プロドラッグは、何らかの形の化学的変換を受けて、生物活性のある、または生理活性化合物の前駆体である化合物を生成しなければならない。場合によっては、プロドラッグは通常薬物自体未満の生物活性があり、改善された経口バイオアベイラビリティおよび/または薬力学的半減期などによって薬物効力または安全性を向上させる役目を果たす。化合物のプロドラッグ形態を用いて、例えば、バイオアベイラビリティを改善し、苦味または胃腸の被刺激性などの不快な特徴を隠しまたは減少させることによるなど投与対象の受容性を改善し、静脈内使用のためなど溶解度を変化させ、遅延または持続放出またはデリバリーを提供し、製剤の容易さを改善し、あるいは化合物の部位特異的デリバリーを提供し得る。プロドラッグは、The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, by Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 1992. Chapter 8: "Prodrugs and Drug delivery Systems" pp.352-401; Design of Prodrugs, 編H. Bundgaard, Elsevier Science, Amsterdam, 1985; Design of Bio

10

20

30

40

50

pharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs、編E. B. Roche, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977; およびDrug Delivery Systems、編R. L. Juliano, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980において記載されている。

【 0 0 1 8 】

「有意な」または「統計的に有意な」とは、実験計画にとって適切な統計的有意性のある当該技術で受け入れられている方法によって決定した場合、 p 値が $= 0.05$ である (すなわち、第一種過誤の確立が 5% 未満である) 結果 (すなわち、実験アッセイ結果) を意味する。

「置換されている」または「所望により置換されている」には、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、低級アリーールオキシ、パーハロアルコキシ、アラルコキシ、低級ヘテロアリーール、低級ヘテロアリーールオキシ、低級ヘテロアリーールアルキル、低級ヘテロアラルコキシ、アジド、アミノ、ハロ、低級アルキルチオ、オキソ、低級アシルアルキル、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、低級アシルオキシ、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアリーール、低級アルキルアリーール、低級アルキルアミノアルキル、低級アルコキシアリーール、低級アリーールアミノ、低級アラルキルアミノ、スルホニル、低級-カルボキサミドアルキルアリーール、低級-カルボキサミドアリーール、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、低級アルコキシアルキル、低級パーハロアルキル、および低級アリーールアルキルオキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されている基が含まれる。「所望により置換されている」という句は、本出願を通して「置換されているまたは置換されていない」という句で置き換えることができる。

「置換アリーール」および「置換ヘテロアリーール」とは、1 ~ 3 個の置換基で置換されているアリーールおよびヘテロアリーール基を意味する。これらの置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級パーハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される。

「スルフォン(イル)アミド」または「スルホン(イル)アミド」とは、 $\text{NR}^w_2 - \text{S}(=\text{O})_2$ - および $\text{R}^w\text{S}(=\text{O})_2 - \text{NR}^w$ - (各 R^w には、独立して、アルキル、アリーール、アラルキル、およびヘテロシクロアルキルが挙げられる) を意味する。

「スルホンアミドアルキルアリーール」および「スルホンアミドアリーール」とは、アリーール - $\text{alk} - \text{NR}^w - \text{S}(=\text{O})_2$ - 、および $\text{ar} - \text{NR}^w - \text{S}(=\text{O})_2$ - (「 ar 」は、アリーールであり、「 alk 」は、アルキレンであり、 R^w には、-H、アルキル、アリーール、アラルキル、およびヘテロシクロアルキルが挙げられる) を各々意味する。

「スルフォネート」または「スルホネート」とは、 $-\text{SO}_2\text{OR}^w$ (R^w は、-H、アルキル、アリーール、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルである) を意味する。

「スルフォニル」または「スルホニル」とは、 $-\text{SO}_2\text{R}^w$ (R^w は、アルキル、アリーール、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルである) を意味する。

【 0 0 1 9 】

「治療有効量」とは、特定の疾患または状態の症状の 1 つもしくは複数を寛解させ、弱めまたは除き、あるいは特定の疾患または状態の症状の 1 つもしくは複数の発症を防止し、変更し、または遅延させる化合物または化合物の組合せの量を意味する。

疾患を「治療する」または「治療」には、発症後の疾患の進行または進展を遅延させること、または疾患の影響のいくつかもしくはすべての実際の反転が含まれる。治療にはまた、姑息的治療が含まれる。

「1 型糖尿病」(以前は「幼児」、「若年性」、「インスリン依存性」糖尿病として知られている) は、インスリン分泌の絶対的欠乏によって特徴付けられる糖尿病の形態である。この型の糖尿病を進展させる危険性が高い個体は、膵島において起こる自己免疫病理過程の血清学的証拠によって、および遺伝子マーカーによって特定することができることが多い。1 型糖尿病は、通常絶対的インスリン欠乏をもたらす免疫介在性の - 細胞破壊

10

20

30

40

50

によってもたらされる場合があり、または病因が判明しない特発性である場合がある。

「2型糖尿病」とは、膵臓によるインスリン分泌の障害、ならびに肝臓、筋肉および脂肪組織などの組織におけるインスリン抵抗性によって特徴付けられる不均質な障害を意味する。疾患の徴候には、下記の1つまたは複数：耐糖能異常、空腹時高血糖、糖尿、インスリン値の低下、グルカゴン値の上昇、肝グルコース産生の増加、肝グルコース取込みおよびグリコーゲン貯蔵の減少、全身のグルコース取込みおよび利用の減少、異脂肪血症、脂肪肝、ケトアシドーシス、微小血管疾患（網膜症、ネフロパシーおよびニューロパシーなど）、ならびに大血管疾患（冠動脈心疾患など）が含まれる。

【0020】

「ホスホネート、ホスホン酸モノエステルおよびホスフィネートプロドラッグ」とは、化学的または酵素的にホスホン酸またはホスフィン酸基にインビボで分解する化合物を意味する。本明細書において用いられているように、この用語には、これらだけに限らないが、下記の基およびこれらの基の組合せが含まれる：

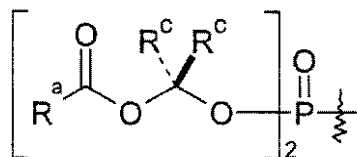
文献（Farquhar et al., J. Pharm. Sci., 72: 324-325 (1983)）において詳細に記載されているアシルオキシアルキルエステル。

環式アルキル環が形成される他のアシルオキシアルキルエステルが可能である。これらのエステルは、エステル分解に始まる仮定された一連の反応およびそれに続く一連の脱離反応によって、細胞内にリン含有ヌクレオチドを生じさせることが示された（例えば、Freed et al., Biochem. Pharm., 38: 3193-3198 (1989)）。

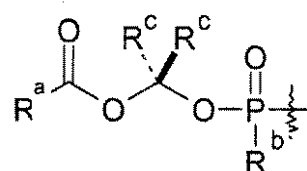
【0021】

式A（ R^a は、アルコキシ、アリアルコキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルアミノ、またはアリアルアミノであり；各 R^c は、独立して-H、アルキル、アリアル、アルキルアリアル、またはヘテロシクロアルキルである）において示されているように、アルキルオキシカルボニルオキシメチルエステルとして知られている他のクラスのこれらの二重エステルは、 β -ラクタム抗生物質の領域において研究されてきた（Nishimura et al., J. Antibiotics, 40(1): 81-90 (1987)；概説については、Ferres, H., Drugs of Today, 19: 499 (1983)を参照されたい）。最近になって、Cathy, M. S., et al. (Abstract from AAPS Western Regional Meeting, April, 1997)は、（9-[(R)-2-ホスホノメトキシ]プロピル]アデニン（PMPA）上のこれらのアルキルオキシカルボニルオキシメチルエステルプロドラッグが、イヌにおいて30%まで生物的に利用できることを示した。

【化1】



式A1



式A2

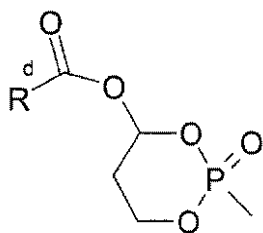
式中、 R^a および R^c は、独立してH、アルキル、アリアル、アルキルアリアル、および脂環であり；（WO90/08155；WO90/10636を参照されたい） R^b は、例えば、-OH、-CH₃、-H、-O-CH₃またはモノエステルプロドラッグ部分から選択される。

【0022】

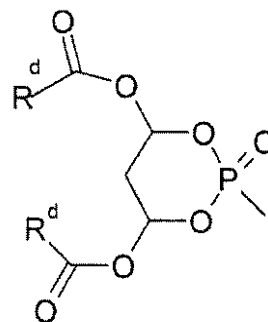
式Bにおいて示されているように環式アルキル環が形成される他のアシルオキシアルキルエステルが可能である。これらのエステルは、エステル分解に始まる仮定された一連の反応およびそれに続く一連の脱離反応によって、細胞内にリン含有ヌクレオチドを生じさせることが示された（例えば、Freed et al., Biochem. Pharm., 38: 3193-3198 (1989)）。

)。

【化 2】



式 B1



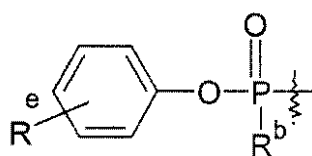
式 B2

式中、 R^d は、 $-H$ 、アルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルアミノ、アリールアミノ、またはシクロアルキルである。

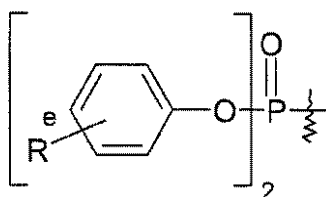
【0023】

アリールエステルはまた、ホスホネートプロドラッグ（例えば、DeLambert et al., J. Med. Chem. 37(7): 498-511 (1994); Serafinowska et al., J. Med. Chem. 38(8): 1372-9 (1995)）として使用されてきた。フェニル、ならびに一置換および多置換されているフェニルプロエステルは、動物およびヒトにおいて行われた研究において親ホスホン酸を生じさせた（式 C）。 R^e が、ホスフェートに対してオルトであるカルボキシルエステルである他のアプローチが記載されてきた（Khamnei et al., J. Med. Chem. 39: 4109-15 (1996)）。

【化 3】



式 C1



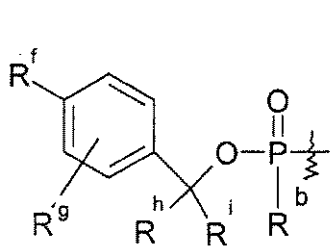
式 C2

式中、 R^e は、 $-H$ 、アルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシ、アシルオキシ、ハロゲン、アミノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、またはヘテロシクロアルキルであり、 R^b は、例えば、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-H$ 、 $-O-CH_3$ またはモノエステルプロドラッグ部分から選択される。

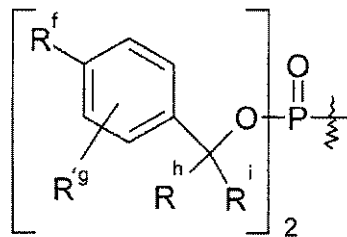
【0024】

ベンジルエステルはまた、親ホスホン酸を生じさせることが報告されてきた。場合によっては、パラ位において置換基を使用することは加水分解を加速する場合がある。4 - アシルオキシまたは 4 - アルキルオキシ基を有するベンジル類似体 [式 D、 $X = -H$ 、 OR または $O(CO)R$ または $O(CO)OR$] は、酵素、例えば、オキシダーゼ、エステラーゼなどの作用によってより容易に 4 - ヒドロキシ化合物を生じさせることができる。このクラスのプロドラッグの例は、Mitchell et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); WO 91 / 19721 において記載されている。

【化 4】



式 D1



式 D2

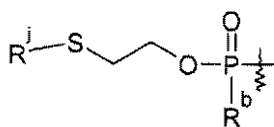
そこに記載されているように、式中、 R^f および R^g は、独立して - H、アルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシ、アシルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、パーハロアルキル、ハロ、またはアルキルオキシカルボニルであり； R^b は、例えば、- OH、- CH₃、- H、- O - CH₃またはモノエステルプロドラッグ部分から選択される。

R^h および R^i は、独立して - H、アルキル、アリール、アルキルアリール、ハロゲン、または環式アルキルである。

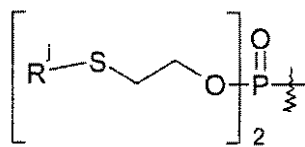
【0025】

チオ含有ホスホン酸プロエステルはまた、薬物の肝細胞へのデリバリーにおいて有用であり得る。これらのプロエステルは、式 E において示されているように保護されたチオエチル部分を含有する。ホスホネートの酸素の 1 つまたは複数は、エステル化することができる。エステル分解をもたらす機序は遊離チオラートの生成を必要とするため、種々のチオール保護基が可能である。例えば、ジスルフィドは、レダクターゼが媒介する工程によって還元される (Puech et al., Antiviral Res. 22: 155-174 (1993))。チオエステルはまた、エステラーゼが媒介する加水分解後に遊離チオラートを生じさせる (Benzaria, et al., J. Med. Chem., 39(25): 4958-65 (1996))。環状類似体もまた可能であり、単離したラット肝細胞においてホスホネートを遊離することが示された。下記で示す環状ジスルフィドは、以前記載されておらず、新規である。

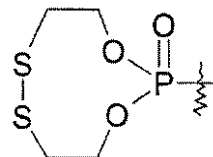
【化 5】



式 E1



式 E1



式 E3

式中、 R^j は、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはアルキルチオであり、 R^b は、例えば、- OH、- CH₃、- H、- O - CH₃またはモノエステルプロドラッグ部分から選択される。

【0026】

適切なプロドラッグの他の例には、Billler および Magnin (US 5,157,027) ; Serafinowska et al., J. Med. Chem., 38(8): 1372-9 (1995) ; Starrett et al., J. Med. Chem., 37: 1857 (1994) ; Martin et al. J. Pharm. Sci. 76: 180 (1987) ; Alexander et al., Collect. Czech. Chem. Commun, 59: 1853 (1994) ; および EP 0632048 A1 によって例示されているプロエステルクラスが挙げられる。記載されている構造のクラスのいくつかは、下記など 位において結合している縮合ラクトン (式 E4 および E5) 、ならびにメチレンを介してリン酸素に結合している所望により置換されている 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン (式 E6) を含めて所望により置換されており

10

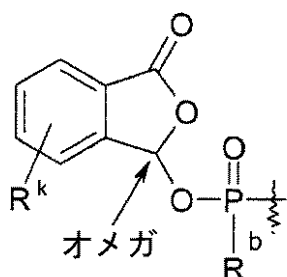
20

30

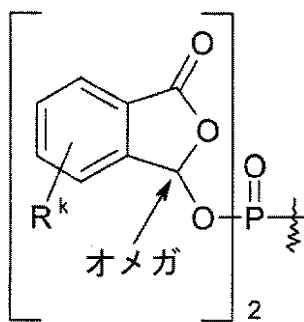
40

50

【化 6】

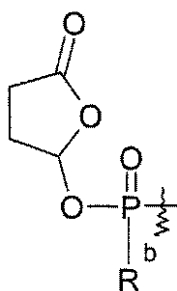


式 E4a

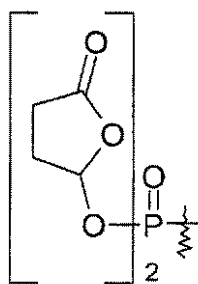


式 E4b

10

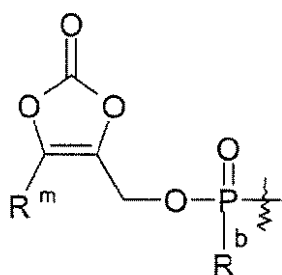


式 E5a

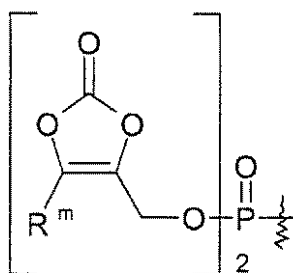


式 E5b

20



式 E6a



式 E6b

30

式中、 R^m は、 $-H$ 、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり； R^b は、例えば、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-H$ 、 $-O-CH_3$ またはモノエステルプロドラッグ部分から選択され、 R^k は、 $-H$ 、アルキル、アリール、アルキルアリール、シアノ、アルコキシ、アシルオキシ、ハロゲン、アミノ、ヘテロシクロアルキル、またはアルコキシカルボニルである。

40

式 E 6 のプロドラッグは、「環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されているヘテロシクロアルキル」の例である。

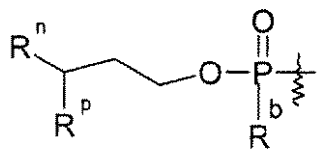
【 0 0 2 7 】

プロピルホスホン酸プロエステルはまた、薬物を肝細胞にデリバリーするために使用することができる。これらのプロエステルは、式 F 2 において示されているようにプロピル基の 3 位においてヒドロキシルおよびヒドロキシル基誘導体を含有し得る。 R^n および R^p 基は、式 F 2 において示されているように環式環系を形成することができる。ホスホネート

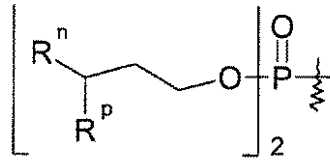
50

の酸素の1つまたは複数はエステル化することができる。

【化7】

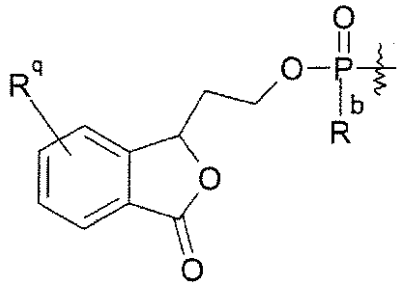


式 F1a

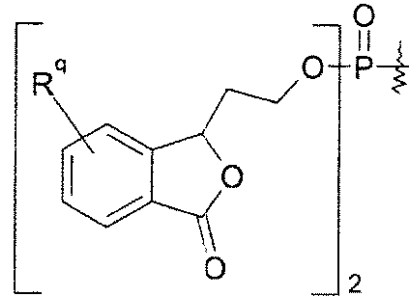


式 F1b

10



式 F2a



式 F2b

20

式中、 R^n は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^p は、アルキルカルボニルオキシ、またはアルキルオキシカルボニルオキシであり；

R^b は、例えば、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-H$ 、 $-O-CH_3$ またはモノエステルプロドラッグ部分から選択され；

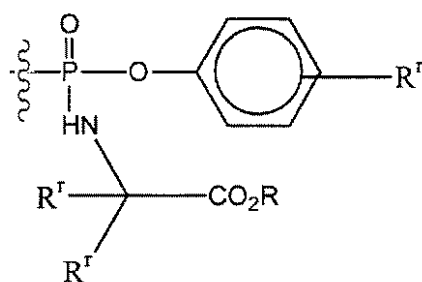
R^q は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、ハロゲン、水素、ヒドロキシ、アシルオキシ、またはアミノである。

【0028】

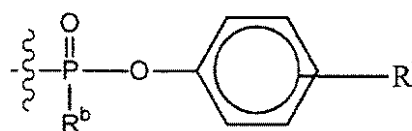
30

ホスホロアミデート誘導体は、式GおよびH (R' は、下記に記載されているように、例えば低級アルキル、低級アリール、低級アララルキルである)において示されているようにホスフェートプロドラッグとして研究されてきた(例えば、McGuigan et al., J. Med. Chem., 42: 393 (1999)およびそこに引用されている参考文献)。

【化 8】

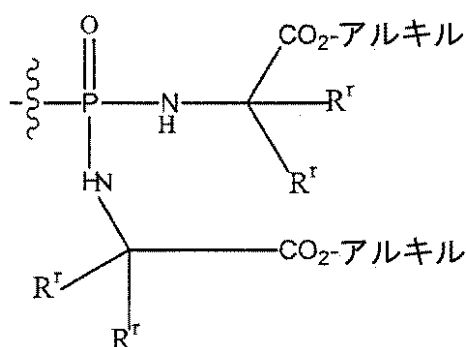


式 G1

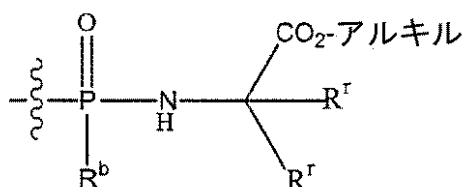


式 G2

10



式 H1



式 H2

20

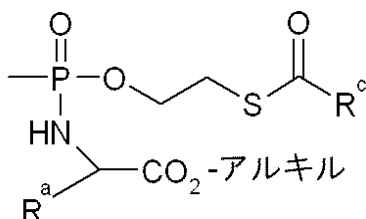
【0029】

環状ホスホロアミデートはまた、非環状ホスホロアミデートと比較して、それらの推測されるより高い安定性のためにホスホネートプロドラッグとして研究されてきた（例えば、Starrett et al., J. Med. Chem., 37: 1857 (1994)）。

他のタイプのホスホロアミデートプロドラッグは、式 J（ R^c は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルアミノ、またはアリールアミノであり、 R^a は、-H、アルキル、アリール、アルキルアリール、またはヘテロシクロアルキルである）において示されているように、S-アシル-2-チオエチルエステルとホスホロアミデートとの組合せとして報告された（Egdon et al., Nucleosides & Nucleotides, 18, 981 (1999)）。

30

【化 9】



式 J

40

McGuigan, et al., Bioorg Med. Chem. Lett., 3: 1207-1210 (1993)によって開示されているような置換エチル、例えば、ビス(トリクロロエチル)エステル、ならびにMeier, C. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7: 99-104 (1997)によって報告されているフェニルおよびベンジル混合ヌクレオチドエステルなどの、文献の報告に基づいて他のプロドラッグが可能である。

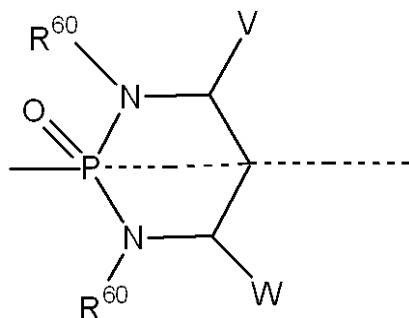
【0030】

式 L の構造は、両方の R^{60} が同一であり、 $V = W$ 、および V および W （本明細書におい

50

て定義する)が両方とも上向きであるか、または両方とも下向きである場合、リン - 酸素二重結合を通る対称面を有する。両方の - N R⁶⁰が - O - で置き換えられている構造についても同じである。

【化 1 0】

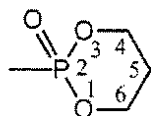


式 L

【 0 0 3 1】

「1, 3 - プロパンジオールの環状ホスホン酸エステル」、「1, 3 - プロパンジオールの環状ホスホン酸ジエステル」、「2 オキソ 2⁵ [1, 3, 2] ジオキサホスホナン」、「2 オキソ [1, 3, 2] ジオキサホスホナン」、「ジオキサホスホナン」という用語は、下記を意味する。

【化 1 1】

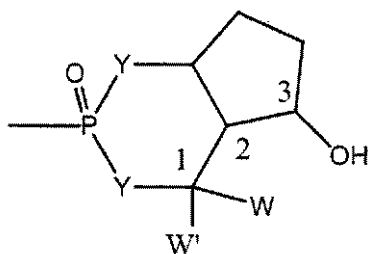


式 M

【 0 0 3 2】

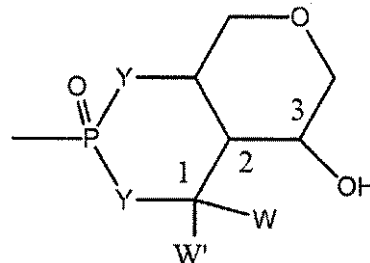
「V および Z は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、リンに結合している両方の Y 基から 3 個目の原子である炭素原子に結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、またはアリールオキシカルボニルオキシで置換されている 1 個のヘテロ原子を所望により含有する 5 ~ 7 個の原子を含有する環式基を形成する」という句には、下記が含まれる。

【化 1 2】



式 N1

および



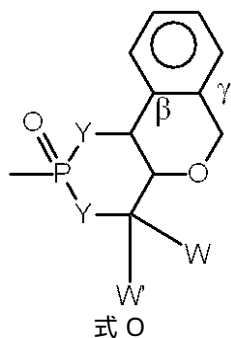
式 N2

上(左)記で示す構造は、5員環式基を形成するさらなる 3 個の炭素原子を有する。このような環式基は、酸化される一覧表示された置換を有さなければならない。

【 0 0 3 3】

「V および Z は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、リンに結合している G に対して および 位において結合しているアリール基に縮合している 1 個のヘテロ原子を所望により含有する環式基を形成する」という句には、下記が含まれる。

【化 1 3】

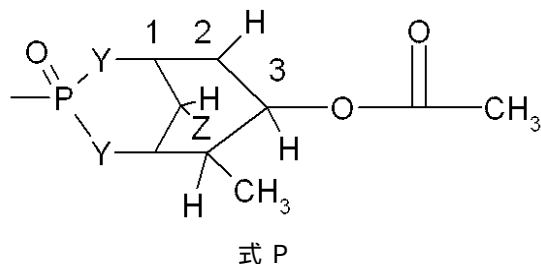


10

【 0 0 3 4】

「VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子を含有し、リンに結合しているYから3個目の原子である前記さらなる炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、およびアリールオシカルボニルオキシからなる群から選択される1個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成する」という句には、下記が含まれる。

【化 1 4】



20

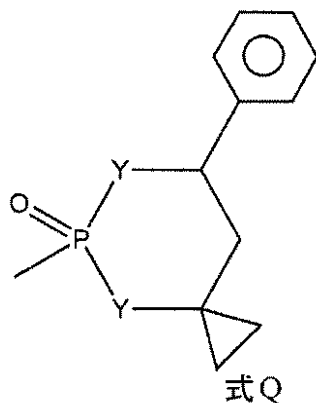
上記の構造は、新規な6員環上のYから3個目の炭素原子であるアシルオキシ置換基、および所望による置換基 - CH_3 を有する。下記の位置の各々に少なくとも1個の水素がなければならない：Zに結合している炭素；「3」と標示された炭素に対しての両方の炭素；および上記の「 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 」に結合している炭素。

【 0 0 3 5】

30

「WおよびW'は一緒になってさらなる2～5個の原子を介して結合して、0～2個のヘテロ原子を所望により含有する環式基を形成し、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない」という句には、下記が含まれる。

【化 1 5】



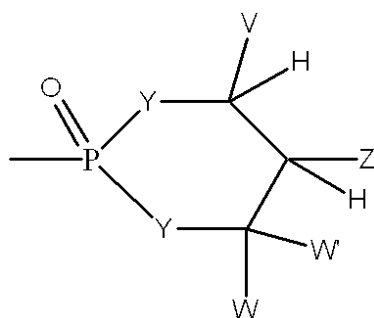
40

上記の構造は、WおよびW'についてV = アリール、およびスピロ - 縮合シクロプロピル基を有する。

【 0 0 3 6】

50

「環状ホスホネート（ホスホンアミデート）」という用語は、
【化 16】



10

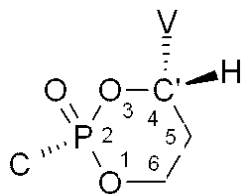
式 R

（式中、Y は、独立して - O - または - N R⁶⁰ - である）を意味する。V に結合している炭素は、C - H 結合を有さなければならない。Z に結合している炭素はまた、C - H 結合を有さなければならない。

【0037】

本発明の化合物の環状 1, 3 - プロパニルホスホネートプロドラッグについて、「cis」立体化学という用語は、V 基と 6 員環上のリン原子に結合している炭素との空間的関係を意味する。下記の式は、cis 立体化学を示す。

【化 17】



20

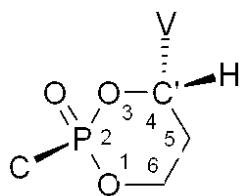
式 S

【0038】

同じ部分についての「trans」立体化学という用語は、V 基と 6 員環上のリン原子に結合している炭素との空間的関係を意味する。下記の式は、trans - 立体化学を示す。

30

【化 18】



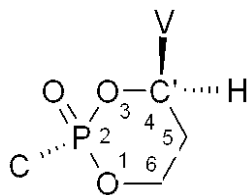
式 T

【0039】

下記の式は、同じ部分の他の trans - 立体化学を示す。

40

【化 19】



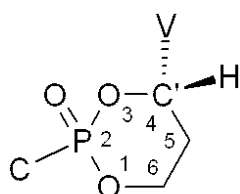
式 U

同上の「S - 配置」、「S - 異性体」および「S - プロドラッグ」という用語は、炭素

50

C' の絶対配置 S を意味する。下記の式は、S - 立体化学を示す。

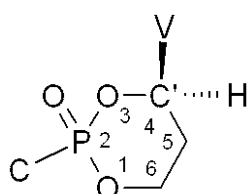
【化 2 0】



式 W

同上の「R - 配置」、「R - 異性体」および「R - プロドラッグ」という用語は、炭素 C' の絶対配置 R を意味する。下記の式は、R - 立体化学を示す。

【化 2 1】



式 Y

【0040】

「パーセント鏡像体過剰率 (% e e)」という用語は、光学純度を意味する。それは、下記の式：

【数 2】

$$\frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S$$

(式中、[R] は、R 異性体の量であり、[S] は、S 異性体の量である) を使用して得られる。この式は、R が優位な異性体である場合、% e e を提供する。

【0041】

「エナンチオ濃縮された」または「鏡像異性的に濃縮された」という用語は、他よりも多くの 1 種のエナンチオマーで構成されるキラル化合物の試料を意味する。試料が鏡像異性的に濃縮されている程度は、鏡像異性体比または鏡像異性体過剰率によって定量化される。

【0042】

化合物およびその使用：

酵素グルコキナーゼは、血糖値の調節において重要な役割を果たしている。それは、限定された数の細胞型、最も顕著には膵細胞および肝実質細胞において発現している。グルコキナーゼは、細胞におけるグルコース取込み、代謝(解糖)、およびグルコース貯蔵(グリコーゲン生成)の律速段階を触媒する。膵細胞において、グルコース取込みおよび代謝は、インスリン分泌を引き起こす。グルコキナーゼは、膵細胞によるインスリン分泌速度、および周囲グルコース濃度に対する肝細胞によるグルコース代謝速度に一致するため、「グルコースセンサー」と称されることが多い。

【0043】

膵臓および肝臓においてグルコキナーゼを同時に活性化する薬剤についての最近の臨床データによって、治療を受ける患者において低血糖症の望ましくない副作用が高率であることが明らかになった。この潜在的に致命的な状態の発症は、インスリン分泌の強力な刺激のためである。本発明の化合物は、肝臓において発現しているグルコキナーゼを選択的に標的にし、それによって膵臓におけるグルコキナーゼの活性化を防止することによって、血糖を安全に下げるように設計された。本発明の化合物による糖尿病のげっ歯類の処理

10

20

30

40

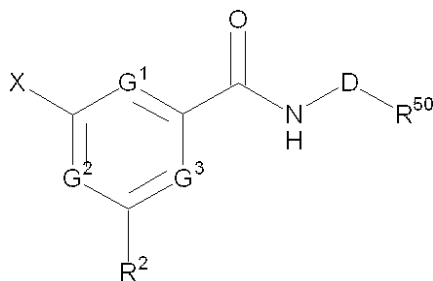
50

は、インスリン分泌の増加を伴わずに有意な血糖減少をもたらした。重要なことに、これらの薬剤による処置は、低血糖症をもたらさなかった。膵臓および肝臓両方のグルコキナーゼの活性化剤による平行研究において、処置は、インスリン分泌および正常水準未満の血糖の減少、すなわち、低血糖症と関連した。インスリン分泌の長期間の刺激は、スルホニル尿素薬物クラスで観察されたように、膵臓不全および糖尿病状態の悪化をもたらすことが知られている。本発明の化合物はまた、肝臓を選択的に標的にすることによって、インスリン分泌、低血糖症、および膵臓の消耗を回避するグルコース低下の安全な機序を実現する。

【 0 0 4 4 】

したがって、本発明の一態様は、一般式 (I) の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩、共結晶およびプロドラッグを提供し、

【 化 2 2 】



(I)

式中、

X は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；

R² は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオおよびアリールアルキルチオからなる群から選択され；

D は、ヘテロアリーレンおよびアリーレンから選択され、各々は所望により置換されており；

G¹、G²およびG³は、C R⁴またはNであり；

R⁴は、H、ハロゲンまたはアルキルであり；

R⁵⁰は、- R⁶¹ - R⁶²であり、R⁶²は、- P (O) (Y² R⁵¹) R¹、または - P (O) (Y R⁵¹) Y¹ R⁵¹から選択され；

R⁶¹は、不存在、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリーレン - アルキレン、アルキレン - アリーレン、ヘテロアリーレン - アルキレン、アルキレン - ヘテロアリーレン、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン - Q - アルキレン、- C O N R⁵² - アルキレン、- C O O - アルキレン、- S O₂ N R⁵² - アルキレン、アリーレン - Q - アルキレン、アルキレン - Q - アリーレン、ヘテロアリーレン - Q - アルキレン、アルキレン - Q - ヘテロアリーレンから選択され、すべては所望により置換されており；

Q は、O、S、S O、S O₂、N R⁵³から選択されるが；

ただし、D がヘテロアリーレンである場合、R⁵⁰は、- (C H₂) n' - Z' - (C H₂) m' - P O (O R₆₃) (O R₆₄)、または - (C C H₂) n' - Z' - (C H₂) m' - P O (O R₆₃) R₆₅、または - (C H₂) n' - Z' - (C H₂) m' - O - P O (O R₆₃) R₆₅、または - (C H₂) n' - Z' - (C H₂) m' - O - P O (R₆₅) R₆₆、または - (C H₂) n' - Z' - (C H₂) m' - P O - (R₆₅) R₆₆ではなく；

R₆₃およびR₆₄は、同一または異なり、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、またはR₆₃およびR₆₄は、環に閉環することができ；

R₆₅およびR₆₆は、同一または異なり、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され；または R_{65} および R_{66} は、環に閉環することができ、または R_{63} および R_{65} は、環に閉環することができ；

Z' は、結合、アルキレン、アルケニレン、O、S、または SO_2 からなる群から選択され；

m' は、0、1または2であるが、ただし、 Z がO、Sまたは SO_2 である場合、 n' は、1または2であり；

n' は、0、1、または2であり；

R^1 は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、所望により置換されている $-(CR^{52})_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(CR^{52})_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{52})_k S(=O)R^{53}$ 、 $-(CR^{52})_k S(=O)_2R^{53}$ からなる群から選択され；

Y 、 Y^1 および Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

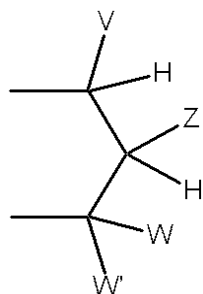
Y^2 が $-O-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、カーボネートまたはチオカーボネートを含有する環状部分を有する所望により置換されている $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-アルキルアリール$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ および $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ からなる群から独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-シクロアルキレン-COOR^{53}$ からなる群から独立して選択され；あるいは

Y が $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2- ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-アルキルアリール$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ 、および $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ から独立して選択され、かつ $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-シクロアルキレン-COOR^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも1つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y^1 が $-O-$ および $-NR^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって $-アルキル-S-S-アルキル-$ を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化 2 3】



であり、
式中、

10

V、W、およびW'は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている1-アルケニル、および所望により置換されている1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

Zは、 $-\text{CHR}^{52}\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{53}$ 、 $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$ 、 $-\text{CHR}^{52}\text{OCO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{CHR}^{52}\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ アリール、 $-\text{CH}(\text{アリール})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^{52}_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}=\text{CR}^{52})\text{OH}$ 、 $-\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}_2$ 、 $-\text{OCOR}^{53}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{SCOR}^{53}$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{52}$ または $-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^{52}$ であり；あるいは

20

WおよびW'は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W'およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリーロキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

30

VおよびW'は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW'は一緒になってさらなる2～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；

R^{52} は、 R^{53} または $-\text{H}$ であり；

40

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R^{54} は、 $-\text{H}$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-\text{H}$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 C_{1-6} -パーフルオロアルキルまたは $\text{NH}(\text{CR}^{55}\text{R}^{55})_f\text{CH}_3$ であり；

rは、整数2または3であり；

fは、整数0、1または2であり；

V、Z、W、W'はすべてが $-\text{H}$ ではなく、Zが $-\text{R}^{52}$ である場合、V、W、およびW'の少なくとも1つは、 $-\text{H}$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルでは

50

ない。

【 0 0 4 5 】

一実施形態には、式 I の化合物が含まれ、

X は、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R^2 は、 $-E^1-E^2-E^3$ であり、

E^1 は、結合、O または S であり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^1 および E^2 の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

E^3 は、所望により置換されている $-C_{1-4}$ -アルキル、所望により置換されている $-C_{3-8}$ -シクロアルキル；またはアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ もしくは $-OR^5$ からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されているアリールであり、または R^2 は、 $-C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、およびフェニルオキシからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{3-6}$ -シクロアルキル、または $-OC_{1-4}$ -アルキルからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されており；

R^5 は、アルキルまたはシクロアルキルであり；

D は、ヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子は D に隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリーレンは O、S または N から独立して選択されるさらなる 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；

G^1 は、CH であり；

G^2 は、CH または N であり；

G^3 は、CH であり；

R^{50} は、 $-R^{61}-R^{62}$ であり、 R^{62} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 、または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ から選択される。

【 0 0 4 6 】

一実施形態には、式 I の化合物が含まれ、D は、ハロゲンおよび所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されているヘテロアリーレンである。

一実施形態には、式 I の化合物が含まれ、D は、窒素を環原子として有するヘテロアリーレンであり、前記窒素環原子は環状炭素原子に結合しており、前記環状炭素原子は D に隣接するアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリーレンは O、S または N から独立して選択されるさらなる 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

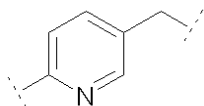
一実施形態には、式 I の化合物が含まれ、

X は、イソプロピルオキシまたはベンジルオキシであり；

R^2 は、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、2-メチルプロピルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、2-フルオロフェニルメチルオキシ、4-メチルスルホニルフェニルオキシ、4-エチルスルホニルフェニルオキシおよび 4-イソプロピルスルホニルフェニルオキシからなる群から選択され；

D は、ピリジン-ジイルまたは

【 化 2 4 】



であり、

G^1 は、CHであり；

G^2 は、CHであり；

G^3 は、CHであり；

R^{50} は、 $-R^{61}-R^{62}$ であり、 R^{62} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 、または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ から選択される。

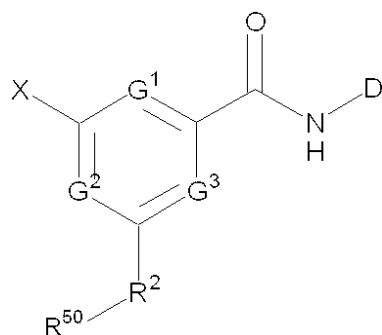
【0047】

一実施形態には、式Iの化合物が含まれ、Dは、ピリジン-ジイル、チアゾール-ジイル、チアジアゾール-ジイル、ピラゾール-ジイル、ピラジン-ジイル、ピリダジン-ジイルおよびピリミジン-ジイルからなる群から選択されるヘテロアリーレンであり、各々は、ハロゲンおよび所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されており；前記ヘテロアリーレンがピリジン-ジイル、ピラゾール-ジイル、ピリダズ-ジイル(pyridaze-diyl)またはピリミジン-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの5位における環原子は、 R^{50} に結合しており、前記ヘテロアリーレンがチアゾール-ジイルまたはチアジアゾール-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの4位における環原子は、 R^{50} に結合している。

【0048】

本発明の他の態様は、一般式IIの化合物、ならびにその医薬的に許容される塩およびプロドラッグを提供し、

【化25】



(II)

式中、

Xは、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され、

G^2 は、 CR^4 またはNであり、あるいは

G^2 およびXは一緒になって結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、前記環式基の0～2個の環原子はヘテロ原子であり、前記環式基の残りの環原子は、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールで所望により置換されている炭素原子であり；

R^2 は、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルキレン、シクロアルキレン、アリールアルキレン、アルキルアリーレン、アリーレン-O-、ヘテロアリーレン-O-、アルキレン-O-、シクロアルキレン-O-、アリールアルキレン-O-、アルキルアリーレン-O-、アリーレン-S-、アリーレン-SO₂-、ヘテロアリーレン-S-、ヘテロアリーレン-SO₂-、アルキレン-S-、アルキレン-SO₂-、シクロアルキレン-S-、シクロアルキレン-SO₂-、アリールアルキレン-S-、アリールアルキレン-SO₂-、アルキルアリーレン-S-からなる群から選択され；

G^1 は、 CR^4 またはNであり；

G^3 は、 CR^4 またはNであり；

R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

Dは、ヘテロアリールおよびアリールからなる群から選択され；

R^{50} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ であり；

R^1 は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、所望により置換されている $-(CR^{52})_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(CR^{52})_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$ 、 $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$ からなる群から選択され；

Y 、 Y^1 および Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

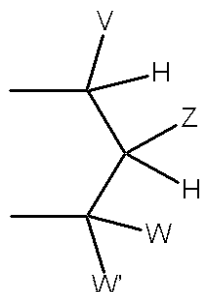
Y^2 が $-O-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている-アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ 、および $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ から独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および-シクロアルキレン- $COOR^{53}$ から独立して選択され；あるいは

Y が $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2- ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている-アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ 、および $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ から独立して選択され、かつ $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および-シクロアルキレン- $COOR^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも1つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y^1 が $-O-$ および $-NR^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって-アルキル-S-S-アルキル-を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化26】



であり、

式中、

V 、 W 、および W' は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている1-アルケニル、および所望により置換されている1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

Z は、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-O$

10

20

30

40

50

R^{52} 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH$ (アリール)OH、 $-CH$ ($CH=CR^{52}_2$)OH、 $-CH$ ($C-CR^{52}$)OH、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCOR^{52}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-CH_2NH$ アリール、 $-(CH_2)_r-OR^{52}$ または $-(CH_2)_r-SR^{52}$ であり；あるいは

WおよびW'は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W'およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

10

VおよびW'は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW'は一緒になってさらなる2～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；

20

R^{52} は、 R^{53} または $-H$ であり；

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R^{54} は、 $-H$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-H$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 C_{1-6} -パーフルオロアルキルまたは $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$ であり；

rは、整数2または3であり；

30

fは、整数0、1または2であり；

V、Z、W、W'はすべてが $-H$ ではなく、Zが $-R^{52}$ である場合、V、W、およびW'の少なくとも1つは、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではない。

【0049】

一実施形態には、式IIの化合物が含まれ、

Xは、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；

R^2 は、 $-E^1-E^2-E^3-E^4-(E^4は、R^{50}と結合している)$ であり；

40

E^1 は、結合、OまたはSであり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^3 は、所望により置換されている C_{1-4} -アルキレン、所望により置換されている C_{3-8} -シクロアルキルアルキレン；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NR^{52}_2 、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ または $-OR^5$ から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されているアリーレンまたはヘテロアリーレンであり； E^1 および E^2 の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

R^5 は、所望により置換されているアルキルまたはシクロアルキルであり；

E^4 は、結合またはアルキレンであり；

50

G^1 は、CHであり；

G^2 は、CHであり；

G^3 は、CHであり；

Dは環原子として窒素有するヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子はDに隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリールはO、SまたはNから独立して選択されるさらなる0～3個のヘテロ原子を有し；

R^{50} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ である。

【0050】

一実施形態には、式IIの化合物が含まれ、

Xは、イソプロピルオキシ、ベンジルオキシ、1,3-ジフルオロプロパ-2-イルオキシ、シクロペンチルオキシ、フェニルオキシ、3,5-ジメチルイソオキサゾール-2-イル、フェニルおよび2-メチルプロピルからなる群から選択され；

R^2 は、フェニレン-O-、メチレン-フェニレン-O-、フェニレン-メチレン-O-、フラン-2-イル-5-メチレン、チオフェン-2-イル-5-メチレン、ピリジン-ジイル-O-、ピリミジン-ジイル-O-、ピリダジン-ジイル-O-およびピラジン-ジイル-O-からなる群から選択され、各々は、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ または $-OR^5$ から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されており、 R^{50} は、炭素原子によって R^2 に結合しており、

G^1 は、CHであり；

G^2 は、CHであり；

G^3 は、CHであり；

Dは、ピリジニル、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリルおよび5,6-ジヒドロ-4H-シクロペントチアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CF_3 、所望により置換されているまたは C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されており；

R^{50} は、 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ である。

【0051】

一実施形態では、本発明の化合物（式IおよびII）は、実施例Aのヒト酵素アッセイの条件下にて100 μ Mの濃度で、50 μ gのヒトグルコキナーゼを少なくとも150%活性化することができる。他の実施形態では、本発明の化合物は、前記本発明の化合物の非存在下のグルコキナーゼと比較して、グルコキナーゼを少なくとも160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%、300%、310%、320%、330%、340%、350%、360%、370%、380%、390%、400%、410%、420%、430%、440%、450%、460%、470%、480%、490%、500%または少なくとも600%活性化することができる。

一実施形態では、本発明の化合物は、ラット肝細胞において5 μ M以下の EC_{50} を有する（実施例Bの条件）。

一実施形態では、本発明の化合物は、ラット肝細胞において1 μ M以下の EC_{50} を有する（実施例Bの条件）。

一実施形態では、本発明の化合物は、ラット肝細胞において500 nM以下の EC_{50} を有する（実施例Bの条件）。

【0052】

一実施形態には、本発明の化合物が含まれ、 R^{50} は、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-O-alk-SC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC$

10

20

30

40

50

(O)OR⁵³][- R¹]、 - P(O)[- N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³][- R¹]、
 - P(O)[- OCH₂CH₂SC(O)R⁵³][- R¹]、 - P(O)(OH)(YR⁵¹)、
 - P(O)(OR⁵⁶)(OR⁵⁶)、 - P(O)(OH)(- R¹)、 - P(O)[-
 OCR⁵²₂OC(O)R⁵³](OR⁵⁶)、 - P(O)[- OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³](
 OR⁵⁶)、 - P(O)[- N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³](OR⁵⁶)、P(O)(O
 H)(NH₂)、および - P(O)[- OCH(V)CH₂CH₂O -]からなる群から選
 択され；

Vは、所望により置換されているアリールまたは所望により置換されているヘテロアリ
 ールであり；

R⁵⁶は、 - C₁ ~ C₁₂アルキル、 - C₂ ~ C₁₂アルケニル、 - C₂ ~ C₁₂アルキニル、 -
 (CR⁵⁷₂)_nアリール、 - (CR⁵⁷₂)_nシクロアルキル、または - (CR⁵⁷₂)_nヘテロシ
 クロアルキルであり、各々は所望により置換されており；

各R⁵⁷は、水素、所望により置換されている - C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲン、所望によ
 り置換されている - O - C₁ ~ C₄アルキル、 - OCF₃、所望により置換されている - S
 - C₁ ~ C₄アルキル、 - NR⁵⁸R⁵⁹、所望により置換されている - C₂ ~ C₄アルケニル、
 および所望により置換されている - C₂ ~ C₄アルキニルからなる群から独立して選択され
 るが；ただし、1個のR⁵⁷がO、S、またはN原子を介してCに結合している場合、同じ
 Cに結合している他のR⁵⁷は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

R⁵⁸は、水素および所望により置換されている - C₁ ~ C₄アルキルから選択され；

R⁵⁹は、水素および所望により置換されている - C₁ ~ C₄アルキル、所望により置換さ
 れている - C(O) - C₁ ~ C₄アルキルおよび - C(O)Hからなる群から選択される。

【0053】

一実施形態には、本発明の化合物が含まれ、R⁵⁰は、

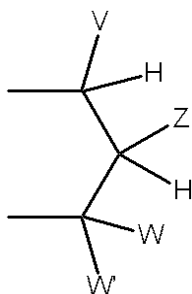
P(O)(OH)₂、 - P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル]₂、 - P(O)
 [- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル]₂、 - P(O)[- OCH(CH₃)OC
 (O)O - i - プロピル]₂、 - P(O)[- OCH₂OC(O)O - i - プロピル]₂、
 - P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂、 - P(O)[- N(H)
)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂、 - P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)
)OCH₂CH₃][3, 4 - メチレンジオキシフェニル]、 - P(O)[- N(H)C(
 CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃][3, 4 - メチレンジオキシフェニル]、 - P(O)[
 - O - CH₂CH₂S - C(O)CH₃]₂、 - P(O)(OH)(OCH₃)、 - P(O)
 (OH)(OCH₂CH₃)、 - P(O)(OH)(CH₃)、 - P(O)[- OCH(3
 - クロロフェニル)CH₂CH₂O -]、 - P(O)[- OCH(ピリド - 4 - イル)CH
 2CH₂O -]、 - P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル](OCH₃)、 - P(O)
 [- OCH₂OC(O)O - i - プロピル](OCH₃)、 - P(O)[- OCH(CH₃)OC
 (O) - t - ブチル](OCH₃)、 - P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)
 O - i - プロピル](OCH₃)、 - P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH
 2CH₃](OCH₃)、 - P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](
 CH₃)、 - P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)、 -
 P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](CH₃)、 - P(O)[-
 OCH₂OC(O) - t - ブチル](CH₃)、 - P(O)[- OCH₂OC(O)O - i
 - プロピル](CH₃)、 - P(O)[- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル](C
 H₃)、 - P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル](CH₃)、およ
 び - P(O)[- OCH₂OC(O)O - エチル]₂

からなる群から選択される。

【0054】

他の実施形態では、YおよびY¹は、 - O - および - NR⁶⁰ - から各々独立して選択さ
 れ；R⁵¹およびR⁵¹は、一緒になって基

【化 2 7】



(式中、V は、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである) である。

10

【 0 0 5 5】

さらなる実施形態では、Z は - H であり、W は - H であり、および W ' は - H である。

さらなる実施形態では、V は、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - ブロモフェニル、3 - フルオロフェニル、ピリド - 4 - イル、ピリド - 3 - イルまたは 3 , 5 - ジクロロフェニルである。

さらなる実施形態では、V 基置換基と R⁵⁰ の P 原子に結合している炭素との間の相対立体化学は *c i s* である。

さらなる実施形態では、V 基置換基と R⁵⁰ の P 原子に結合している炭素との間の相対立体化学は *t r a n s* である。

さらなる実施形態では、前記化合物は、V 基が結合している炭素において R 立体化学を有する。

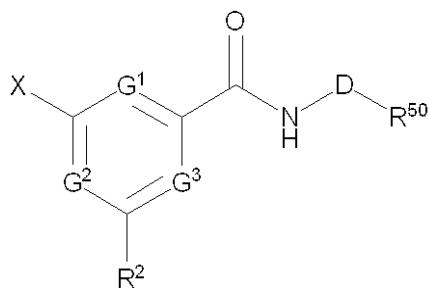
20

さらなる実施形態では、化合物は、V 基が結合している炭素において S 立体化学を有する。

【 0 0 5 6】

本発明の一態様では、下記の非限定的実施形態を提供する。例えば、一実施形態 (「実施形態 1」) は、一般式 (I) の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩、共結晶およびプロドラッグであり、

【化 2 8】



(I)

30

式中、

X は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；

40

R² は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオおよびアリールアルキルチオからなる群から選択され；

D は、ヘテロアリーレンおよびアリーレンから選択され、各々は所望により置換されており；

G¹、G²およびG³は、C R⁴またはNであり；

R⁴は、H、ハロゲンまたはアルキルであり；

R⁵⁰は、- R⁶¹ - R⁶²であり、R⁶²は、- P (O) (Y² R⁵¹) R¹、または - P (O)

50

($Y R^{51}$) $Y^1 R^{51}$ から選択され；

R^{61} は、不存在、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリーレン-アルキレン、アルキレン-アリーレン、ヘテロアリーレン-アルキレン、アルキレン-ヘテロアリーレン、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン-Q-アルキレン、- $CONR^{52}$ -アルキレン、- COO -アルキレン、- SO_2NR^{52} -アルキレン、アリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-アリーレン、ヘテロアリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-ヘテロアリーレンから選択され、すべては所望により置換されており；

Qは、O、S、 SO 、 SO_2 、 NR^{53} から選択されるが；

ただし、Dがヘテロアリーレンである場合、 R^{50} は、 $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO(OR^{63})(OR^{64})$ 、または $-(CCH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO(OR^{63})R^{65}$ 、または $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-O-PO(R^{65})R^{66}$ 、または $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO-(R^{65})R^{66}$ ではなく；

R^{63} および R^{64} は、同一または異なり、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、または R^{63} および R^{64} は、環に閉環することができ；

R^{65} および R^{66} は、同一または異なり、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され；または R^{65} および R^{66} は、環に閉環することができ、または R^{63} および R^{65} は、環に閉環することができ；

Z' は、結合、アルキレン、アルケニレン、O、S、または SO_2 からなる群から選択され；

m' は、0、1または2であるが、ただし、Zが0、Sまたは SO_2 である場合、 n' は、1または2であり；

n' は、0、1、または2であり；

R^1 は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、所望により置換されている $-(CR^{52}_2)_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(CR^{52}_2)_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{52}_2)_kS(=O)R^{53}$ 、 $-(CR^{52}_2)_kS(=O)_2R^{53}$ からなる群から選択され；

Y、 Y^1 および Y^2 は、 $-O$ -または $-NR^{60}$ -から各々独立して選択され；

Y^2 が $-O$ -であり、またはYおよび Y^1 が両方とも $-O$ -である場合、 $-O$ -に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、カーボネートまたはチオカーボネートを含有する環状部分を有する所望により置換されている $-CH_2$ -ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている-アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、-アルキル-S-C(O) R^{53} 、-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよび-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}$ -であり、またはYおよび Y^1 が両方とも $-NR^{60}$ -である場合、 $-NR^{60}$ -に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および-シクロアルキレン- $COOR^{53}$ からなる群から独立して選択され；あるいは

Yが $-O$ -であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O$ -に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2 -ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている-アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、-アルキル-S-C(O) R^{53} 、-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ、および-A

10

20

30

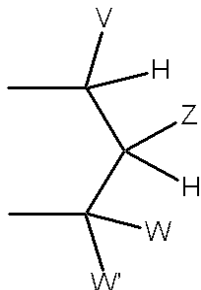
40

50

ルキル - S - S - S - アルキルヒドロキシから独立して選択され、かつ - NR⁶⁰ - に結合している R⁵¹ は、- H、- [C(R⁵²)₂]_r - COOR⁵³、- C(R⁵⁴)₂COOR⁵³、- [C(R⁵²)₂]_r - C(O)SR⁵³、および - シクロアルキレン - COOR⁵³ から独立して選択され、両方の R⁵¹ がアルキルである場合、少なくとも 1 つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y¹ が - O - および - NR⁶⁰ - から独立して選択される場合、R⁵¹ および R⁵¹ は、一緒になって - アルキル - S - S - アルキル - を含む環式基を形成し、または R⁵¹ および R⁵¹ は、一緒になって基

【化 29】



であり、

式中、

V、W、および W' は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている 1 - アルケニル、および所望により置換されている 1 - アルキニルからなる群から独立して選択され、

Z は、- CHR⁵²OH、- CHR⁵²OC(O)R⁵³、- CHR⁵²OC(S)R⁵³、- CHR⁵²OC(S)OR⁵³、- CHR⁵²OC(O)SR⁵³、- CHR⁵²OCO₂R⁵³、- OR⁵²、- SR⁵²、- CHR⁵²N₃、- CH₂アリール、- CH(アリール)OH、- CH(CH=CR⁵²)OH、- CH(CR⁵²)OH、- R⁵²、- NR⁵²₂、- OCOR⁵³、- OCO₂R⁵³、- SCOR⁵³、- SCO₂R⁵³、- NHCOR⁵²、- NHCO₂R⁵³、- CH₂NHアリール、- (CH₂)_r - OR⁵²または - (CH₂)_r - SR⁵²であり；あるいは

W および W' は上記定義の通りであり、V および Z は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、5 ~ 7 個の原子を含有する環式基を形成し、0 ~ 1 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W' および Z は上記定義の通りであり、V および W は一緒になってさらなる 3 個の炭素原子を介して結合して、6 個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合している Y から 3 個目の原子である前記炭素原子の 1 つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される 1 個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

V および W' は上記定義の通りであり、Z および W は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0 ~ 1 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；あるいは

V および Z は上記定義の通りであり、W および W' は一緒になってさらなる 2 ~ 5 個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0 ~ 2 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；

R⁵² は、R⁵³ または - H であり；

R⁵³ は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラキルであり；

R⁵⁴ は、- H またはアルキルから独立して選択され、または R⁵⁴ および R⁵⁴ は、一緒に

10

20

30

40

50

なってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、-H、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 $C_1 \sim 6$ -パーフルオロアルキルまたは $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$ であり；

r は、整数2または3であり；

f は、整数0、1または2であり；

V 、 Z 、 W 、 W' はすべてが-Hではなく、 Z が $-R^{52}$ である場合、 V 、 W 、および W' の少なくとも1つは、-H、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではない。

【0057】

さらなる実施形態（「実施形態2」）は、実施形態1の化合物であり、 X は、アルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態（「実施形態3」）は、実施形態1の化合物であり、 X は、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態（「実施形態4」）は、実施形態1の化合物であり、 R^2 は、 $-E^1-E^2-E^3$ であり、

E^1 は、結合、OまたはSであり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^1 および E^2 の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

E^3 は、所望により置換されている $-C_1 \sim 4$ -アルキル、所望により置換されている $-C_3 \sim 8$ -シクロアルキル；またはアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C_1 \sim 4$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ もしくは $-OR^5$ からなる群から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されているアリールであり；

R^5 は、アルキルまたはシクロアルキルである。

さらなる実施形態（「実施形態5」）は、実施形態1の化合物であり、 R^2 は、 $-C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、 $-C_3 \sim 6$ -シクロアルキルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、およびフェニルオキシからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 $-C_1 \sim 4$ -アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ -アルキル、 $-S(O)_2C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、または $-OC_1 \sim 4$ -アルキルからなる群から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されている。

【0058】

さらなる実施形態（「実施形態6」）は、実施形態1の化合物であり、 R^2 は、 n -プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、2-メチルプロピルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、2-フルオロフェニルメチルオキシ、4-メチルスルホニルフェニルオキシ、4-エチルスルホニルフェニルオキシおよび4-イソプロピルスルホニルフェニルオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態（「実施形態7」）は、実施形態1の化合物であり、 D は、ヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子は D に隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリーレンはO、SまたはNから独立して選択されるさらなる0~3個のヘテロ原子を有する。

さらなる実施形態（「実施形態8」）は、実施形態1の化合物であり、 D は、ハロゲンおよび所望により置換されている $C_1 \sim 4$ -アルキルから独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されているヘテロアリーレンであり；前記ヘテロアリーレンがピリジン-ジイル、ピラゾール-ジイル、ピリダズ-ジイルまたはピラミジン-ジイル(pyr amidine-diyl)である場合、前記ヘテロアリーレンの5位における環原子は、 R^{50} に結合しており、前記ヘテロアリーレンがチアゾール-ジイルまたはチアジアゾール-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの4位における環原子は、 R^{50} に結合しており、 n は、0または1である。

10

20

30

40

50

さらなる実施形態(「実施形態9」)は、実施形態1の化合物であり、 G^1 、 G^2 および G^3 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたはアルキルである。

さらなる実施形態(「実施形態10」)は、実施形態9の化合物であり、 R^4 は、Hである。

【0059】

さらなる実施形態(「実施形態11」)は、実施形態1の化合物であり、 R^{62} は、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-Oalk-SC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)(OH)(YR^{51})$ 、 $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$ 、 $-P(O)(OH)(-R^1)$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $P(O)(OH)(NH_2)$ 、および $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$ からなる群から選択され；

V は、所望により置換されているアリール、または所望により置換されているヘテロアリールであり；

R^{56} は、 $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-(CR^{57}_2)_n$ アリール、 $-(CR^{57}_2)_n$ シクロアルキル、または $-(CR^{57}_2)_n$ ヘテロシクロアルキルであり、各々は所望により置換されており；

各 R^{57} は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、所望により置換されている $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OCF_3$ 、所望により置換されている $-S-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^{58}R^{59}$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_4$ アルケニル、および所望により置換されている $-C_2 \sim C_4$ アルキニルからなる群から独立して選択されるが；ただし、1個の R^{57} がO、S、またはN原子を介してCに結合している場合、同じCに結合している他の R^{57} は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

R^{58} は、水素および所望により置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^{59} は、水素および所望により置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキル、所望により置換されている $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-C(O)H$ からなる群から選択される。

【0060】

さらなる実施形態(「実施形態12」)は、実施形態1の化合物であり、 R^{62} は、

$P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3][3,4-メチレンジオキシフェニル]$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3][3,4-メチレンジオキシフェニル]$ 、 $-P(O)[-O-CH_2CH_2S-C(O)CH_3]_2$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 、 $-P(O)(OH)(CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(3-クロロフェニル)CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH(ピリド-4-イル)CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-プロピル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-ブチル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-プロピル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-$

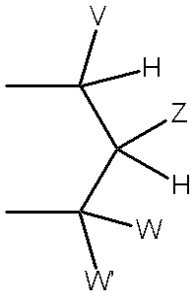
- プロピル] (CH₃)、- P(O) [- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル] (CH₃)、- P(O) [- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル] (CH₃)、および - P(O) [- OCH₂OC(O)O - エチル] ₂

からなる群から選択される。

【0061】

さらなる実施形態(「実施形態13」)は、実施形態1の化合物であり、YおよびY¹は、- O - および - NR⁶⁰ - から各々独立して選択され; R⁵¹およびR⁵¹は、一緒になって基

【化30】



10

であり、

Vは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0062】

20

さらなる実施形態(「実施形態14」)は、実施形態1の化合物であり、前記化合物は下記の置換基の組合せの1つを有し、

【0063】

【表 1】

組合せ番号	置換基番号
#1	1,2
#2	1,3
#3	1,4
#4	1,5
#5	2,3
#6	2,4
#7	2,5
#8	3,4
#9	3,5
#10	4,5
#11	1,2,3
#12	1,2,4
#13	1,2,5
#14	1,3,4
#15	1,3,5
#16	1,4,5
#17	2,3,4
#18	2,3,5
#19	2,4,5
#20	3,4,5
#21	1,2,3,4
#22	1,2,3,5
#23	1,2,4,5
#24	1,3,4,5
#25	2,3,4,5
#26	1,2,3,4,5

10

20

30

ここで、

前記組合せにおいて一覧表示されていない任意の置換基は、実施形態 1 において定義されている通りであり；

置換基 1 は X であり、

X は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；あるいは

X は、アルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選択され；あるいは

40

X は、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択され；

置換基 2 は R^2 であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオおよびアリールアルキルチオからなる群から選択され；あるいは

R^2 は、 $-E^1-E^2-E^3$ であり、

E^1 は、結合、O または S であり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^1 および E^2 の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

50

E^3 は、所望により置換されている $-C_{1\sim4}$ -アルキル、所望により置換されている $-C_{3\sim8}$ -シクロアルキル；またはハロゲン、 $-C_{1\sim4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ および $-OR^5$ からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されているアリールであり；

R^5 は、アルキルまたはシクロアルキルであり；あるいは

R^2 は、 $-C_{1\sim4}$ -アルキルオキシ、 $-C_{3\sim6}$ -シクロアルキルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、およびフェニルオキシからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 $-C_{1\sim4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{1\sim4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{3\sim6}$ -シクロアルキル、または $-OC_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されており；あるいは

10

R^2 は、 n -プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、2-メチルプロピルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、2-フルオロフェニルメチルオキシ、4-メチルスルホニルフェニルオキシ、4-エチルスルホニルフェニルオキシおよび4-イソプロピルスルホニルフェニルオキシからなる群から選択され；

置換基 3 は D であり、

D は、ヘテロアリーレンまたはアリーレンから選択され、各々は所望により置換されており；あるいは

D は、ヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子は D に隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリーレンは O、S または N から独立して選択されるさらなる 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；あるいは

20

D は、ハロゲンおよび所望により置換されている $C_{1\sim4}$ -アルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されているヘテロアリーレンであり；前記ヘテロアリーレンがピリジン-ジイル、ピラゾール-ジイル、ピリダズ-ジイルまたはピリミジン-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの 5 位における環原子は、 R^{50} に結合しており、前記ヘテロアリーレンがチアゾール-ジイルまたはチアジアゾール-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの 4 位における環原子は、 R^{50} に結合しており、 n は 0 または 1 であり；

30

置換基 4 は G^1 、 G^2 および G^3 であり、

G^1 、 G^2 および G^3 は、 CR^4 または N であり； R^4 は、H、ハロゲンまたはアルキルであり；あるいは

G^1 は CR^4 であり； G^2 は CR^4 であり； G^3 は CR^4 であり； R^4 は、H、ハロゲンまたはアルキルであり；あるいは

G^1 は、CH であり； G^2 は、CH であり； G^3 は、CH であり；

置換基 5 は R^{50} であり、

R^{50} は、 $-R^{61}-R^{62}$ であり、 R^{62} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 、または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ から選択され；

R^{61} は、不存在、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリーレン-アルキレン、アルキレン-アリーレン、ヘテロアリーレン-アルキレン、アルキレン-ヘテロアリーレン、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン-Q-アルキレン、 $-CONR^{52}$ -アルキレン、 $-COO$ -アルキレン、 $-SO_2NR^{52}$ -アルキレン、アリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-アリーレン、ヘテロアリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-ヘテロアリーレンから選択され、すべては所望により置換されており；

40

Q は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^{53} から選択され；

R^1 は、水素、所望により置換されている $-C_{1\sim6}$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、所望により置換されている $-C_{2\sim6}$ アルケニル、所望により置換されている $-C_{2\sim6}$ アルキニル、所望により置換されている $-(CR^{52})_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(CR^{52})_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{52})$

50

${}_2)_k S(=O)R^{53}$ 、 $-(CR^{52})_2)_k S(=O)_2R^{53}$ からなる群から選択され；

Y 、 Y^1 および Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

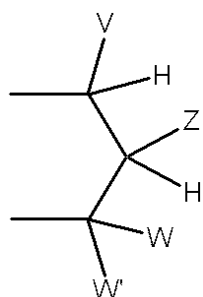
Y^2 が $-O-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、カーボネートまたはチオカーボネートを含有する環状部分を有する所望により置換されている $-CH_2-$ 、ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-アルキルアリール$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ および $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ からなる群から独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-シクロアルキレン-COOR^{53}$ からなる群から独立して選択され；あるいは

Y が $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2- 、ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-アルキルアリール$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ 、および $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ から独立して選択され、かつ $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-シクロアルキレン-COOR^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも 1 つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y^1 が $-O-$ および $-NR^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって $-アルキル-S-S-アルキル-$ を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化 3 1】



であり、

式中、

V 、 W 、および W' は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラールキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている 1-アルケニル、および所望により置換されている 1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

Z は、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH$ (アリール) OH 、 $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$ 、 $-CH(C-CR^{52})OH$ 、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCOR^{52}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、-

CH_2NH アリール、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{52}$ または $-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^{52}$ であり；あるいは

WおよびW'は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W'およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

10

VおよびW'は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならず；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW'は一緒になってさらなる2～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならず；

R^{52} は、 R^{53} または $-\text{H}$ であり；

20

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R^{54} は、 $-\text{H}$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-\text{H}$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 $\text{C}_1\sim 6$ -パーフルオロアルキルまたは $\text{NH}(\text{CR}^{55}\text{R}^{55})_f\text{CH}_3$ であり；

rは、整数2または3であり；

fは、整数0、1または2であり；

V、Z、W、W'はすべてが $-\text{H}$ ではなく、Zが $-\text{R}^{52}$ である場合、V、W、およびW'の少なくとも1つは、 $-\text{H}$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではなく；あるいは

30

R^{62} は、

$-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{O}-\text{alk}-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1]$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{YR}^{51})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{56})(\text{OR}^{56})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{R}^1)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}](\text{OR}^{56})$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}](\text{OR}^{56})$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}](\text{OR}^{56})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_2)$ 、および $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{V})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$ からなる群から選択され；

40

Vは、所望により置換されているアリール、または所望により置換されているヘテロアリールであり；

R^{56} は、 $-\text{C}_1\sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim \text{C}_{12}$ アルケニル、 $-\text{C}_2\sim \text{C}_{12}$ アルキニル、 $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ アリール、 $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ シクロアルキル、または $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ ヘテロシクロアルキルであり、各々は所望により置換されており；

各 R^{57} は、水素、所望により置換されている $-\text{C}_1\sim \text{C}_4$ アルキル、ハロゲン、所望により置換されている $-\text{O}-\text{C}_1\sim \text{C}_4$ アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、所望により置換されている $-\text{S}-\text{C}_1\sim \text{C}_4$ アルキル、 $-\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、所望により置換されている $-\text{C}_2\sim \text{C}_4$ アルケニル、

50

および所望により置換されている - C₂ ~ C₄アルキニルからなる群から独立して選択されるが；ただし、1個のR⁵⁷がO、S、またはN原子を介してCに結合している場合、同じCに結合している他のR⁵⁷は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

R⁵⁸は、水素および所望により置換されている - C₁ ~ C₄アルキルから選択され；

R⁵⁹は、水素および所望により置換されている - C₁ ~ C₄アルキル、所望により置換されている - C(O) - C₁ ~ C₄アルキルおよび - C(O)Hからなる群から選択され；あるいは

R⁶²は、

P(O)(OH)₂、- P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル]₂、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル]₂、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル]₂、- P(O)[- OCH₂OC(O)O - i - プロピル]₂、
- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂、- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃] [3 , 4 - メチレンジオキシフェニル]、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃] [3 , 4 - メチレンジオキシフェニル]、- P(O)[- O - CH₂CH₂S - C(O)CH₃]₂、- P(O)(OH)(OCH₃)、- P(O)(OH)(OCH₂CH₃)、- P(O)(OH)(CH₃)、- P(O)[- OCH(3 - クロロフェニル)CH₂CH₂O -]、- P(O)[- OCH(ピリド - 4 - イル)CH₂CH₂O -]、- P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル](OCH₃)、- P(O)[- OCH₂OC(O)O - i - プロピル](OCH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル](OCH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル](OCH₃)、- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)、- P(O)[- N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](CH₃)、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)、- P(O)[- N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](CH₃)、- P(O)[- OCH₂OC(O) - t - ブチル](CH₃)、- P(O)[- OCH₂OC(O)O - i - プロピル](CH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O) - t - ブチル](CH₃)、- P(O)[- OCH(CH₃)OC(O)O - i - プロピル](CH₃)、および - P(O)[- OCH₂OC(O)O - エチル]₂

からなる群から選択される。

【 0 0 6 4 】

さらなる実施形態（「実施形態 1 5」）は、実施形態 1 4 の化合物であり、

置換基 1 は X であり、

X は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；

置換基 2 は R²であり、

R²は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオおよびアリールアルキルチオからなる群から選択され；

置換基 3 は D であり、

D は、ヘテロアリーレンまたはアリーレンから選択され、各々は所望により置換されており；

置換基 4 は G¹、G²および G³であり、

G¹、G²および G³は、C R⁴または N であり；R⁴は、H、ハロゲンまたはアルキルであり；

置換基 5 は R⁵⁰であり、

R⁵⁰は、- R⁶¹ - R⁶²であり、R⁶²は、- P(O)(Y²R⁵¹)R¹、または - P(O)(Y R⁵¹)Y¹R⁵¹から選択され；

10

20

30

40

50

R^{61} は、不存在、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリーレン-アルキレン、アルキレン-アリーレン、ヘテロアリーレン-アルキレン、アルキレン-ヘテロアリーレン、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン-Q-アルキレン、-CONR⁵²-アルキレン、-COO-アルキレン、-SO₂NR⁵²-アルキレン、アリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-アリーレン、ヘテロアリーレン-Q-アルキレン、アルキレン-Q-ヘテロアリーレンから選択され、すべては所望により置換されており；

Qは、O、S、SO、SO₂、NR⁵³から選択され；

R^1 は、水素、所望により置換されている-C₁~C₆-アルキル、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂OH、所望により置換されている-C₂~C₆アルケニル、所望により置換されている-C₂~C₆アルキニル、所望により置換されている-(CR⁵²)_nシクロアルキル、所望により置換されている(CR⁵²)_nヘテロシクロアルキル、-(CR⁵²)_kS(=O)R⁵³、-(CR⁵²)_kS(=O)₂R⁵³からなる群から選択され；

Y、Y¹およびY²は、-O-または-NR⁶⁰-から各々独立して選択され；

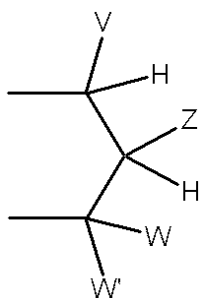
Y²が-O-であり、またはYおよびY¹が両方とも-O-である場合、-O-に結合しているR⁵¹は、-H、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、カーボネートまたはチオカーボネートを含有する環状部分を有する所望により置換されている-CH₂-ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている-アルキルアリール、-C(R⁵²)₂OC(O)NR⁵²、-NR⁵²-C(O)-R⁵³、-C(R⁵²)₂-OC(O)R⁵³、-C(R⁵²)₂-O-C(O)OR⁵³、-C(R⁵²)₂OC(O)SR⁵³、-アルキル-S-C(O)R⁵³、-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよび-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され；あるいは

Y²が-NR⁶⁰-であり、またはYおよびY¹が両方とも-NR⁶⁰-である場合、-NR⁶⁰-に結合しているR⁵¹は、-H、-[C(R⁵²)₂]_r-COOR⁵³、-C(R⁵⁴)₂COOR⁵³、-[C(R⁵²)₂]_r-C(O)SR⁵³、および-シクロアルキレン-COOR⁵³からなる群から独立して選択され；あるいは

Yが-O-であり、かつY¹がNR⁶⁰である場合、-O-に結合しているR⁵¹は、-H、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されているCH₂-ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている-アルキルアリール、-C(R⁵²)₂OC(O)NR⁵²、-NR⁵²-C(O)-R⁵³、-C(R⁵²)₂-OC(O)R⁵³、-C(R⁵²)₂-O-C(O)OR⁵³、-C(R⁵²)₂OC(O)SR⁵³、-アルキル-S-C(O)R⁵³、-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ、および-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシから独立して選択され、かつ-NR⁶⁰-に結合しているR⁵¹は、-H、-[C(R⁵²)₂]_r-COOR⁵³、-C(R⁵⁴)₂COOR⁵³、-[C(R⁵²)₂]_r-C(O)SR⁵³、および-シクロアルキレン-COOR⁵³から独立して選択され、両方のR⁵¹がアルキルである場合、少なくとも1つは高級アルキルであり；あるいは

YおよびY¹が-O-および-NR⁶⁰-から独立して選択される場合、R⁵¹およびR⁵¹は、一緒になって-アルキル-S-S-アルキル-を含む環式基を形成し、またはR⁵¹およびR⁵¹は、一緒になって基

【化32】



10

20

30

40

50

であり、
式中、

V、W、およびW'は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている1-アルケニル、および所望により置換されている1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

Zは、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH$ (アリール)OH、 $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$ 、 $-CH(CR^{52})OH$ 、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-CH_2NH$ アリール、 $-(CH_2)_r-OR^{52}$ または $-(CH_2)_r-SR^{52}$ であり；あるいは

10

WおよびW'は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W'およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

20

VおよびW'は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW'は一緒になってさらなる2～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；

30

R^{52} は、 R^{53} または $-H$ であり；

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R^{54} は、 $-H$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-H$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 C_{1-6} -パーフルオロアルキルまたは $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$ であり；

rは、整数2または3であり；

fは、整数0、1または2であり；

V、Z、W、W'はすべてが $-H$ ではなく、Zが $-R^{52}$ である場合、V、W、およびW'の少なくとも1つは、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではない。

40

【0065】

さらなる実施形態(「実施形態16」)は、実施形態14の化合物であり、

置換基1はXであり、

Xは、アルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選択され；

置換基2は R^2 であり、

R^2 は、 $-E^1-E^2-E^3$ であり、

E^1 は、結合、OまたはSであり；

50

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^1 および E^2 の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

E^3 は、所望により置換されている - C_{1-4} - アルキル、所望により置換されている - C_{3-8} - シクロアルキル；またはハロゲン、 - C_{1-4} - アルキル、 - $S(O)_2R^5$ もしくは - OR^5 からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されているアリールであり；

R^5 は、アルキルまたはシクロアルキルであり；あるいは

R^2 は、 - C_{1-4} - アルキルオキシ、 - C_{3-6} - シクロアルキルオキシ、ベンジルオキシ、2 - (2 - チエニル) エチルオキシ、2 - (3 - チエニル) エチルオキシ、およびフェニルオキシからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 - C_{1-4} - アルキル、 - $S(O)_2C_{1-4}$ - アルキル、 - $S(O)_2C_{3-6}$ - シクロアルキル、または - OC_{1-4} - アルキルからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されており；

10

置換基 3 は D であり、

D は、ヘテロアリーレン、アルキレン - ヘテロアリーレン、またはアリーレン - ヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子は D に隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリーレンは O、S または N から独立して選択されるさらなる 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；

置換基 4 は G^1 、 G^2 および G^3 であり、

G^1 は CR^4 であり； G^2 は CR^4 であり； G^3 は CR^4 であり； R^4 は、H、ハロゲンまたはアルキルであり；

20

置換基 5 は R^{62} であり、

R^{62} は、

- PO_3H_2 、- $P(O)[- OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ 、- $P(O)[- OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ 、- $P(O)[- N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ 、- $P(O)[- O - alk - SC(O)R^{53}]_2$ 、- $P(O)[- OCR^{52}_2OC(O)R^{53}] [- R^1]$ 、- $P(O)[- OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}] [- R^1]$ 、- $P(O)[- N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}] [- R^1]$ 、- $P(O)[- OCH_2CH_2SC(O)R^{53}] [- R^1]$ 、- $P(O)(OH)(YR^{51})$ 、- $P(O)(OR^{56})(OR^{56})$ 、- $P(O)(OH)(-R^1)$ 、- $P(O)[- OCR^{52}_2OC(O)R^{53}] (OR^{56})$ 、- $P(O)[- OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}] (OR^{56})$ 、- $P(O)[- N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}] (OR^{56})$ 、 $P(O)(OH)(NH_2)$ 、および - $P(O)[- OCH(V)CH_2CH_2O -]$ からなる群から選択され；

30

V は、所望により置換されているアリールまたは所望により置換されているヘテロアリーレンであり；

R^{56} は、- C_{1-12} アルキル、- C_{2-12} アルケニル、- C_{2-12} アルキニル、- $(CR^{57}_2)_n$ アリール、- $(CR^{57}_2)_n$ シクロアルキル、または - $(CR^{57}_2)_n$ ヘテロシクロアルキルであり、各々は所望により置換されており；

各 R^{57} は、水素、所望により置換されている - C_{1-4} アルキル、ハロゲン、所望により置換されている - $O - C_{1-4}$ アルキル、- OCF_3 、所望により置換されている - $S - C_{1-4}$ アルキル、- $NR^{58}R^{59}$ 、所望により置換されている - C_{2-4} アルケニル、および所望により置換されている - C_{2-4} アルキニルからなる群から独立して選択されるが；ただし、1 個の R^{57} が O、S、または N 原子を介して C に結合している場合、同じ C に結合している他の R^{57} は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

40

R^{58} は、水素および所望により置換されている - C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{59} は、水素および所望により置換されている - C_{1-4} アルキル、所望により置換されている - $C(O) - C_{1-4}$ アルキルおよび - $C(O)H$ からなる群から選択される。

【0066】

さらなる実施形態（「実施形態 17」）は、実施形態 14 の化合物であり、

置換基 1 は X であり、

50

Xは、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択され；

置換基 2 は R^2 であり、

R^2 は、 $-C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、およびフェニルオキシからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2C_{3-6}$ -シクロアルキル、または $-OC_{1-4}$ -アルキルからなる群から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されており；あるいは

置換基 3 は D であり、

D は、ハロゲンおよび所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されているヘテロアリーレンであり；前記ヘテロアリーレンがピリジン-ジイル、ピラゾール-ジイル、ピリダズ-ジイルまたはピリミジン-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの5位における環原子は、 R^{50} に結合しており、前記ヘテロアリーレンがチアゾール-ジイルまたはチアジアゾール-ジイルである場合、前記ヘテロアリーレンの4位における環原子は、 R^{50} に結合しており、nは0または1であり；

置換基 4 は G^1 、 G^2 および G^3 であり、

G^1 は、CH であり； G^2 は、CH であり； G^3 は、CH であり；

置換基 5 は R^{62} であり、

R^{62} は、

$P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3][3,4-メチレンジオキシフェニル]$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3][3,4-メチレンジオキシフェニル]$ 、 $-P(O)[-O-CH_2CH_2S-C(O)CH_3]_2$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 、 $-P(O)(OH)(CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(3-クロロフェニル)CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH(ピリド-4-イル)CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-プロピル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-ブチル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-プロピル](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-プロピル](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-ブチル](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-プロピル](CH_3)$ 、および $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-エチル]_2$

からなる群から選択される。

【0067】

さらなる実施形態(「実施形態18」)は、実施形態14、15、16または17の化合物であり、 R^2 は、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、2-メチルプロピルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、ベンジルオキシ、2-(2-チエニル)エチルオキシ、2-(3-チエニル)エチルオキシ、2-フルオロフェニルメチルオキシ、4-メチルスルホニルフェニルオキシ、4-エチルスルホニルフェニルオキシおよび4-イソプロピルスルホニルフェニルオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態(「実施形態19」)は、実施形態1~18のいずれかに記載の化合

10

20

30

40

50

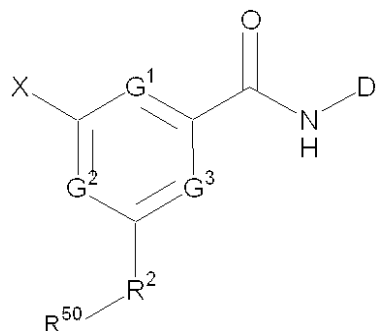
物であり、 R^{61} は、不存在、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリーレン - アルキレン、アルキレン - アリーレン、ヘテロアリーレン - アルキレン、アルキレン - ヘテロアリーレン、 $-CONR^{52}$ - アルキレン、 $-COO$ - アルキレンまたは $-SO_2NR^{52}$ - アルキレンから選択され、すべての基は所望により置換されている。

さらなる実施形態（「実施形態20」）は、実施形態1～18のいずれかに記載の化合物であり、 R^{61} は、不存在、アリーレン、ヘテロアリーレンから選択され、すべての基は所望により置換されている。

【0068】

さらなる実施形態（「実施形態21」）は、一般式（II）の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩、共結晶およびプロドラッグであり、

【化33】



(II)

式中、

Xは、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され、

G²は、CR⁴またはNであり、あるいは

G²およびXは一緒になって結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、前記環式基の0～2個の原子はヘテロ原子であり、前記環式基の残りの原子は、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールで置換されている炭素原子であり；

R²は、所望により置換されており、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルキレン、シクロアルキレン、アリールアルキレン、アルキルアリーレン、アリーレン - O -、ヘテロアリーレン - O -、アルキレン - O -、シクロアルキレン - O -、アリールアルキレン - O -、アルキルアリーレン - O -、アリーレン - S -、ヘテロアリーレン - S -、アルキレン - S -、シクロアルキレン - S -、アリールアルキレン - S -、またはアルキルアリーレン - S - から選択され、R²は、C原子によってR⁵⁰に結合しており；

G¹は、CR⁴またはNであり；

R⁴は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

G³は、CR⁴またはNであり；

R⁴は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

Dは、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択され；

R⁵⁰は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ であり；

R¹は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、所望により置換されている $-(CR^{52})_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(CR^{52})_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$ 、 $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$ からなる群から選択され；

Y、Y¹およびY²は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

Y²が $-O-$ であり、またはYおよびY¹が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合しているR⁵¹は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有

10

20

30

40

50

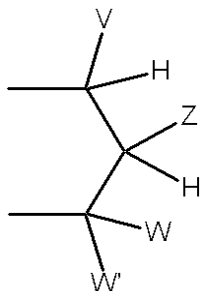
する所望により置換されている $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、および $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシから独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ から独立して選択され；あるいは

Y が $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-$ アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2- ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、および $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシから独立して選択され、かつ $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも 1 つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y^1 が $-O-$ および $-NR^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって $-$ アルキル $-S-S-$ アルキル $-$ を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化 3 4】



であり、

式中、

V 、 W 、および W' は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている 1 - アルケニル、および所望により置換されている 1 - アルキニルからなる群から独立して選択され、

Z は、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH$ (アリール) OH 、 $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$ 、 $-CH(C-CR^{52})OH$ 、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCOR^{52}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-CH_2NH$ アリール、 $-(CH_2)_r-OR^{52}$ または $-(CH_2)_r-SR^{52}$ であり；あるいは

W および W' は上記定義の通りであり、 V および Z は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、5 ~ 7 個の原子を含有する環式基を形成し、0 ~ 1 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W' および Z は上記定義の通りであり、V および W は一緒になってさらなる 3 個の炭素原子を介して結合して、6 個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合している Y から 3 個目の原子である前記炭素原子の 1 つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される 1 個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

V および W' は上記定義の通りであり、Z および W は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0 ~ 1 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならず；あるいは

V および Z は上記定義の通りであり、W および W' は一緒になってさらなる 2 ~ 5 個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0 ~ 2 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならず；

R⁵² は、R⁵³ または - H であり；

R⁵³ は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R⁵⁴ は、- H またはアルキルから独立して選択され、または R⁵⁴ および R⁵⁴ は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R⁶⁰ は、- H、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、C₁ ~ 6 - パーフルオロアルキルまたは NH (C R⁵⁵ R⁵⁵)_f CH₃ であり；

r は、整数 2 または 3 であり；

f は、整数 0、1 または 2 であり；

V、Z、W、W' はすべてが - H ではなく、Z が - R⁵² である場合、V、W、および W' の少なくとも 1 つは、- H、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではない。

【0069】

さらなる実施形態（「実施形態 22」）は、実施形態 21 の化合物であり、X は、アルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態（「実施形態 23」）は、実施形態 21 の化合物であり、X は、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態（「実施形態 24」）は、実施形態 21 の化合物であり、X は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態（「実施形態 25」）は、実施形態 21 の化合物であり、R² は、- E¹ - E² - E³ - E⁴ - (E⁴ は、R⁵⁰ と結合している) であり；

E¹ は、結合、O または S であり；

E² は、結合またはアルキレンであり；

E³ は、所望により置換されている C₁ ~ 4 - アルキレン、所望により置換されている C₃ ~ 8 - シクロアルキルアルキレン；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロゲン、CN、CF₃、NR⁵²、- C₁ ~ 4 - アルキル、- S (O)₂ R⁵ または - OR⁵ から独立して選択される 1 個または 2 個の基で所望により置換されているアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；E¹ および E² の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

R⁵ は、所望により置換されているアルキルまたはシクロアルキルであり；

E⁴ は、結合またはアルキレンである。

さらなる実施形態（「実施形態 26」）は、実施形態 21 の化合物であり、R² は、フェニレン - O - 、メチレン - フェニレン - O - 、フェニレン - メチレン - O - 、フラン -

10

20

30

40

50

2 - イル - 5 - メチレン、チオフェン - 2 - イル - 5 - メチレン、ピリジン - ジイル - O - 、ピリミジン - ジイル - O - 、ピリダジン - ジイル - O - およびピラジン - ジイル - O - からなる群から選択され、各々は、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、CN、CF₃、NR⁵₂、-C₁₋₄-アルキル、-S(O)₂R⁵または-OR⁵から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されており、R⁵⁰は、炭素原子によってR²に結合している。

【0070】

さらなる実施形態(「実施形態27」)は、実施形態21の化合物であり、R²は、メチレン-チオフェン-2,5-ジイル、フェニレン-O-またはチオフェン-2-イル-5-メチレンであり、R⁵⁰は、フェニレンまたはチオフェニル基に結合している。

10

さらなる実施形態(「実施形態28」)は、実施形態21の化合物であり、R²は、所望により置換されており、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルキレン、シクロアルキレン、アリールアルキレン、アルキルアリーレン、アリーレン-O-、ヘテロアリーレン-O-、アルキレン-O-、シクロアルキレン-O-、アリールアルキレン-O-、アルキルアリーレン-O-、アリーレン-S-、ヘテロアリーレン-S-、アルキレン-S-、シクロアルキレン-S-、アリールアルキレン-S-、またはアルキルアリーレン-S-から選択され、R⁵⁰は、炭素原子によってR²に結合している。

さらなる実施形態(「実施形態29」)は、実施形態21による化合物であり、G¹およびG²は、CR⁴またはNである。

さらなる実施形態(「実施形態30」)は、実施形態21の化合物であり、G¹およびG²は、CR⁴であり、R⁴は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルである。

20

さらなる実施形態(「実施形態31」)は、実施形態30による化合物であり、R⁴は、Hである。

さらなる実施形態(「実施形態32」)は、実施形態21の化合物であり、G³は、CR⁴またはNである。

【0071】

さらなる実施形態(「実施形態33」)は、実施形態21の化合物であり、G³は、CR⁴であり、R⁴は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルである。

さらなる実施形態(「実施形態34」)は、実施形態21の化合物であり、R⁴は、Hである。

30

さらなる実施形態(「実施形態35」)は、実施形態21の化合物であり、Dは、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択される。

さらなる実施形態(「実施形態36」)は、実施形態21の化合物であり、Dは環原子として窒素を有するヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子はDに隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリールはO、SまたはNから独立して選択されるさらなる0~3個のヘテロ原子を有する。

さらなる実施形態(「実施形態37」)は、実施形態21の化合物であり、Dは、ピリジニル、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリルおよび5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、CF₃、または所望により置換されているC₁₋₄-アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されている。

40

さらなる実施形態(「実施形態38」)は、実施形態21の化合物であり、Dは、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、および1,2,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、CF₃、または所望により置換されているC₁₋₄-アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されている。

【0072】

さらなる実施形態(「実施形態39」)は、実施形態21の化合物であり、R⁵⁰は、-

50

$P(O)(Y^2R^{51})R^1$ または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ であり；

R^1 は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、所望により置換されている $-(CR^{52}_2)_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(CR^{52}_2)_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{52}_2)_kS(=O)R^{53}$ 、 $-(CR^{52}_2)_kS(=O)_2R^{53}$ からなる群から選択され；

Y 、 Y^1 および Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

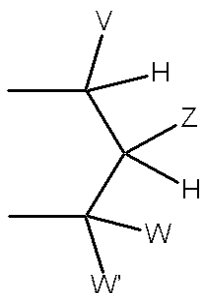
Y^2 が $-O-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、および $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシから独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ から独立して選択され；あるいは

Y が $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2- ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-$ アルキルアリール、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-C(O)R^{53}$ 、 $-$ アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、および $-$ アルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシから独立して選択され、かつ $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-$ シクロアルキレン $-COOR^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも1つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y^1 が $-O-$ および $-NR^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって $-$ アルキル $-S-S-$ アルキル $-$ を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化35】



であり、

式中、

V 、 W 、および W' は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている1-アルケニル、および所望により置換されている1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

Zは、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH$ (アリール)OH、 $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$ 、 $-CH(C-CR^{52})OH$ 、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCOR^{52}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-CH_2NH$ アリール、 $-(CH_2)_r-OR^{52}$ または $-(CH_2)_r-SR^{52}$ であり；あるいは

WおよびW'は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W'およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

VおよびW'は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならず；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW'は一緒になってさらなる2～5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならず；

R^{52} は、 R^{53} または $-H$ であり；

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R^{54} は、 $-H$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-H$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 C_{1-6} -パーフルオロアルキルまたは $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$ であり；

rは、整数2または3であり；

fは、整数0、1または2であり；

V、Z、W、W'はすべてが $-H$ ではなく、Zが $-R^{52}$ である場合、V、W、およびW'の少なくとも1つは、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではない。

【0073】

さらなる実施形態(「実施形態40」)は、実施形態21の化合物であり、 R^{50} は、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-O-alk-SC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][-R^1]$ 、 $-P(O)(OH)(YR^{51})$ 、 $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$ 、 $-P(O)(OH)(-R^1)$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $P(O)(OH)(NH_2)$ 、および $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$ からなる群から選択され；

Vは、所望により置換されているアリールまたは所望により置換されているヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^{56} は、 $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-(CR^{57}_2)_n$ アリール、 $-(CR^{57}_2)_n$ シクロアルキル、または $-(CR^{57}_2)_n$ ヘテロシクロアルキルであり、各々は所望により置換されており；

各 R^{57} は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、所望により置換されている $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OCF_3$ 、所望により置換されている $-S-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^{58}R^{59}$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_4$ アルケニル、および所望により置換されている $-C_2 \sim C_4$ アルキニルからなる群から独立して選択されるが；ただし、1個の R^{57} がO、S、またはN原子を介してCに結合している場合、同じCに結合している他の R^{57} は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

R^{58} は、水素および所望により置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^{59} は、水素および所望により置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキル、所望により置換されている $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-C(O)H$ からなる群から選択される。

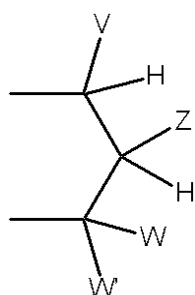
【0074】

さらなる実施形態（「実施形態41」）は、実施形態21の化合物であり、 R^{50} は、
 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t\text{-ブチル}]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t\text{-ブチル}]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i\text{-プロピル}]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i\text{-プロピル}]_2$ 、
 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3][3,4\text{-メチレンジオキシフェニル}]$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3][3,4\text{-メチレンジオキシフェニル}]$ 、 $-P(O)[-O-CH_2CH_2S-C(O)CH_3]_2$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 、 $-P(O)(OH)(CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(3\text{-クロロフェニル})CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH(\text{ピリド-4-イル})CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t\text{-ブチル}](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i\text{-プロピル}](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t\text{-ブチル}](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i\text{-プロピル}](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t\text{-ブチル}](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i\text{-プロピル}](CH_3)$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t\text{-ブチル}](CH_3)$ 、および $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i\text{-プロピル}](CH_3)$ 、
 および $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-エチル]_2$
 からなる群から選択される。

【0075】

さらなる実施形態（「実施形態42」）は、実施形態21の化合物であり、Yおよび Y^1 は、 $-O-$ および $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され； R^{51} および R^{51} は、一緒になっ

【化36】



であり、

Vは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0076】

さらなる実施形態(「実施形態43」)は、実施形態21の化合物であり、 G^2 は、 CR^4 またはNであり、あるいは G^2 およびXは一緒になって結合して、5~7個の原子を含む環式基を形成し、前記環式基の0~2個の原子はヘテロ原子であり、前記環式基の残りの原子は、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールで置換されている炭素原子である。

さらなる実施形態(「実施形態44」)は、実施形態43の化合物であり、 G^2 は CR^4 である。

さらなる実施形態(「実施形態45」)は、実施形態44の化合物であり、 R^4 は、H 10
である。

さらなる実施形態(「実施形態46」)は、実施形態43の化合物であり、 G^2 およびXは一緒になって結合して、5~7個の原子を含む環式基を形成し、前記環式基の0~2個の原子はヘテロ原子であり、前記環式基の残りの原子は、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールで置換されている炭素原子である。

さらなる実施形態(「実施形態47」)は、実施形態43の化合物であり、 G^2 は、N
である。

【0077】

さらなる実施形態(「実施形態48」)は、実施形態21の化合物であり、

Xは、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択され； 20

R^2 は、フェニレン-O-、メチレン-フェニレン-O-、フェニレン-メチレン-O-、フラン-2-イル-5-メチレン、チオフェン-2-イル-5-メチレン、ピリジン-ジイル-O-、ピリミジン-ジイル-O-、ピリダジン-ジイル-O-およびピラジン-ジイル-O-からなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 NR^{52} 、 C_{1-4} -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ または $-OR^5$ から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されており、 R^2 はC環原子によって R^{50} に結合しており；

G^1 、 G^2 および G^3 は、 CR^4 であり、 R^4 は、Hであり；

Dは、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CF_3 、または所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されており； 30

R^{50} は、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-ブチル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-プロピル]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-エチル]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(3-クロロフェニル)CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH(ピリド-4-イル)CH_2CH_2O-]$ 、または $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$ からなる群から選択され；

Vは、所望により置換されているアリールまたは所望により置換されているヘテロアリールである。 40

さらなる実施形態(「実施形態49」)は、実施形態44の化合物であり、 R^2 はフェニレン-O-である。

さらなる実施形態(「実施形態50」)は、実施形態21の化合物であり、

Xは、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択され；

R^2 は、所望により置換されているメチレン-チオフェン-2,5-ジイル、フェニレン-O-またはチオフェン-2-イル-5-メチレンであり、 R^{50} は、フェニレンまたはチオフェニルに結合しており；

G^1 、 G^2 および G^3 は、CHであり；

Dは、ハロゲン、 CF_3 、または所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されているチアゾリルであり； 50

R^{50} は、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t\text{-ブチル}]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t\text{-ブチル}]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i\text{-プロピル}]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i\text{-プロピル}]_2$ 、 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O\text{-エチル}]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$ 、 $-P(O)[-OCH(3\text{-クロロフェニル})CH_2CH_2O-]$ 、 $-P(O)[-OCH(\text{ピリド-4-イル})CH_2CH_2O-]$ 、または $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$ からなる群から選択され；

Vは、所望により置換されているアリール、または所望により置換されているヘテロアリールである。

【0078】

さらなる実施形態（「実施形態51」）は、実施形態21の化合物であり、前記化合物は下記の置換基の組合せの1つを有し、

【0079】

【表2】

組合せ	置換基番号	組合せ	置換基番号	組合せ	置換基番号
#1	1,2	#20	1,3,4	#39	1,2,4,5
#2	1,3	#21	1,3,5	#40	1,2,4,6
#3	1,4	#22	1,3,6	#41	1,2,5,6
#4	1,5	#23	1,4,5	#42	1,3,4,5
#5	1,6	#24	1,4,6	#43	1,3,4,6
#6	2,3	#25	1,5,6	#44	1,3,5,6
#7	2,4	#26	2,3,4	#45	1,4,5,6
#8	2,5	#27	2,3,5	#46	2,3,4,5
#9	2,6	#28	2,3,6	#47	2,3,4,6
#10	3,4	#29	2,4,5	#48	2,3,5,6
#11	3,5	#30	2,4,6	#49	2,4,5,6
#12	3,6	#31	2,5,6	#50	3,4,5,6
#13	4,5	#32	3,4,5	#51	1,2,3,4,5
#14	4,6	#33	3,4,6	#52	1,2,3,4,6
#15	5,6	#34	3,5,6	#53	1,2,3,5,6
#16	1,2,3	#35	4,5,6	#54	1,2,4,5,6
#17	1,2,4	#36	1,2,3,4	#55	1,3,4,5,6
#18	1,2,5	#37	1,2,3,5	#56	2,3,4,5,6
#19	1,2,6	#38	1,2,3,6	#57	1,2,3,4,5,6

ここで、

前記組合せにおいて一覧表示されていない置換基は、実施形態21において定義されている通りであり；

G^2 は、 CR^4 またはNであり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり、あるいは

G^2 およびXは一緒になって結合して、5～7個の原子を含有する環式基を形成し、前記環式基の0～2個の原子はヘテロ原子であり、前記環式基の残りの原子は、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールで置換されている炭素原子であり；

置換基1はXであり、

Xは、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；あるいは

10

20

30

40

50

Xは、アルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選択され；あるいは

Xは、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択され；

置換基2は R^2 であり、

R^2 は、所望により置換されており、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルキレン、シクロアルキレン、アリールアルキレン、アルキルアリーレン、アリーレン-O-、ヘテロアリーレン-O-、アルキレン-O-、シクロアルキレン-O-、アリールアルキレン-O-、アルキルアリーレン-O-、アリーレン-S-、ヘテロアリーレン-S-、アルキレン-S-、シクロアルキレン-S-、アリールアルキレン-S-、またはアルキルアリーレン-S-から選択され、 R^2 は、C原子によって R^{50} に結合しており；あるいは

R^2 は、 $-E^1-E^2-E^3-E^4-$ (E^4 は、 R^{50} と結合している)であり；

E^1 は、結合、OまたはSであり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^3 は、所望により置換されている C_{1-4} -アルキレン、所望により置換されている C_3-8 -シクロアルキルアルキレン；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ または $-OR^5$ から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されているアリーレンまたはヘテロアリーレンであり； E^1 および E^2 の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

R^5 は、所望により置換されているアルキルまたはシクロアルキルであり；

E^4 は、結合またはアルキレンであり；あるいは

R^2 は、フェニレン-O-、メチレン-フェニレン-O-、フェニレン-メチレン-O-、フラン-2-イル-5-メチレン、チオフェン-2-イル-5-メチレン、ピリジン-ジイル-O-、ピリミジン-ジイル-O-、ピリダジン-ジイル-O-およびピラジン-ジイル-O-からなる群から選択され、各々は、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ または $-OR^5$ から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されており、 R^{50} は、炭素原子によって R^2 に結合しており；あるいは

R^2 は、メチレン-チオフェン-2,5-ジイル、フェニレン-O-またはチオフェン-2-イル-5-メチレンであり、 R^{50} は、フェニレンまたはチオフェニル基に結合しており；

置換基3は G^1 であり、

G^1 は、Nであり；あるいは

G^1 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

置換基4は G^3 であり、

G^3 は、Nであり；あるいは

G^3 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

置換基5はDであり、

Dは、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択され；あるいは

Dは環原子として窒素を有するヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子はDに隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリールはO、SまたはNから独立して選択されるさらなる0~3個のヘテロ原子を有し；あるいは

Dは、ピリジニル、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリルおよび5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CF_3 、または所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換さ

10

20

30

40

50

れており；あるいは

Dは、チアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CF_3 、または所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されており；

置換基6は R^{50} であり、

R^{50} は、 $-\text{P}(\text{O})(\text{Y}^2\text{R}^{51})\text{R}^1$ または $-\text{P}(\text{O})(\text{YR}^{51})\text{Y}^1\text{R}^{51}$ であり；

R^1 は、水素、所望により置換されている $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、所望により置換されている $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、所望により置換されている $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、所望により置換されている $-(\text{CR}^{52})_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(\text{CR}^{52})_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{CR}^{52})_k\text{S}(=\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-(\text{CR}^{52})_k\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{53}$ からなる群から選択され；

Y、 Y^1 および Y^2 は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^{60}-$ から各々独立して選択され；

Y^2 が $-\text{O}-$ であり、またはYおよび Y^1 が両方とも $-\text{O}-$ である場合、 $-\text{O}-$ に結合している R^{51} は、 $-\text{H}$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている $-\text{CH}_2-$ ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ 、および $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ から独立して選択され；

あるいは

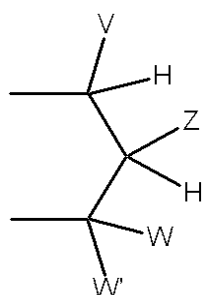
Y^2 が $-\text{NR}^{60}-$ であり、またはYおよび Y^1 が両方とも $-\text{NR}^{60}-$ である場合、 $-\text{NR}^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{52})_2\text{]}_r-\text{COOR}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{54})_2\text{COOR}^{53}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{52})_2\text{]}_r-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{53}$ 、および $-\text{シクロアルキレン}-\text{COOR}^{53}$ から独立して選択され；あるいは

Yが $-\text{O}-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-\text{O}-$ に結合している R^{51} は、 $-\text{H}$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2- ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ 、および $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ から独立して選択され、かつ $-\text{NR}^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{52})_2\text{]}_r-\text{COOR}^{53}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{54})_2\text{COOR}^{53}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{52})_2\text{]}_r-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{53}$ 、および $-\text{シクロアルキレン}-\text{COOR}^{53}$ から独立して選択され、両方の R^{51} がアルキルである場合、少なくとも1つは高級アルキルであり；

あるいは

Yおよび Y^1 が $-\text{O}-$ および $-\text{NR}^{60}-$ から独立して選択される場合、 R^{51} および R^{51} は、一緒になって $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキル}-$ を含む環式基を形成し、または R^{51} および R^{51} は、一緒になって基

【化37】



であり、

式中、

V、W、およびW'は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている1-アルケニル、および所望により置換されている1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

Zは、 $-CHR^{52}OH$ 、 $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$ 、 $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-CHR^{52}N_3$ 、 $-CH_2$ アリール、 $-CH$ (アリール)OH、 $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$ 、 $-CH(C-CR^{52})OH$ 、 $-R^{52}$ 、 $-NR^{52}_2$ 、 $-OCOR^{53}$ 、 $-OCO_2R^{53}$ 、 $-SCOR^{53}$ 、 $-SCO_2R^{53}$ 、 $-NHCOR^{52}$ 、 $-NHCO_2R^{53}$ 、 $-CH_2NH$ アリール、 $-(CH_2)_r-OR^{52}$ または $-(CH_2)_r-SR^{52}$ であり；あるいは

10

WおよびW'は上記定義の通りであり、VおよびZは一緒になってさらなる3~5個の原子を介して結合して、5~7個の原子を含有する環式基を形成し、0~1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W'およびZは上記定義の通りであり、VおよびWは一緒になってさらなる3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合しているYから3個目の原子である前記炭素原子の1つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリーロキシカルボニルオキシから選択される1個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

20

VおよびW'は上記定義の通りであり、ZおよびWは一緒になってさらなる3~5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0~1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；あるいは

VおよびZは上記定義の通りであり、WおよびW'は一緒になってさらなる2~5個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0~2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；

R^{52} は、 R^{53} または $-H$ であり；

30

R^{53} は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラルキルであり；

R^{54} は、 $-H$ またはアルキルから独立して選択され、または R^{54} および R^{54} は、一緒になってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、 $-H$ 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 C_{1-6} -パーフルオロアルキルまたは $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$ であり；

rは、整数2または3であり；

fは、整数0、1または2であり；

V、Z、W、W'はすべてが $-H$ ではなく、Zが $-R^{52}$ である場合、V、W、およびW'の少なくとも1つは、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではなく；あるいは

40

R^{50} は、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-O-alk-SC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)(OH)(YR^{51})$ 、 $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$ 、 $-P(O)(OH)(R^1)$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $P(O)(OH)(NH_2)$ 、および $-P(O)[-OCH$

50

(V) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$] からの群から選択され；

Vは、所望により置換されているアリール、または所望により置換されているヘテロアリールであり；

R^{56} は、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルケニル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルキニル、 $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ アリール、 $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ シクロアルキル、または $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ ヘテロシクロアルキルであり、各々は所望により置換されており；

各 R^{57} は、水素、所望により置換されている $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ハロゲン、所望により置換されている $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、所望により置換されている $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、所望により置換されている $-\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、および所望により置換されている $-\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニルからの群から独立して選択されるが；ただし、1個の R^{57} がO、S、またはN原子を介してCに結合している場合、同じCに結合している他の R^{57} は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

R^{58} は、水素および所望により置換されている $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルから選択され；

R^{59} は、水素および所望により置換されている $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、所望により置換されている $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ からの群から選択され；あるいは

R^{50} は、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{エチル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(3-\text{クロロフェニル})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{ピリド}-4-\text{イル})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$ 、または $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{V})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$ であり；Vは、所望により置換されているアリールまたは所望により置換されているヘテロアリールであり；あるいは

R^{50} は、

$\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3][3, 4-\text{メチレンジオキシフェニル}]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3][3, 4-\text{メチレンジオキシフェニル}]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(3-\text{クロロフェニル})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{ピリド}-4-\text{イル})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}](\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}](\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}](\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}](\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}](\text{CH}_3)$ 、および $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{エチル}]_2$

からの群から選択される。

【0080】

さらなる実施形態（「実施形態52」）は、実施形態51の化合物であり、

10

20

30

40

50

置換基 1 は X であり、

X は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールアルキルオキシからなる群から選択され；

置換基 2 は R^2 であり、

R^2 は、所望により置換されており、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルキレン、シクロアルキレン、アリールアルキレン、アルキルアリーレン、アリーレン - O - 、ヘテロアリーレン - O - 、アルキレン - O - 、シクロアルキレン - O - 、アリールアルキレン - O - 、アルキルアリーレン - O - 、アリーレン - S - 、ヘテロアリーレン - S - 、アルキレン - S - 、シクロアルキレン - S - 、アリールアルキレン - S - 、アルキルアリーレン - S - から選択され、 R^{50} は、炭素原子によって R^2 に結合しており；

10

置換基 3 は G^1 であり、

G^1 は、N であり；あるいは

G^1 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

置換基 4 は G^3 であり、

G^3 は、N であり；あるいは

G^3 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

置換基 5 は D であり、

20

D は、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択され；あるいはおよび

置換基 6 は R^{50} であり、

R^{50} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ または $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ であり；

R^1 は、水素、所望により置換されている $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、所望により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、所望により置換されている $-(CR^{52})_n$ シクロアルキル、所望により置換されている $(CR^{52})_n$ ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$ 、 $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$ からなる群から選択され；

Y、 Y^1 および Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^{60}-$ から各々独立して選択され；

30

Y^2 が $-O-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-O-$ である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-アルキルアリール$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ 、および $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ から独立して選択され；あるいは

Y^2 が $-NR^{60}-$ であり、または Y および Y^1 が両方とも $-NR^{60}-$ である場合、 $-NR^{60}-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ 、 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ 、 $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ 、および $-シクロアルキレン-COOR^{53}$ から独立して選択され；あるいは

40

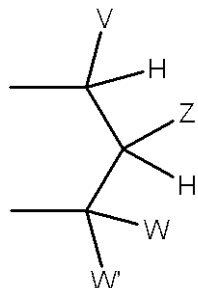
Y が $-O-$ であり、かつ Y^1 が NR^{60} である場合、 $-O-$ に結合している R^{51} は、 $-H$ 、アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロシクロアルキル、環状部分がカーボネートまたはチオカーボネートを含有する所望により置換されている CH_2- ヘテロシクロアルキル、所望により置換されている $-アルキルアリール$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ 、 $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ 、 $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ 、 $-アルキル-S-C(O)R^{53}$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ 、および $-ア$

50

ルキル - S - S - S - アルキルヒドロキシから独立して選択され、かつ - NR⁶⁰ - に結合している R⁵¹は、- H、- [C(R⁵²)₂]_r - COOR⁵³、- C(R⁵⁴)₂COOR⁵³、- [C(R⁵²)₂]_r - C(O)SR⁵³、および - シクロアルキレン - COOR⁵³から独立して選択され、両方の R⁵¹がアルキルである場合、少なくとも 1 つは高級アルキルであり；あるいは

Y および Y¹が - O - および - NR⁶⁰ - から独立して選択される場合、R⁵¹および R⁵¹は、一緒になって - アルキル - S - S - アルキル - を含む環式基を形成し、または R⁵¹および R⁵¹は、一緒になって基

【化 38】



であり、

式中、

V、W、および W' は、水素、所望により置換されているアルキル、所望により置換されているアラキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、所望により置換されている 1 - アルケニル、および所望により置換されている 1 - アルキニルからなる群から独立して選択され、

Z は、- CHR⁵²OH、- CHR⁵²OC(O)R⁵³、- CHR⁵²OC(S)R⁵³、- CHR⁵²OC(S)OR⁵³、- CHR⁵²OC(O)SR⁵³、- CHR⁵²OCO₂R⁵³、- OR⁵²、- SR⁵²、- CHR⁵²N₃、- CH₂アリール、- CH(アリール)OH、- CH(CH=CR⁵²)OH、- CH(CR⁵²)OH、- R⁵²、- NR⁵²₂、- OCOR⁵³、- OCO₂R⁵³、- SCOR⁵³、- SCO₂R⁵³、- NHCOR⁵²、- NHCO₂R⁵³、- CH₂NHアリール、- (CH₂)_r - OR⁵²または - (CH₂)_r - SR⁵²であり；あるいは

W および W は上記定義の通りであり、V および Z は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、5 ~ 7 個の原子を含有する環式基を形成し、0 ~ 1 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり；あるいは

W' および Z は上記定義の通りであり、V および W は一緒になってさらなる 3 個の炭素原子を介して結合して、6 個の炭素原子、または水素で置換されている炭素を含有し、かつリンに結合している Y から 3 個目の原子である前記炭素原子の 1 つに結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシまたはアリールオキシカルボニルオキシから選択される 1 個の置換基で置換されている所望により置換されている環式基を形成し；あるいは

V および W' は上記定義の通りであり、Z および W は一緒になってさらなる 3 ~ 5 個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0 ~ 1 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は、炭素、または水素で置換されている炭素であり、V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；あるいは

V および Z は上記定義の通りであり、W および W' は一緒になってさらなる 2 ~ 5 個の原子を介して結合して、環式基を形成し、0 ~ 2 個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素であり、V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールでなければならない；

R⁵²は、R⁵³または - H であり；

R⁵³は、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはアラキルであり；

R⁵⁴は、- H またはアルキルから独立して選択され、または R⁵⁴および R⁵⁴は、一緒に

10

20

30

40

50

なってシクロアルキレン基を形成し；

R^{60} は、- H、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アシル、 $C_1 \sim 6$ -パーフルオロアルキルまたは $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$ であり；

r は、整数2または3であり；

f は、整数0、1または2であり；

V 、 Z 、 W 、 W' はすべてが-Hではなく、 Z が $-R^{52}$ である場合、 V 、 W 、および W' の少なくとも1つは、-H、アルキル、アラルキル、またはヘテロシクロアルキルではない。

【0081】

さらなる実施形態（「実施形態53」）は、実施形態51の化合物であり、

置換基1はXであり、

Xは、アルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシおよびアリールオキシからなる群から選択され；

置換基2は R^2 であり、

R^2 は、 $-E^1-E^2-E^3-E^4-(E^4は、R^{50}と結合している)$ であり；

E^1 は、結合、OまたはSであり；

E^2 は、結合またはアルキレンであり；

E^3 は、所望により置換されている $C_1 \sim 4$ -アルキレン、所望により置換されている $C_3 \sim 8$ -シクロアルキルアルキレン；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_1 \sim 4$ -アルキル、 $-S(O)_2R^5$ または $-OR^5$ から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されているアリーレンまたはヘテロアリーレンであり； E^1 および E^2 の両方が結合である場合、それらは一緒になって単結合を形成し；

R^5 は、所望により置換されているアルキルまたはシクロアルキルであり；

E^4 は、結合またはアルキレンであり；

置換基3は G^1 であり、

G^1 は、Nであり；あるいは

G^1 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

置換基4は G^3 であり、

G^3 は、Nであり；あるいは

G^3 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルであり；

置換基5はDであり、

Dは環原子として窒素有するヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは炭素環原子に隣接した窒素環原子を含み、前記炭素環原子はDに隣接したアミド窒素原子に結合しており、前記ヘテロアリールはO、SまたはNから独立して選択されるさらなる0～3個のヘテロ原子を有し；

置換基6は R^{50} であり、

R^{50} は、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-O-alk-SC(O)R^{53}]_2$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][R^1]$ 、 $-P(O)(OH)(YR^{51})$ 、 $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$ 、 $-P(O)(OH)(-R^1)$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$ 、 $P(O)(OH)(NH_2)$ 、および $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$ からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R⁵⁶は、-C₁~C₁₂アルキル、-C₂~C₁₂アルケニル、-C₂~C₁₂アルキニル、-(C R⁵⁷₂)_nアリール、-(C R⁵⁷₂)_nシクロアルキル、または-(C R⁵⁷₂)_nヘテロシクロアルキルであり、各々は所望により置換されており；

各 R⁵⁷は、水素、所望により置換されている - C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲン、所望により置換されている - O - C₁ ~ C₄アルキル、- OCF₃、所望により置換されている - S - C₁ ~ C₄アルキル、- NR⁵⁸R⁵⁹、所望により置換されている - C₂ ~ C₄アルケニル、および所望により置換されている - C₂ ~ C₄アルキニルからなる群から独立して選択されるが；ただし、1個のR⁵⁷がO、S、またはN原子を介してCに結合している場合、同じCに結合している他のR⁵⁷は水素であり、または炭素原子を介して結合しており；

R⁵⁸は、水素および所望により置換されている - C₁ ~ C₄アルキルから選択され；

R⁵⁹は、水素および所望により置換されている-C₁~C₄アルキル、所望により置換されている-C(O)-C₁~C₄アルキルおよび-C(O)Hからなる群から選択される。

【 0 0 8 2 】

さらなる実施形態（「実施形態 54」）は、実施形態 51、52 または 53 の化合物であり、 G^1 、 G^2 および G^3 は、 CR^4 であり、 R^4 は、H、ハロゲンまたは所望により置換されているアルキルである。

さらなる実施形態（「実施形態 55」）は、実施形態 54 の化合物であり、 R^4 は、H である。

さらなる実施形態(「実施形態56」)は、実施形態51、52、53、54または55の化合物であり、R⁵⁰は、-P(O)(OH)₂、-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-ブチル]₂、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-ブチル]₂、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-プロピル]₂、-P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-プロピル]₂、-P(O)[-OCH₂OC(O)O-エチル]₂、-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂、-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂、-P(O)[-OCH(3-クロロフェニル)CH₂CH₂O-]、-P(O)[-OCH(ピリド-4-イル)CH₂CH₂O-]、または-P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-]であり；Vは、所望により置換されているアリアルまたは所望により置換されているヘテロアリアルである。

さらなる実施形態（「実施形態 57」）は、実施形態 51、52、53、54、55 または 56 の化合物であり、

R^{50} は、

P(O)(OH)₂、-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-ブチル]₂、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-ブチル]₂、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-プロピル]₂、-P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-プロピル]₂、-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂、-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂、-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃][3,4-メチレンジオキシフェニル]、-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃][3,4-メチレンジオキシフェニル]、-P(O)[-O-CH₂CH₂S-C(O)CH₃]₂、-P(O)(OH)(OCH₃)、-P(O)(OH)(OCH₂CH₃)、-P(O)(OH)(CH₃)、-P(O)[-OCH(3-クロロフェニル)CH₂CH₂O-]、-P(O)[-OCH(ピリド-4-イル)CH₂CH₂O-]、-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-ブチル](OCH₃)、-P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-プロピル](OCH₃)、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-ブチル](OCH₃)、-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-プロピル](OCH₃)、-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)、-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](CH₃)、-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)、-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](CH₃)、-P(O)[-

$\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{ブチル}](\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{プロピル}](\text{CH}_3)$ 、および $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{エチル}]_2$

からなる群から選択される。

【0083】

さらなる実施形態(「実施形態58」)は、実施形態51、52、53、54、55、56または57の化合物であり、Xは、アルキルオキシおよびシクロアルキルオキシからなる群から選択される。

さらなる実施形態(「実施形態59」)は、実施形態51、52、53、54、55、56、57または58の化合物であり、 R^2 は、フェニレン-O-、メチレン-フェニレン-O-、フェニレン-メチレン-O-、フラン-2-イル-5-メチレン、チオフェン-2-イル-5-メチレン、ピリジン-ジイル-O-、ピリミジン-ジイル-O-、ピリダジン-ジイル-O-およびピラジン-ジイル-O-からなる群から選択され、各々は、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NR^5 、 $-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ または $-\text{OR}^5$ から独立して選択される1個または2個の基で所望により置換されており、 R^{50} は、炭素原子によって R^2 に結合している。

さらなる実施形態(「実施形態60」)は、実施形態59の化合物であり、 R^2 は、所望により置換されているメチレン-チオフェン-2,5-ジイル、フェニレン-O-またはチオフェン-2-イル-5-メチレンであり、 R^{50} は、フェニレンまたはチオフェニル基に結合している。

さらなる実施形態(「実施形態61」)は、実施形態51、52、53、54、55、56、57、58、59または60の化合物であり、Dは、ピリジニル、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリルおよび5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CF_3 、または所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されている。

さらなる実施形態(「実施形態62」)は、実施形態61の化合物であり、Dは、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、および1,2,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、各々は、ハロゲン、 CF_3 、または所望により置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される1個または2個の基で所望により置換されている。

さらなる実施形態(「実施形態63」)は、実施形態1~62のいずれか1つの化合物と医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物である。

【0084】

さらなる実施形態(「実施形態64」)は、1種または複数のグルコキナーゼ活性化剤が用いられる疾患または状態を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させる方法であり、前記方法は、動物に治療有効量の実施形態1~62の化合物、その組成物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与する工程を含む。

さらなる実施形態(「実施形態63」)は、前記疾患または状態が1型糖尿病である実施形態64の方法である。

さらなる実施形態(「実施形態64」)は、前記疾患または状態が2型糖尿病である実施形態64の方法である。

さらなる実施形態(「実施形態65」)は、前記疾患または状態が耐糖能異常である実施形態64の方法である。

さらなる実施形態(「実施形態66」)は、前記疾患または状態がインスリン抵抗性である実施形態64の方法である。

さらなる実施形態(「実施形態67」)は、前記疾患または状態が高血糖症である実施形態64の方法である。

さらなる実施形態（「実施形態 68」）は、前記疾患または状態が食後高血糖である実施形態 64 の方法である。

さらなる実施形態（「実施形態 69」）は、前記疾患または状態が空腹時高血糖である実施形態 64 の方法である。

さらなる実施形態（「実施形態 70」）は、前記疾患または状態が糖新生の促進である実施形態 64 の方法である。

さらなる実施形態（「実施形態 71」）は、前記疾患または状態が過剰な肝グルコース産生である実施形態 64 の方法である。

さらなる実施形態（「実施形態 72」）は、前記疾患または状態が高インスリン血症である実施形態 64 の方法である。

10

さらなる実施形態（「実施形態 73」）は、前記疾患または状態が代謝症候群 X である実施形態 64 の方法である。

【0085】

本発明の他の態様は、本発明の化合物を含む医薬組成物である。

本発明の他の態様は、本発明の化合物の単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーである。

本発明の他の態様は、本発明の化合物のエナンチオマーを含む鏡像異性的に濃縮された組成物である。一実施形態では、単一のエナンチオマーは、組成物中に存在する同じ化合物のすべての他のエナンチオマーの総割合と比較して、> 60%、> 70%、> 80%、> 85%、> 90%、> 91%、> 92%、> 93%、> 94%、> 95%、> 96%、> 97%、> 98%、または > 99% 濃縮されている。

20

他の態様は、本発明の化合物の医薬的に許容される塩を含めた塩、および本発明の医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物の塩には、無機塩基付加塩（ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、アルミニウム塩など）、または有機塩基付加塩、または無機酸付加塩（HBr、HCl、硫酸、硝酸、もしくはリン酸付加塩など）、または有機酸付加塩（酢酸、プロピオン酸、ピルビン酸、マラニック(malanic)、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ステアリン酸もしくは乳酸付加塩など）が挙げられる。

他の態様は、本発明の化合物の無水物、水和物および溶媒和物、ならびに本発明の医薬的に許容される無水物、水和物および溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物の遊離形態の無水物、水和物もしくは溶媒和物、または塩が含まれる。水和物には、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、五水和物、セスキ水和物が挙げられる。

30

他の態様は、1 種または複数のグルコキナーゼ活性化剤が用いられる疾患または状態を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための医薬の製造のための、本発明の化合物の使用を提供する。

他の態様は、肝グルコース産生の減少に应答または血糖値の低下に应答する疾患または状態を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための医薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与する工程を含む。

40

【0086】

他の態様は、1 種もしくは複数のグルコキナーゼ活性化剤が用いられる疾患または状態を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させる方法を提供する。

他の態様は、肝グルコース産生の減少に应答または血糖値の低下に应答する疾患または状態を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与する工程を含む。

50

他の態様は、1型糖尿病を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、1型糖尿病を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、耐糖能異常を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、インスリン抵抗性を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、高血糖症を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。一実施形態では、高血糖症は食後高血糖である。他の実施形態では、高血糖症は空腹時高血糖である。

【0087】

他の態様は、糖新生の促進を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、増加したまたは過剰な（正常水準を超える）肝グルコース産生を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、高インスリン血症を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、高脂血症を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、異脂肪血症を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、高コレステロール血症を治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

他の態様は、アテローム性動脈硬化症、肥満症、または代謝症候群Xを治療し、予防し、発症時期を遅延させ、または進展もしくは進行の危険性を減少させるための方法を提供し、この方法は、動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

【0088】

製剤

一態様によれば、本発明の化合物は、0.01～2500mgの総1日用量で投与される。一態様によれば、範囲は、約1mg～約1000mgである。一態様によれば、範囲は、約1mg～約500mgである。一態様によれば、範囲は、約10mg～約500mgである。用量は都合または必要に応じた数の分割用量で投与し得る。

他の態様では、本発明の化合物は、0.01～1000mgの範囲の単位用量で投与される。一態様によれば、範囲は、約0.1mg～約500mgである。一態様によれば、範囲は、約0.1mg～約100mgである。一態様によれば、範囲は、約1mg～約1000mgである。一態様によれば、範囲は、約1mg～約500mgである。一態様によれば、範囲は、約1mg～約100mgである。一態様によれば、範囲は、約1mg～約10mgである。一態様によれば、範囲は、約10mg～約1000mgである。一態

10

20

30

40

50

様によれば、範囲は、約 10 mg ~ 約 500 mg である。一態様によれば、範囲は、約 10 mg ~ 約 100 mg である。一態様によれば、単位用量は、10 mg である。一態様によれば、単位用量は、25 mg である。一態様によれば、単位用量は、50 mg である。一態様によれば、単位用量は、75 mg である。一態様によれば、単位用量は、100 mg である。一態様によれば、単位用量は、150 mg である。一態様によれば、単位用量は、200 mg である。一態様によれば、単位用量は、250 mg である。一態様によれば、単位用量は、300 mg である。一態様によれば、単位用量は、400 mg である。一態様によれば、単位用量は、500 mg である。一態様によれば、単位用量は、600 mg である。一態様によれば、単位用量は、700 mg である。一態様によれば、単位用量は、800 mg である。一態様によれば、単位用量は、900 mg である。一態様によれば、単位用量は、1000 mg である。

10

一態様によれば、化合物は、QD (1日1回) 投与される。他の態様では、化合物は、BID (1日2回) 投与される。他の態様では、化合物は、TID (1日3回) 投与される。他の態様では、化合物は、QID (1日4回) 投与される。一態様によれば、化合物は食前に投与される。一態様によれば、化合物は食後に投与される。一態様によれば、化合物は、朝の時間に投与される。一態様によれば、化合物は、朝の起床後に投与される。一態様によれば、化合物は、夕方の時間に投与される。一態様によれば、化合物は、夕方に就寝前に投与される。

【0089】

本発明の化合物は、他の医薬品と組み合わせて使用してもよい。化合物は、1日用量として、または1日用量の適切な一部分 (例えば、1日2回) として投与してもよい。他の医薬品を投与する時間にもしくはその時間近くに、または異なる時間に、化合物の投与を行い得る。本発明の化合物は、組合せまたは「カクテル」治療としても知られる多剤併用療法において使用してもよく、そこでは多数の薬剤は一緒に投与してもよく、同時にもしくは異なる間隔で別々に投与してもよく、または順次に投与してもよい。本発明の化合物は、治療計画の一部として投与される他の薬剤による一連の治療の後、他の薬剤による一連の治療の間に投与してもよく、または治療計画における他の薬剤による治療の前に投与してもよい。

20

本発明の目的のために、化合物は、医薬的に許容される担体、補助剤およびビヒクルを含有する製剤中で、経口、非経口、吸入スプレー、局所、または直腸を含めて種々の手段によって投与し得る。非経口という用語には、本明細書において使用する場合、種々の注入技術を伴う皮下、静脈内、筋内、および動脈内注射が含まれる。動脈内および静脈内注射には、本明細書において使用する場合、カテーテルによる投与が含まれる。静脈内投与が一般に好ましい。

30

医薬的に許容される塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンシル酸塩、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、グルセプテート、グルコン酸塩、グルコラネート (glucoranate)、馬尿酸塩、ヒクレート、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、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硫酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルモ酸塩、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、トシレート、およびトリエチオジドが挙げられる。

40

活性成分を含有する医薬組成物は、意図した投与方法に適した任意の形態でよい。経口使用のために使用される場合、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性もしくは油懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤を調製し得る。経口用である組成物は、医薬組成物の製造のために当技術分野で公知の任意の方法によって調製してもよく、このような組成物は、味の良い配合物を実現するために甘味剤、香味剤、着色剤および保存料を含めた1種または複数の薬剤を含有し得る。錠剤の製造に適した無毒性の医薬的に許容される賦形剤と合わせた活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤 (炭酸カルシウ

50

ムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど) ; 造粒剤および崩壊剤 (トウモロコシデンプン、またはアルギン酸など) ; 結合剤 (デンプン、ゼラチンまたはアカシアなど) ; および滑沢剤 (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) でよい。錠剤はコーティングされていなくてもよく、または崩壊および消化管における吸着を遅延させ、それによってより長期間に亘る持続性作用を実現するためのマイクロカプセル化を含めた公知の技術によってコーティングされていてもよい。一態様は、制御または遅延放出手段による本発明の医薬的に許容される組成物の投与に関する。制御放出医薬品は、それらの非制御放出の相当品によって達成されるものよりも改善された薬物療法という共通の目的を有する。

【0090】

種々の公知の制御または持続放出剤形、製剤、および装置は、本発明の結晶形態と共に使用するように適合することができる。その例には、それだけに限らないが、米国特許第3,845,770号;同第3,916,899号;同第3,536,809号;同第3,598,123号;同第4,008,719号;同第5,674,533号;同第5,059,595号;同第5,591,767号;同第5,120,548号;同第5,073,543号;同第5,639,476号;同第5,354,556号;同第5,733,566号;および同第6,365,185号(これらの各々は、参照により本明細書中に組み込まれている)において記載されているものが挙げられる。

これらの剤形を使用して、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧系 (OROS、Alza Corporation、Mountain View、Calif.、USAなど)、多層コーティング、微粒子、リポソーム、またはミクロスフィアまたはこれらの組合せを使用して、1種または複数の活性成分の遅延または制御放出を実現し、様々な割合の所望の放出プロファイルを提供することができる。さらに、イオン交換材料を使用して、固定化され吸着された共結晶を調製し、したがって薬物の制御されたデリバリーを実現することができる。特定のアニオン交換体の例には、それだけに限らないが、Duolite A568およびDuolite AP143が挙げられる (Rohm & Haas、Spring House、PA、USA)。

本発明の一態様は、本発明の化合物の結晶形態と、1種もしくは複数の医薬的に許容される賦形剤または希釈剤とを含む医薬的に許容される組成物を含む単位剤形を包含し、ここでは医薬組成物、薬剤または剤形は制御放出のために製剤される。他の態様では、剤形は、浸透圧性薬物デリバリーシステムを用いる。

特定の周知の浸透圧性薬物デリバリーシステムは、OROS (Alza Corporation、Mountain View、Calif.、USA) と称される。この技術は、本発明の化合物および組成物のデリバリーのために容易に適応することができる。この技術の様々な態様は、米国特許第6,375,978号;同第6,368,626号;同第6,342,249号;同第6,333,050号;同第6,287,295号;同第6,283,953号;同第6,270,787号;同第6,245,357号;および同第6,132,420号(これらの各々は、参照により本明細書中に組み込まれている)において開示されている。本発明の化合物および組成物を投与するために使用することができるOROSの特定の適応には、それだけに限らないが、OROS;プッシュ-プル、遅延プッシュ-プル、多層プッシュ-プル、およびプッシュ-スティックシステム(これらのすべては周知である)が挙げられる。例えば、www.alza.com.を参照されたい。本発明の化合物および組成物の制御された経口デリバリーのために使用することができるさらなるOROSシステムには、OROS-CTおよびL-OROSが挙げられる(同文献;Delivery Times, vol. II, issue II (Alza Corporation)もまた参照されたい。

従来のOROS経口剤形は、薬物の粉末(例えば、形態A~Dから選択した結晶形態)を硬質錠剤に圧縮し、錠剤をセルロース誘導体でコーティングし、半透膜を形成し、次いで(例えば、レーザーによって)コーティング中にオリフィスを穿孔することによって作製される。Kim, Cherug-ju, Controlled Release Dosage Form Design,231-238 (Technom

10

20

30

40

50

ic Publishing, Lancaster, PA: 2000)。このような剤形の利点は、薬物のデリバリー率が生理的または実験条件によって影響を受けないことである。pH 依存溶解性を有する薬物でさえ、デリバリー媒体の pH に関わらず一定の割合でデリバリーすることができる。しかし、これらの利点は投与後の剤形内の浸透圧の高まりによって得られるため、従来の OROS 薬物デリバリーシステムは、低い水溶性を有する薬物を効果的にデリバリーするために使用することができない。同文献、234 頁。

【0091】

本発明の特定の剤形は、空洞を画定する壁（壁はその中に形成されたまたは形成可能な出口オリフィスを有し、壁の少なくとも一部は半透性である）；出口オリフィスから離れた空洞内に位置し、壁の半透性部分と流体連通している拡張可能な層；出口オリフィスに隣接した空洞内に位置し、拡張可能な層と直接または間接接触関係にある乾燥状態または実質的に乾燥状態の薬物層；および壁の内面と空洞内に位置する薬物層の少なくとも外面との間に介在する流れ促進層を含み、薬物層は本発明の化合物の結晶形態を含む。そのすべてが参照により本明細書中に組み込まれている米国特許第 6,368,626 号を参照されたい。

本発明の他の特定の剤形は、空洞を画定する壁（壁はその中に形成されたまたは形成可能な出口オリフィスを有し、壁の少なくとも一部は半透性である）；出口オリフィスから離れた空洞内に位置し、壁の半透性部分と流体連通している拡張可能な層；出口オリフィスに隣接した空洞内に位置し、拡張可能な層と直接または間接接触関係にある薬物層を含み；薬物層は、多孔質粒子中に吸収された液体活性剤製剤を含み、多孔質粒子は、液体活性剤製剤の著しい滲出なしに圧縮された薬物層を形成するのに十分な圧縮力に抵抗するように適合され、剤形は、出口オリフィスと薬物層との間のプラセボ層を所望により有し、活性剤製剤は本発明の化合物の結晶形態を含む。そのすべてが参照により本明細書中に組み込まれている米国特許第 6,342,249 号を参照されたい。

他の態様では、本発明の化合物の結晶形態を含む医薬組成物または薬剤は、経皮的に投与される。このような経皮的（TD）デリバリーは、初回通過代謝を回避することができる。さらに、「ピル - および - パッチ」戦略をとることができ、そこでは 1 日用量の一部分のみが皮膚を通してデリバリーされ、基礎の全身濃度が生じ、これに経口治療が加わる。

経口使用のための製剤はまた、硬質ゼラチンカプセル（活性成分を不活性な固体希釈剤、例えばリン酸カルシウムまたはカオリンと混合する）として、または軟質ゼラチンカプセル（活性成分を、水または油媒体（落花生油、流動パラフィンまたはオリーブ油など）と混合する）として提示し得る。

【0092】

本発明の水懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適切な賦形剤と混合した活性材料を含有する。このような賦形剤には、懸濁化剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム）、ならびに分散剤または湿潤剤（天然ホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）など）が挙げられる。水性懸濁剤はまた、1 種または複数の保存剤（エチルまたは n - プロピル p - ヒドロキシ - ベンゾエートなど）、1 種または複数の着色剤、1 種または複数の香味剤、および 1 種または複数の甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）を含有し得る。

油懸濁剤は、植物油（アラキド油(arachid oil)、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油など）、または鉱油（流動パラフィンなど）に活性成分を懸濁させることによって製剤し得る。経口懸濁剤は、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有し得る。甘味剤（上記のものなど）、および香味剤を加えて、味の良い経口配合物を提供し

得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることによって保存し得る。

水の添加による水性懸濁剤の調製に適切な本発明の分散性散剤もしくは顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1種もしくは複数の保存剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上記に開示したものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤がまた、あってもよい。

【0093】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態でよい。油性相は、植物油（オリーブ油またはアラキド油など）、鉱油（流動パラフィンなど）、またはこれらの混合物でよい。適切な乳化剤には、天然ゴム（アラビアゴムおよびトラガカントゴムなど）、天然ホスファチド（ダイズレシチンなど）、脂肪酸および無水ヘキシトール由来のエステルまたは部分エステル（モノオレイン酸ソルビタンなど）、およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなど）が挙げられる。乳剤はまた、甘味剤および香味剤を含有し得る。

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤（グリセロール、ソルビトールまたはスクロースなど）と共に製剤してもよい。このような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、香味剤または着色剤を含有し得る。

本発明の医薬組成物は、無菌注射用の水性または油性懸濁剤などの無菌の注射用配合物の形態でよい。この懸濁剤は、上記のそれらの適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知技術によって製剤し得る。無菌の注射用配合物はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒（1, 3 - ブタン - ジオール中の溶液など）中の無菌注射剤または懸濁剤でもよく、または凍結乾燥した粉末として調製される。用いてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒の中に、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム液体がある。さらに、無菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として慣習的に用いてもよい。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含めて任意の無菌不揮発性油を用いてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も同様に、注射剤の調製において使用し得る。

上で述べたように、経口投与に適切な本発明の製剤は、各々所定の量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤などの個別単位として；散剤または顆粒剤として；水性または非水性液体中の溶液剤または懸濁剤として；あるいは水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤として提示し得る。活性成分はまた、ボラス、舐剤またはペースト剤として投与し得る。

【0094】

錠剤は、所望により1種または複数の補助成分と共に圧縮または成形によって作製し得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤と所望により混合して、適切な機械中で粉末または顆粒などの易流動性形態の活性成分を圧縮することによって調製し得る。成形錠剤は、適切な機械中で不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって作製し得る。錠剤は所望によりコーティングまたは刻み目を付けてもよく、例えば、所望の放出プロファイルを得るための様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、その中にある活性成分の徐放または制御放出を実現するために製剤してもよい。錠剤は、胃以外の消化管の部分における放出を実現するために腸溶性コーティングを所望により備えてもよい。このような化合物が酸加水分解の影響を受けやすい場合、これは式Iの化合物では特に有利である。

口中の局所投与に適切な製剤には、香味付けした基剤、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中の活性成分を含む口ゼンジ；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性な基剤中の活性成分を含む香錠；および適切な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が挙げられる。

直腸投与のための製剤は、例えば、カカオバターまたはサリチレートを含む適切な基剤

を有する坐薬として提示してもよい。

膣投与に適切な製剤は、活性成分に加えて当技術分野において適切であると知られているような担体を含有するベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡またはスプレー製剤として提示してもよい。

非経口投与に適切な製剤には、抗酸化剤、バッファー、制菌剤、および製剤を意図したレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有してもよい水性および非水性等張性無菌注射液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含んでもよい水性および非水性無菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単位用量または複数用量のシール容器、例えば、アンプルおよびバイアル中であってもよく、使用直前に注射のために無菌液体担体、例えば水を添加することのみを必要とするフリーズドライした（凍結乾燥した）状態で保存してもよい。注射液および懸濁剤は、上記のような無菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製し得る。

10

非経口投与に適切な製剤は、留置ポンプまたは病院バッグ(hospital bag)によって持続注入の態様で投与し得る。持続注入には、外部ポンプによる注入が含まれる。注入は、ヒックマンまたはPICC、または任意の他の適切な非経口的または静脈内による製剤の投与手段によって行い得る。

【0095】

好ましい単位製剤は、薬物の1日用量またはユニット、1日の部分用量、または適切なその一部分を含有するものである。

しかし、当業者はよく理解するであろうが、任意の特定の患者のための特定の用量レベルは、用いられる特定の化合物の活性；治療を受ける個体の年齢、体重、身体全体の健康、性別および食事；投与時間および投与経路；排せつ率；これまでに投与されてきた他の薬物；ならびに治療を受けている特定の疾患の重篤度を含めた種々の要因に依存するであろうことが理解される。

20

【0096】

実施例：本発明の化合物の合成

式Iおよび式IIの化合物は、下記の一般合成スキームにおいて要約した方法によって、または当業者には明らかであろうこれらのスキームの変形形態によって調製することができる。

本発明のホスホネートプロドラッグ化合物の合成

1) ホスホネートプロドラッグの調製

30

プロドラッグは、合成の異なる段階で導入することができる。殆どの場合これらのプロドラッグは、それらの不安定性のために本発明の化合物のホスホン酸から作製される。本発明の化合物のホスホン酸は、求核置換条件下でハロゲン化アルキルおよびスルホン酸アルキルなどの求電子試薬でアルキル化され、ホスホン酸エステルを得ることができる。例えば、本発明の化合物のアシルオキシアルキルプロドラッグは、DMFなどの適切な溶媒中(J. Med. Chem. 37: 1875 (1994))、適切な塩基(例えば、ピリジン、TEA、ジイソプロピルエチルアミン)の存在下で、適切なハロゲン化アシルオキシアルキル(例えば、Cl、Br、I; Phosphorus Sulfur 54: 143 (1990); Synthesis 62 (1988))による式Iの化合物の直接のアルキル化によって調製することができる。これらのハロゲン化アシルオキシアルキルのカルボキシレート成分には、それだけに限らないが、アセテート、プロピオネート、イソブチレート、ピバレート、ベンゾエート、カーボネートおよび他のカルボキシレートが挙げられる。

40

【0097】

ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールはまた、ホスホン酸のアルキル化のために使用することができる(Collect. Czech Chem. Commu. 59: 1853 (1994))。プロドラッグ部分が環状カーボネート、ラクトンまたはフタリジル基を含む本発明の化合物はまた、NaHまたはジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、適切なハロゲン化物による遊離ホスホン酸の直接のアルキル化によって合成することができる(J. Med. Chem. 38: 1372 (1995); J. Med. Chem. 37: 1857 (1994); J. Pharm. Sci. 76: 180 (1987))。

50

代わりに、これらのホスホネートプロドラッグは、相当するジクロロホスホネートおよびアルコールの反応によって合成することができる (Collect Czech Chem. Commun. 59: 1853 (1994))。例えば、ジクロロホスホネートは、ピリジンまたはTEAなどの塩基の存在下で、置換フェノールおよびアリールアルキルアルコールと反応し、プロドラッグ部分がアリール基 (J. Med. Chem. 39: 4109 (1996); J. Med. Chem. 38: 1372 (1995); J. Med. Chem. 37: 498 (1994)) またはアリールアルキル基 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 38: 2345 (1992)) である本発明の化合物が得られる。ジスルフィド含有プロドラッグ (Antiviral Res. 22: 155 (1993)) は、標準条件下でジクロロホスホネートおよび2-ヒドロキシエチルジスルフィドから調製することができる。ジクロロホスホネートもまた、プロドラッグとして様々なホスホンアミドの調製のために有用である。例えば、ジクロロホスホネートのアンモニアによる処理によって、モノホスホンアミドおよびジホスホンアミドの両方を生じ; ジクロロホスホネートの1-アミノ-3-プロパノールによる処理によって、環状1,3-プロピルホスホンアミドが生じ; 適切な塩基の存在下でのアミノ酸エステルによるクロロホスホン酸モノフェニルエステルの処理によって、置換モノフェニルモノホスホンアミデートが生じる。

10

このような反応性ジクロロホスホネートは、塩素化剤 (例えば、塩化チオニル、J. Med. Chem. 1857 (1994); 塩化オキサリル、Tetrahedron Lett. 31: 3261 (1990); 五塩化リン、Synthesis 490 (1974)) によって、相当するホスホン酸から生じさせることができる。代わりに、ジクロロホスホネートは、その相当するジシリルホスホン酸エステル (Synth. Commun. 17: 1071 (1987)) またはジアルキルホスホン酸エステル (Tetrahedron Lett. 24: 4405 (1983); Bull. Soc. Chim. 130: 485 (1993)) から生じさせることができる。本発明の化合物は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 7: 99 (1997)において報告されているフェニルおよびベンジル混合プロドラッグなどの化合した混合エステルを含めた混合ホスホン酸エステル (例えば、フェニルおよびベンジルエステル、またはフェニルおよびアシルオキシアルキルエステル) でよい。

20

【0098】

ジクロロホスホネートはまた、プロドラッグとして様々なホスホンアミドの調製のために有用である。例えば、適切な塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど) の存在下で、ジクロロホスホネートのアミン (例えば、L-アラニンエチルエステルなどのアミノ酸アルキルエステル) による処理によって、相当するビスホスホンアミドが生じ; ジクロロホスホネートの1-アミノ-3-プロパノールによる処理によって、環状1,3-プロピルホスホンアミドが生じ; 適切な塩基の存在下でのアミノ酸エステルによるクロロホスホン酸モノフェニルエステルの処理によって、置換モノフェニルモノホスホンアミデートが生じる。ホスホン酸とアミン (例えば、L-アラニンエチルエステルなどのアミノ酸アルキルエステル) との直接のカップリングはまた、向山条件下で相当するビスアミデートを生じさせることが報告されている (J. Am. Chem. Soc., 94: 8528 (1972))。

30

SATE (S-アセチルチオエチル) プロドラッグは、DCC、EDCIまたはPyBOPの存在下で、本発明のホスホン酸化合物とS-アシル-2-チオエタノールとのカップリング反応によって合成することができる (J. Med. Chem. 39: 1981 (1996))。

置換1,3-プロパンジオールの環状ホスホン酸エステルは、相当するジクロロホスホネートと置換1,3-プロパンジオールとの反応、または適切なカップリング試薬を使用したカップリング反応によって合成することができる (例えば、DCC、EDCI、PyBOP; Synthesis 62 (1988))。反応性ジクロロホスホネート中間体は、塩化チオニル (J. Med. Chem. 1857 (1994))、塩化オキサリル (Tetrahedron Lett. 31: 3261 (1990)) および五塩化リン (Synthesis 490 (1974)) などの、相当する酸および塩素化剤から調製することができる。代わりに、これらのジクロロホスホネートはまた、ジシリルエステル (Synth. Commun. 17: 1071 (1987)) およびジアルキルエステル (Tetrahedron Lett. 24: 4405 (1983); Bull. Soc. Chim. Fr., 130: 485 (1993)) から生じさせることができる。

40

【0099】

50

代わりに、置換 1, 3 - プロパンジオールのこれらの環状ホスホン酸エステルは、光延反応条件下でジオール (Synthesis 1 (1981); J. Org. Chem. 52: 6331 (1992)) と、ならびにそれだけに限らないが、カルボジイミド (Collect. Czech. Chem. Commun. 59: 1853 (1994); Bioorg. Med. Chem. Lett. 2: 145 (1992); Tetrahedron Lett. 29: 1189 (1988))、およびベンゾトリアゾリルオキシトリス - (ジメチルアミノ) ホスホニウム塩 (Tetrahedron Lett. 34: 6743 (1993)) を含めた他の酸カップリング試薬とカップリングすることによってホスホン酸から調製される。

ホスホン酸はまた、置換プロパン - 1, 3 - ジオールの環状アセタールまたは環状オルトエステルによって環状プロドラッグ形成を受け、カルボン酸エステルの場合のようにプロドラッグが得られる (Helv. Chim. Acta. 48: 1746 (1965))。代わりに、より反応性の環状スルフィットまたはスルフェートはまた、ホスホン酸塩と反応する適切なカップリング前駆体である。これらの前駆体は、文献において記載されているように相当するジオールから作製することができる。

代わりに、置換 1, 3 - プロパンジオールの環状ホスホン酸エステルは、適切な条件下で置換 1, 3 - プロパンジオールによるエステル交換反応によって合成することができる。適切な条件下でのインサイチュで生じた親ホスホン酸の混合無水物は、ジオールと反応して、カルボン酸エステルの場合のようにプロドラッグを生じる (Bull. Chem. Soc. Jpn. 52: 1989 (1979))。ホスホネートのアリールエステルはまた、アルコキシ中間体によるエステル交換を受けることが知られている (Tetrahedron Lett. 38: 2597 (1997); Synthesis 968 (1993))。

【0100】

本発明の一態様は、ホスホン酸である本発明の化合物のプロドラッグの単一の異性体の合成および単離方法を提供する。リンは不斉原子であるため、置換 - 1, 3 - プロパンジオールによるプロドラッグの形成は、異性体の混合物を生じさせる。例えば、ラセミの 1 - (V) - 置換 - 1, 3 - プロパンジオールによるプロドラッグの形成によって、cis - プロドラッグのラセミ混合物および trans - プロドラッグのラセミ混合物が生じる。他の態様では、R - 配置を有するエナンチオ濃縮された置換 - 1, 3 - プロパンジオールの使用によって、エナンチオ濃縮された R - cis - および R - trans - プロドラッグがもたらされる。これらの化合物は、カラムクロマトグラフィーおよび/または分別結晶の組合せによって分離することができる。

本発明の化合物は、混合ホスホン酸エステル (例えば、フェニルベンジルホスホン酸エステル、フェニルアシルオキシアルキルホスホン酸エステル、フェニルアミノ酸エステルなど) でよい。例えば、化合したフェニル - ベンジルプロドラッグは、Meier, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7: 99によって報告されている。

本発明の置換環状プロピルホスホン酸エステル化合物は、相当するジクロロホスホネートと置換 1, 3 - プロパンジオールとの反応によって合成することができる。下記は、置換 1, 3 - プロパンジオールを調製する非限定的方法である。

【0101】

特定のプロドラッグの調製において使用される 1, 3 - プロパンジオールの合成

この工程の議論には、下記のタイプのプロパン - 1, 3 - ジオールの調製のための様々な合成法が含まれる: i) 1 - 置換; ii) 2 - 置換; および iii) 1, 2 - または 1, 3 - 環状。分子のプロドラッグ部分上すなわち、プロパンジオール部分上の異なる基は、ジオールの合成の間またはプロドラッグの合成の後に導入または修飾することができる。

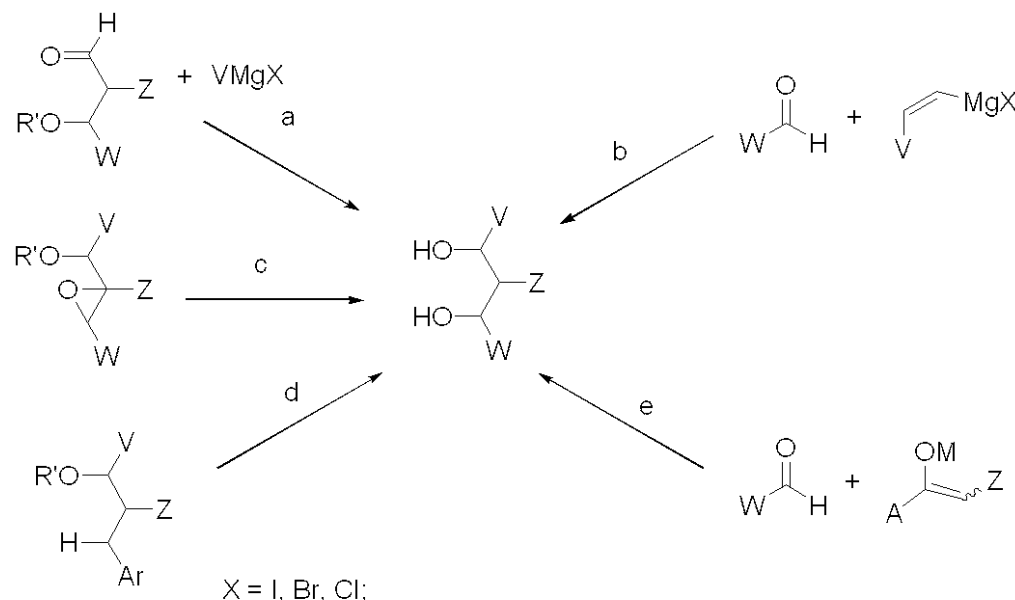
i) 1 - 置換 1, 3 - プロパンジオール

本発明において化合物の合成に有用な 1, 3 - プロパンジオールは、様々な合成法を使用して調製することができる。スキーム A において記載されているように、アリールグリニャールの 1 - ヒドロキシ - プロパン - 3 - アールへの添加によって、1 - アリール - 置換 1, 3 - プロパンジオールが生じる (経路 a)。この方法は、様々なハロゲン化アリールの 1 - アリール置換 - 1, 3 - プロパンジオールへの変換に適切である (J. Org. Chem

． 1988, 53, 911)。ハロゲン化アリールの 1 - 置換 1, 3 - プロパンジオールへの変換はまた、H e c k 反応（例えば、1, 3 - ジオキサ - 4 - エンとのカップリング）、その後の還元およびそれに続く加水分解反応を使用して行うことができる（Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6845）。様々な芳香族アルデヒドはまた、アルケニルグリニャール付加反応、それに続くヒドロホウ素化 - 酸化反応を使用して 1 - 置換 - 1, 3 - プロパンジオールに変換することができる（経路 b）。

【化 3 9】

スキーム A



A = OR, NR(R)であり、その中で、各Rは独立して、アルキルおよびアラルキル（例えば、Bn）を含む群から選択され;

M = 金属;

R' = 保護基、例えば Bn, Si(R'')(R''')-であり、

その中で、各R''は独立して、アルキルもしくはアリール、または-C-O-Meである。

カルボン酸誘導体（例えば、tert - 酢酸ブチル）のエノレート（例えば、リチウム、ホウ素、スズエノレート）と、アルデヒド（例えば、E v a n s アルドール反応）との間のアルドール反応は、エナンチオ濃縮された 1, 3 - プロパンジオールの不斉合成のために特に有用である。例えば、t - 酢酸ブチルの金属エノレートの芳香族アルデヒドとの反応、それに続くエステルの還元（経路 e）によって、1, 3 - プロパンジオールが得られる（J. Org. Chem. 1990, 55 4744）。代わりに、公知の方法（例えば、S h a r p l e s s エポキシ化および他の不斉エポキシ化反応）、それに続く（例えば、R e d - A l 40 を使用した）還元反応を使用したシンナミルアルコールのエポキシ化によって、様々な 1, 3 - プロパンジオールが生じる（経路 c）。エナンチオ濃縮された 1, 3 - プロパンジオールは、3 - ヒドロキシ - ケトンの不斉還元反応（例えば、エナンチオ選択的ボラン還元）によって得ることができる（Tetrahedron Lett. 1997, 38 761）。代わりに、様々な方法（例えば、酵素的または化学的手法）を使用したラセミの 1, 3 - プロパンジオールの分割はまた、エナンチオ濃縮された 1, 3 - プロパンジオールを生じさせることができる。1 - ヘテロアリール置換基（例えば、ピリジル、キノリニルまたはイソキノリニル）を有するプロパン - 3 - オールは酸素化され、N - オキシド形成反応、それに続く無水酢酸条件中の転位反応を使用して 1 - 置換 1, 3 - プロパンジオールを得ることができる（経路 d）（Tetrahedron 1981, 37, 1871）。

10

20

30

40

50

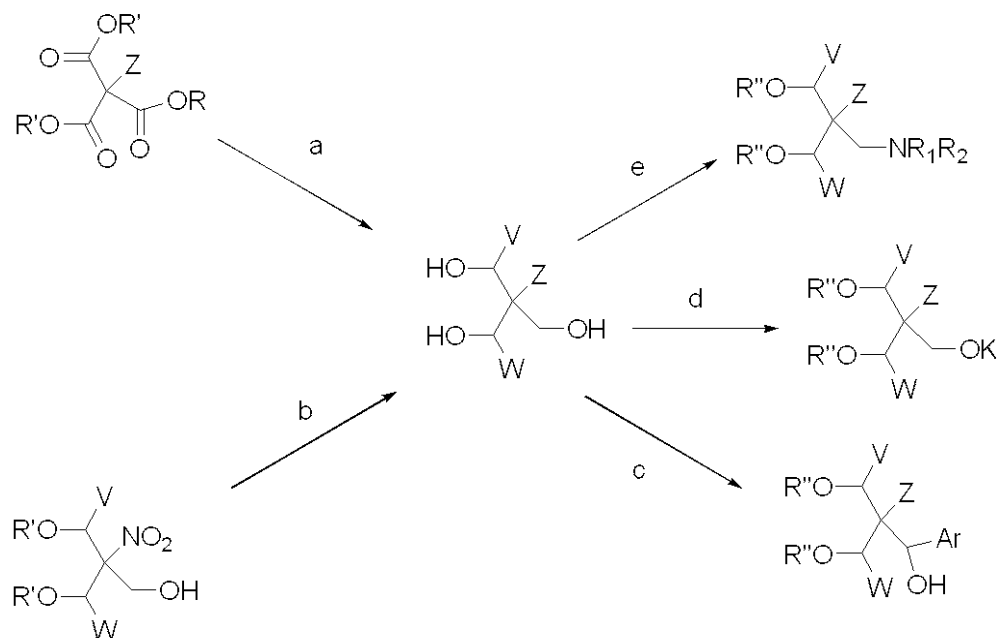
【 0 1 0 2 】

i i) 2 - 置換 1 , 3 - プロパンジオール

式 I の化合物の合成のために有用な種々の 2 - 置換 1 , 3 - プロパンジオールは、従来の化学反応を使用して様々な他の 1 , 3 - プロパンジオール（例えば、2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオール）から調製することができる（Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989）。例えば、スキーム B において記載されているように、公知の条件下でのトリアルコキシカルボニルメタンの還元によって、完全な還元を介してトリオールが（経路 a）、またはエステル基の 1 つの選択的加水分解、それに続く残りの 2 つの他のエステル基の還元を介してビス（ヒドロキシメチル）酢酸が生じる。ニトロトリオールはまた、還元的脱離によってトリオールを生じることが知られている（経路 b）（Synthesis 1987, 8, 742）。さらに、2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオールは、公知の化学反応を使用して塩化アシルまたはクロロギ酸アルキル（例えば、塩化アセチルまたはクロロギ酸メチル）（経路 d）を使用して、モノアシル化誘導体（例えば、アセチル、メトキシカルボニル）に変換することができる（Protective Groups In Organic Synthesis; Wiley, New York, 1990）。2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオール中の 1 個のヒドロキシメチル基のアルデヒドへの酸化、それに続くアリアルグリニャールによる付加反応などの他の官能基処理をまた使用して、1 , 3 - プロパンジオールを調製することができる（経路 c）。アルデヒドはまた、還元的アミノ化反応によってアルキルアミンに変換することができる（経路 e）。

【 化 4 0 】

スキーム B



K = COR または OCOR であり、その中で、R はアルキルまたはアリアルであり;

R' = 保護基、例えば Bn, Si(R'')(R'')-であり、

その中で、各 R'' は独立して、アルキルもしくはアリアル、または -C-O-Me であり;

R'' = H (最終化合物の場合) または標準的な保護基 (中間体の場合) である。

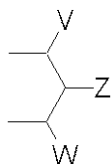
【 0 1 0 3 】

i i i) 環状 1 , 3 - プロパンジオール

V および Z、または V および W が 4 個の炭素によって結合し環を形成する本発明の化合物は、1 , 3 - シクロヘキサンジオールから調製することができる。例えば、cis、cis - 1 , 3 , 5 - シクロヘキサントリオールは修飾され、様々な他の 1 , 3 , 5 - シク

ロヘキサントリオールを生じることができ、これは、式 I の化合物の調製のために有用であり、ここで R^{51} および R^{51} は、一緒になって

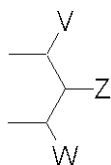
【化 4 1】



であり、

式中、V および W は一緒になって 3 個の原子を介して結合して、ヒドロキシ基で置換されている 6 個の炭素原子を含有する環式基を形成する。これらの変形形態は、環状ホスホネート 1, 3 - プロパンジオールエステルの形成の前または後に行うことができることが想定される。様々な 1, 3 - シクロヘキサジオールはまた、ディールズアルダー反応を使用して調製できる（例えば、ピロンをジエンとして使用して：Tetrahedron Lett. 1991, 32, 5295）。2 - ヒドロキシメチルシクロヘキサノールおよび 2 - ヒドロキシメチルシクロペンタノールは、本発明の化合物の調製に有用であり、ここで R^{51} および R^{51} は、一緒になって

【化 4 2】



であり、

式中、V および Z は一緒になって 2 個または 3 個の原子を介して結合して、5 個または 6 個の炭素原子を含有する環式基を形成する。1, 3 - シクロヘキサジオール誘導体はまた、他の環状付加反応法によって調製される。例えば、ニトリルオキシドとオレフィンとの環状付加反応からの環付加物は、2 - ケトエタノール誘導体に変換することができ、それは公知の化学反応を使用して 1, 3 - プロパンジオール（1, 3 - シクロヘキサジオール、2 - ヒドロキシメチルシクロヘキサノールおよび 2 - ヒドロキシメチルシクロペンタノールを含めた）にさらに変換することができる（J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6023）。代わりに、1, 3 - シクロヘキサジオールへの前駆体は、キナ酸から作製することができる（Tetrahedron Lett. 1991, 32, 547）。

【0104】

ホスホン酸の生成

選択化合物は、公知のリン酸およびホスホン酸エステル切断条件を使用してホスホン酸エステルから調製することができる。一般に、ハロゲン化シリルを使用して、様々なホスホン酸エステルを切断し、このように得られたシリルホスホン酸エステルのそれに続く穏やかな加水分解によって、所望のホスホン酸が得られてきた。生成物の安定性によって、これらの反応は通常、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン、2, 6 - ルチジンなどの酸掃去剤の存在下で行われる。このようなハロゲン化シリルには、クロロトリメチルシラン（Rabinowitz, J. Org. Chem., 1963, 28: 2975）、プロモトリメチルシラン（McKenna, et al, Tetrahedron Lett., 1977, 155）、ヨードトリメチルシラン（Blackburn, et al, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 870）が挙げられる。代わりに、ホスホン酸エステルは、極性溶媒、好ましくは酢酸（Moffattら、米国特許第 3, 524, 846 号、1970）または水中で強酸条件下（例えば、HBr、HCl など）にて切断することができる。これらのエステルはまた、ハロゲン化剤、例えば五塩化リン、塩化チオニル、 BBr_3 などによるエステルの処理によって調製したジクロロホスホネートによって切断し（Pelchowicz, et al, J. Chem. Soc., 1961, 238）、それに続く水性加水分解によって、ホスホン酸を得ることができる。アリールおよびベンジルホスホン

酸エステルは、水素化分解条件 (Lejczak, et al, Synthesis, 1982, 412 ; Elliott, et al, J. Med. Chem., 1985, 28: 1208 ; Baddiley, et al, Nature, 1953, 171: 76) または溶解金属還元条件 (Shafer, et al, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99: 5118) 下で切断することができる。電気化学 (Shono, et al, J. Org. Chem., 1979, 44: 4508) および熱分解 (Gupta, et al, Synth. Commun., 1980, 10: 299) 条件もまた、様々なホスホン酸エステルを切断するために使用されてきた。

【 0 1 0 5 】

本発明のホスフィン酸およびホスホン酸モノエステルプロドラッグ化合物の合成

1) ホスフィン酸およびホスホン酸モノエステルプロドラッグの調製

ホスフィン酸およびホスホン酸モノエステルは、求核置換条件下でハロゲン化アルキルおよびスルホン酸アルキルなどの求電子試薬でアルキル化し、ホスフィン酸およびホスホン酸エステルプロドラッグを得ることができる。例えば、式 I および I I の化合物 ($Y^2 R^{51}$ は、アシルオキシアルキル基である) は、DMF などの適切な溶媒中で (J. Med. Chem. 37: 1875 (1994))、適切な塩基 (例えば、ピリジン、TEA、ジイソプロピルエチルアミン) の存在下、適切なハロゲン化アシルオキシアルキル (例えば、Cl、Br、I ; Phosphorus Sulfur 54: 143 (1990) ; Synthesis 62 (1988)) による、式 I および I I の化合物 ($Y^2 R^{51}$ は OH である) の直接のアルキル化によって調製することができる。これらのハロゲン化アシルオキシアルキルのカルボキシレート成分には、それだけに限らないが、アセテート、プロピオネート、イソブチレート、ピバレート、ベンゾエート、カーボネートおよび他のカルボキシレートが挙げられる。

ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールはまた、ホスフィン酸およびホスホン酸モノエステルのアルキル化のために使用することができる (Collect. Czech Chem. Commun. 59: 1853 (1994))。式 I および I I の化合物 ($Y^2 R^{51}$ は、環状カーボネート、ラクトンまたはフタリジル基である) はまた、NaH またはジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、適切なハロゲン化物による遊離ホスホン酸の直接のアルキル化によって合成することができる (J. Med. Chem. 38: 1372 (1995) ; J. Med. Chem. 37: 1857 (1994) ; J. Pharm. Sci. 76: 180 (1987))。

代わりに、これらのホスフィン酸およびホスホン酸モノエステルプロドラッグは、相当するクロロホスホ (フィ) ネートとアルコールとの反応によって合成することができる (Collect Czech Chem. Commun. 59: 1853 (1994))。例えば、クロロホスホ (フィ) ネートは、ピリジンまたは TEA などの塩基の存在下で、置換フェノールおよびアリールアルキルアルコールと反応し、式 I の化合物 ($Y R^{51}$ はアリール基 (J. Med. Chem. 39: 4109 (1996) ; J. Med. Chem. 38: 1372 (1995) ; J. Med. Chem. 37: 498 (1994)) またはアリールアルキル基 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 38: 2345 (1992)) である) が得られる。ジスルフィド含有プロドラッグ (Antiviral Res. 22: 155 (1993)) は、標準条件下でクロロホスホ (フィ) ネートおよび 2 - ヒドロキシエチルジスルフィドから調製することができる。クロロホスホ (フィ) ネートはまた、プロドラッグとして様々なホスホ (フィ) ンアミドの調製のために有用である。例えば、クロロホスホ (フィ) ネートのアンモニアによる処理によって、ホスホ (フィ) ンアミドが得られる。

このような反応性クロロホスホ (フィ) ネートは、塩素化剤 (例えば、塩化チオニル、J. Med. Chem. 1857 (1994) ; 塩化オキサリル、Tetrahedron Lett. 31: 3261 (1990) ; 五塩化リン、Synthesis 490 (1974)) によって相当するホスフィン酸およびホスホン酸モノエステルから生成することができる。代わりに、クロロホスホ (フィ) ネートは、その相当するシリルホスフィン酸エステルまたはホスホン酸モノエステル (Synth. Commun. 17: 1071 (1987)) またはアルキルホスフィン酸エステル (Tetrahedron Lett. 24: 4405 (1983) ; Bull. Soc. Chim. 130: 485 (1993)) から得ることができる。

クロロホスホ (フィ) ネートはまた、プロドラッグとして様々なホスホンアミドの調製のために有用である。例えば、適切な塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど) の存在下でのアミン (例えば、L - アラニンエチルエステルなどのアミノ酸アルキルエステル) によるクロロホスホ (フィ) ネートの処理によって、相当するホスホ (フィ) ンア

ミドが得られる。ホスフィン酸またはホスホン酸モノエステルとアミン（例えば、L - アラニンエチルエステルなどのアミノ酸アルキルエステル）との直接のカップリングはまた、向山条件下で相当するアミデートを得られることが報告されている（J. Am. Chem. Soc. 94: 8528 (1972)）。

S A T E（S - アセチルチオエチル）プロドラッグは、D C C、E D C IまたはP y B O Pの存在下で、式IおよびIIのホスフィン酸またはホスホン酸モノエステルとS - アシル - 2 - チオエタノールとのカップリング反応によって合成することができる（J. Med. Chem. 39: 1981 (1996)）。

【 0 1 0 6 】

2) ホスホン酸モノエステルの生成

式IおよびIIの化合物（ R^{50} は、 $-P(O)(Y^2R^{51})(OR^3)$ であり、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである）は、モノけん化によって、ホスホン酸の合成に使用されるジエステル中間体から調製することができる。ホスホネート上のエステル基の1つのモノ加水分解は、室温でまたは加熱しながらホスホン酸ジエステルをNaOH、KOHまたはLiOHなどのアルカリ性水溶液によって処理することにより行い得る。アジ化ナトリウムはまた、DMF中で使用して（Bioorg. Med. Chem. Lett. 14(13): 3559-62 (2004)）、モノけん化を実現することができる。代わりに、モルホリンまたはN - メチル - ピペラジンなどの有機塩基を使用して、ホスホン酸エステル基の1つを加水分解することができる（Synth. Comm. 34(2): 331-344 (2004)）。

【 0 1 0 7 】

3) ホスフィン酸の生成

ホスフィン酸基の導入は、公知の方法によって一般に行うことができる。ホスフィン酸を合成する効率的な方法は、PCl₅（Can. J. Chem. 76(3): 313-18 (1998)）、塩化オキサリル（Tetrahedron Lett. 44(12): 1445-48 (2003)）、塩化チオニル（J. Med. Chem. 45(4): 919-29 (2002)）またはホスゲン（Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 78: 59-61 (1959)）などの多くの塩素化剤の1つを使用してホスホン酸ジエステルをその相当するモノクロリデート - モノエステルに変換すること、およびグリニャール試薬（J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 17: 2179-86 (1996)）、リチウムアニオン（J. Med. Chem. 33(11): 2952-56 (1990)）またはエノレート（Bioorg Med. Chem. 5(7): 1327-38 (1997)）によってリン原子上の炭素をベースとする置換基を導入し、所望のホスフィン酸エステルを生成することである。次いで、NaOH、KOHまたはLiOH水溶液によるけん化により、またはTMSBrまたはTMSCl/KIなどのホスホン酸を脱保護することが知られている多くの方法の1つを使用してホスフィン酸を生成する。代わりに、ホスフィン酸は、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどの塩素化試薬によりモノクロリデート - モノエステルを作製し、上記のようにリン上に置換基を導入することによって、ホスホン酸モノエステルから生成することができる。

他の方法には、H - ホスフィン酸エステルを形成するためのホスフィン酸アルキルのパラジウム触媒クロスカップリング（Tetrahedron 61(26): 6315-6329 (2005)）、求電子試薬によるH - ホスフィン酸エステルの塩基促進アルキル化（J. Org. Chem. 72(8): 2851-2856 (2007)）、ならびにハロゲン化アリールおよびアリールトリフレートによる（低級アルキル）ホスフィン酸エステルのパラジウム触媒クロスカップリング（J. Org. Chem. 63(10): 3463-3467 (1998) ; Synthesis(14): 2216-2220 (2003) ; Synthesis(9): 778-780 (1984)）が挙げられる。

環状ホスフィン酸は、1, 2 - ジカルボキシレート - ベンゼン前駆体（J. Am. Chem. Soc. 101: 7001-08 (1979)）から出発して合成することができ、それはジベンジル型アルコールに還元され、PBr₃により臭素化され、ジベンジル酸プロミド(di-benzylic bromide)前駆体が得られる（Synth. Commun. 14(6): 507-514 (1984)）。次亜リン酸アンモニウムとヘキサメチルジシラザンとの反応から作製されたビス（トリメチルシリルオキシ）ホスフィンとのジベンジル酸プロミドの二重Arbuzov縮合によって、環状ホスフィン酸エステルが生じ（J. Org. Chem. 60: 6076-81 (1995)）、これはNaOHまたはTM

10

20

30

40

50

SBrによるけん化によってホスフィン酸に変換することができる。代わりに、臭化ジベンジル前駆体は、臭素またはN-プロモスクシンイミドによる置換1,2-ジメチルベンゼンの臭素化(J. Chem. Soc. 3358-61 (1959))によって、または酢酸の存在中でホルムアルデヒドとHBrとを反応させることによる直接のプロモメチル化(J. Phys. Chem. 108(4): 5145-55 (2004))によって得ることができる。

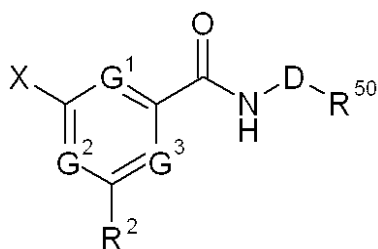
下記の実施例は本発明がより十分に理解されるように提供し、決して限定的なものであると解釈すべきではない。

炭素およびヘテロ原子の両方の上の水素原子は、内部の化学構造上であることを意味し得る。

【0108】

実施例：式Iの化合物の合成：

【化43】



(I)

式Iの化合物は、下記の代表的スキームにおいて記載されている方法によって調製することができる。所与の試薬および条件は、例示の目的のためのみであり、当業者は代替方法を用いてもよい。下記のスキームは、特許請求の範囲によって定義される本発明を限定しないことを理解すべきである。典型的には、式Iの化合物の合成には、下記の一般工程(1)ホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルの脱保護；(2)ホスホネートまたはホスフィネートの導入；(3)アミド結合の形成；(4)アリールまたはヘテロアリールカルボン酸の調製；(5)アリールまたはヘテロアリールカルボキシルエステルの作製が含まれる。式Iの化合物の合成におけるホスホネートまたはホスフィネート基の導入およびアミド結合の形成の順序は、基質の構造に基づいて当業者が自由に決定することができる。スキームにおける可変の基は、特に断りのない限り式Iについて定義した同じ意味を有する。本発明に記載されているスキームにおいて含まれているすべての適用可能な構造において、P¹は、C₁₋₄-アルキルなどの保護基であり；P²は、アルキルまたはシクロアルキルであり；P³は、F、Cl、Br、I、またはトリフレートなどの脱離基であり；P⁴は、P³、-P(O)(OP¹)₂、または-P(O)(OP¹)P²であり；P⁵は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり；X'は、XまたはXに変換することができる官能基であり；Y'は、R²またはR²に変換することができる官能基である。スキームにおける保護および脱保護は、当技術分野において一般に公知の手順によって行い得る(例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999)。

【0109】

ホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルの脱保護

式Iの化合物(R⁵⁰は、-P(O)(OH)₂または-P(O)(OH)P²である)は、公知の開裂法を使用してホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルから調製し得る。ハロゲン化シリルを一般に使用して、様々なホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルを切断し、このように得られたホスホン酸またはホスフィン酸シリルエステルの穏やかな加水分解によって、所望のホスホン酸またはホスフィン酸を得る。必要に応じて、酸感応性化合物のために酸掃去剤(例えば、HMDS)を使用することができる。代表的な条件は、この公開資料のホスホ(フィ)ン酸の生成の項において見い出すことができる。ホスホン酸モノエステルの形成方法は、この公開資料のホスホン酸モノエステルの生

10

20

30

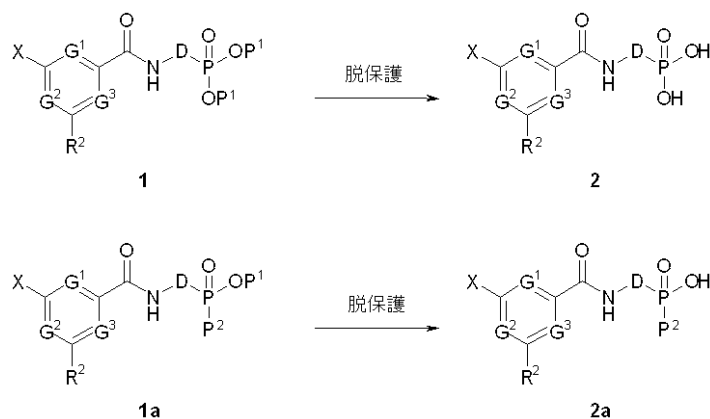
40

50

成の項において見い出すことができる。

スキーム 1

【化 4 4】



10

【0110】

ホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルの導入

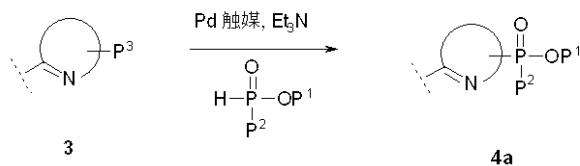
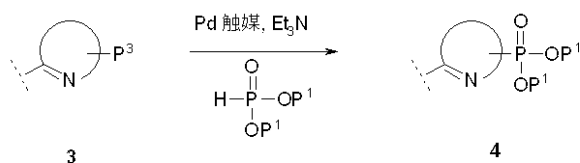
ホスホネートまたはホスフィネート基の導入は一般に、公知の手順によって行うことができる。D が窒素含有ヘテロアリーレンである式 I の化合物は、いくつかの公知の方法（スキーム 2）によって調製し得る。例えば、パラジウム触媒の存在下での、臭化フェニル（J. Org. Chem. 1999, 64, 120）、ヨウ化物（Phosphorus Sulfur 1997, 130, 59）またはトリフレート（J. Org. Chem. 2001, 66, 348）と、亜リン酸ジエチルまたは亜リン酸ジイソプロピルとのカップリング反応は、当技術分野で広範に使用されている。アルキルホスフィン酸イソプロピルエステルまたはアルキルホスフィン酸エチルエステルは、上記の手順において使用され、所望のアルキルホスフィン酸エステルを得ることができる。Michaelis-Arbuzov 反応などの他の方法（Chem. Rev. 1981, 81, 415）をまた使用して、ベンジル、アリーラルキル、またはヘテロアリーラルハロゲン化アルキル/トリフレートと、亜リン酸トリエチルまたは亜リン酸トリイソプロピルとをカップリングすることによってホスホン酸基を導入することができる。リチウム化ヘテロアリール環炭素は、クロロリン酸ジアルキルと反応して、ホスホン酸基を相当するヘテロアリール環に結合することができる。

20

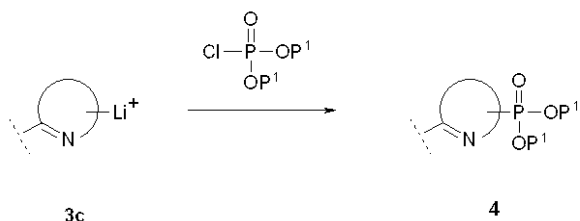
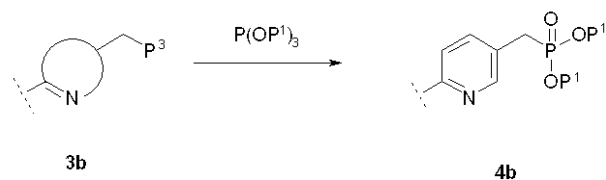
30

スキーム 2

【化 4 5】



10



20

【 0 1 1 1 】

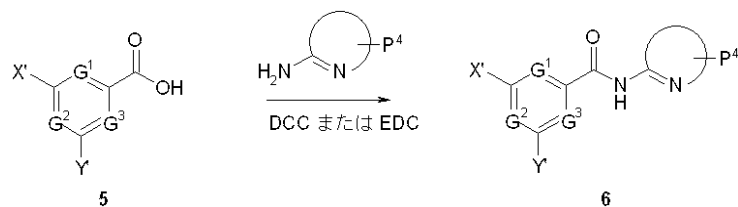
アミド結合の形成

標準的アミド結合の形成方法を使用して、アミノ基とカルボン酸または活性化したその誘導体とをカップリングすることができる。例えば、(i) 公知の方法による DCC または EDC の存在下でのアミンとカルボン酸との反応 (例えば、J. Org. Chem. 1977, 42, 2019) ; (i i) 塩化オキサリルとの反応によるカルボキシル基の酸塩化物への変換、それに続くクロロホルムまたは DCM 中、塩基 (例えば、トリエチルアミンまたはピリジン) の存在下での酸塩化物のアミンとのカップリング (Org. Synth., Collect Vol. V, 1973, 336) ; (i i i) 他の公知の手順 (Tetrahedron Lett. 1990, 31, 7119; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6917 ; J. Org. Chem. 1993, 58, 618) である。

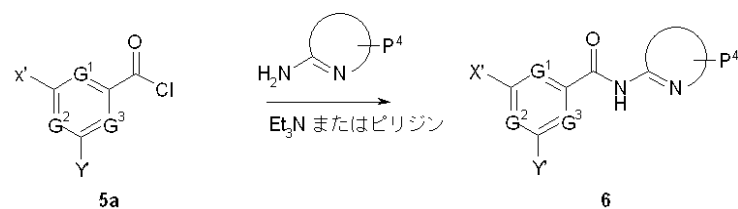
30

スキーム 3

【化 4 6】



40



【 0 1 1 2 】

アリールまたはヘテロアリールカルボン酸の調製

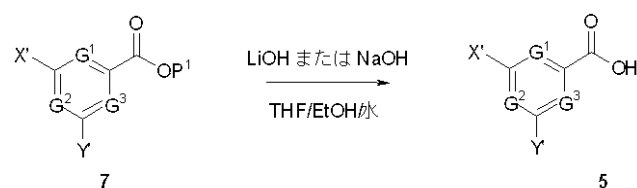
カルボキシルエステルの脱保護反応は、当技術分野で周知である。メチルまたはエチル

50

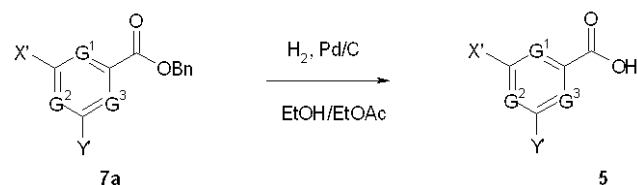
エステルは、THF / EtOH / 水の混合物中、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムの存在下で脱保護される（例えば、Tetrahedron Lett. 1977, 3529）。水素化分解条件を使用してベンジルエステルを除去する（例えば、Org. React. 1953, VII, 263）。

スキーム 4

【化 4 7】



10



【 0 1 1 3 】

アリールまたはヘテロアリールカルボキシルエステルの作製

化合物 7 の合成の方法を、それらの置換パターンによって提供する。化合物 7 a の合成は一般に、化合物 7 の合成と同様の合成方法に従う。

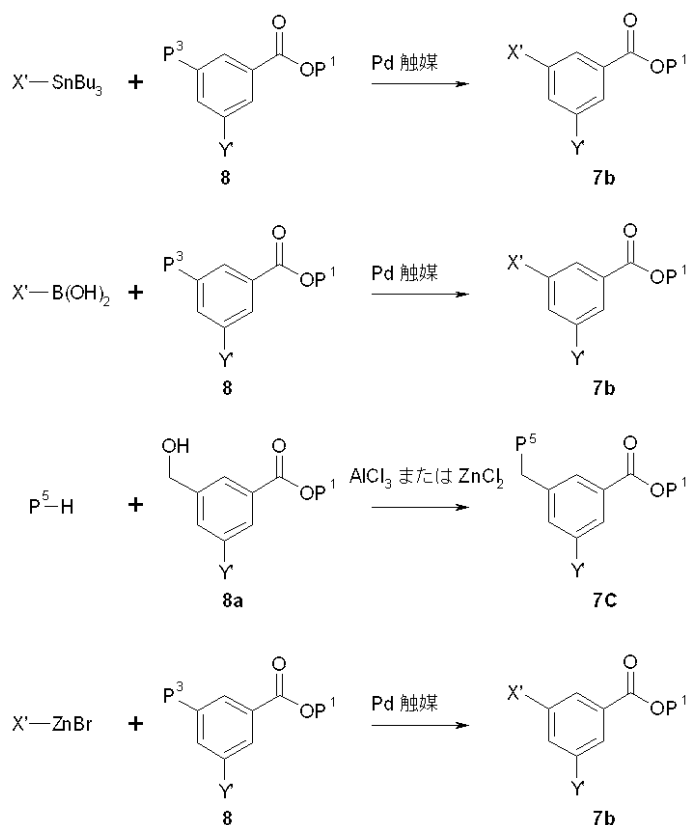
20

G¹ = G² = G³ = CH である化合物 7 は、いくつかの公知の方法によって調製することができる：

(i) X がアリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルである場合、X' の導入は、スキーム 5 において記載されているように、スティルカップリング (J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630 ; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191)、鈴木カップリング (Chem. Rev. 1995, 95, 2457)、フリーデル - クラフツアルキル化 (Synlett 1996, 557)、または根岸カップリング (Org. Lett., 2003, 5, 423) によって行うことができる。

スキーム 5

【化 4 8】



10

20

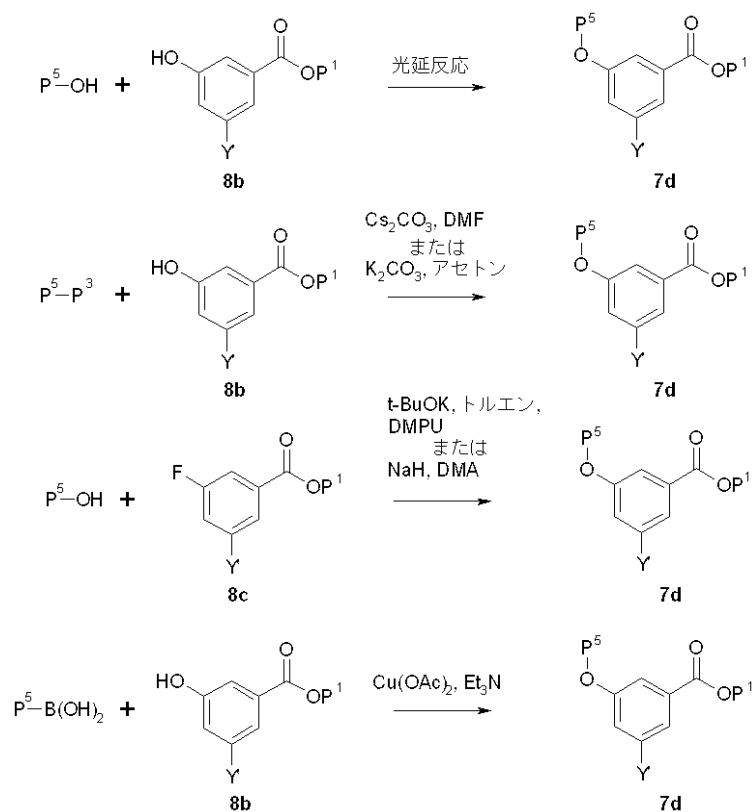
【 0 1 1 4】

(i i) X がアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアリールアルキルオキシである場合、O - P⁵の導入は、スキーム 6 において記載されているように、光延反応 (Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127)、置換反応 (J. Org. Chem. 2006, 71, 2170; Synthesis 2004, 2625)、またはカップリング反応 (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9032) によって行うことができる。

スキーム 6

30

【化 4 9】



10

20

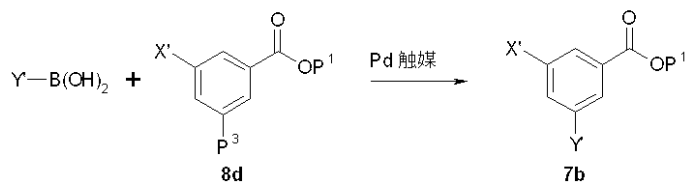
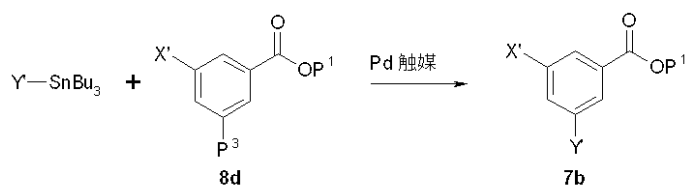
【 0 1 1 5 】

(i i i) R^2 が基 - E^2 - E^3 (E^2 は直接結合またはアルキレンである)である場合、 Y' の導入は、スキーム7において記載されているように、スティルカップリング (J. A m. Chem. Soc. 1984, 106, 4630 ; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191)、鈴木カップリング (Chem. Rev. 1995, 95, 2457)、フリーデル - クラフツアルキル化 (Synlett 1996, 557)、または根岸カップリング (Org. Lett., 2003, 5, 423) によって行うことができる。

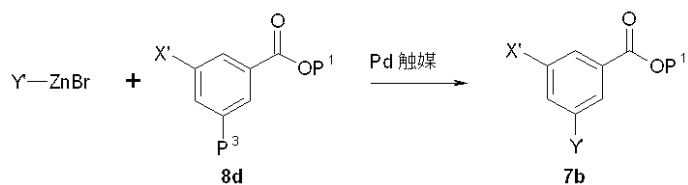
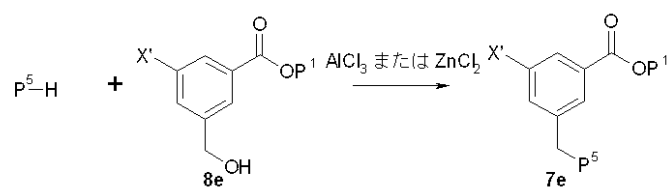
スキーム7

30

【化 5 0】



10



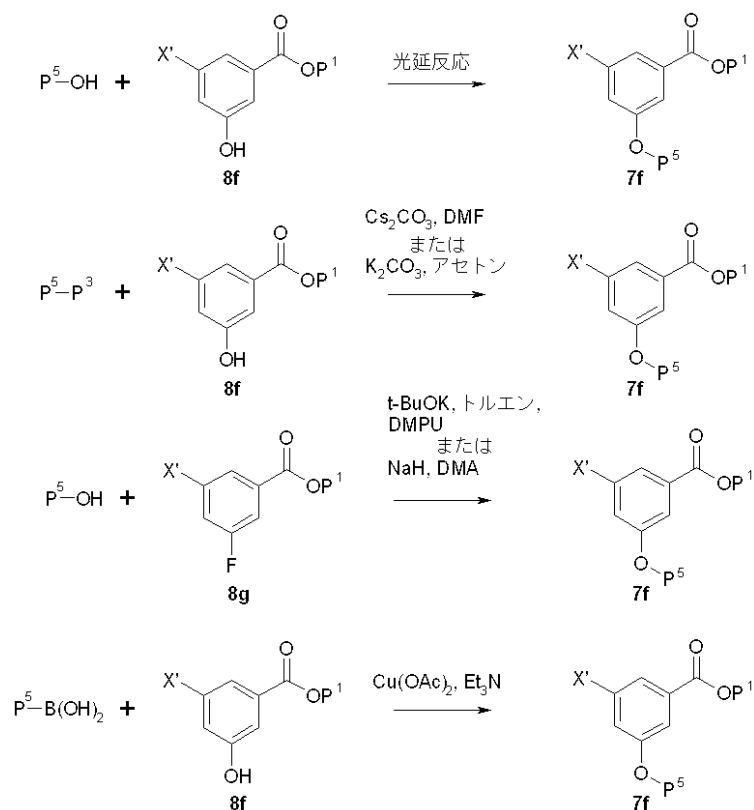
20

【 0 1 1 6】

(iv) R^2 が基 - $E^1 - E^2 - E^3$ (E^1 はOである)である場合、O - P^5 の導入は、スキーム 8 において記載されているように、光延反応 (Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127)、置換反応 (J. Org. Chem. 2006, 71, 2170; Synthesis 2004, 2625)、またはカップリング反応 (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9032) によって行うことができる。

スキーム 8

【化 5 1】



10

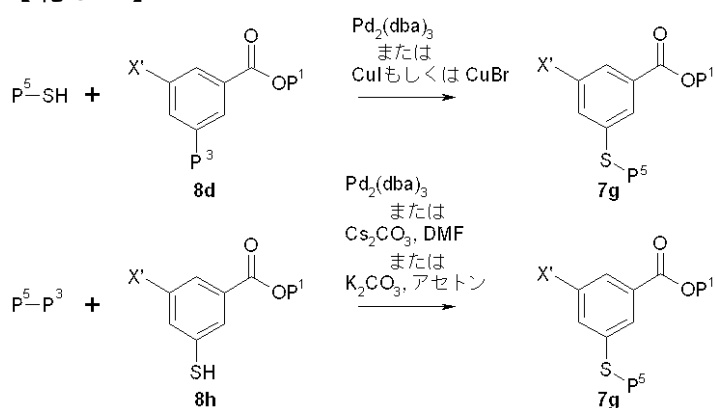
20

【 0 1 1 7】

(v) R^2 が基 - E^1 - E^2 - E^3 (E^1 はSである)である場合、S - P^5 の導入は、スキーム 9 において記載されているように、 $Pd_2(dba)_3$ 、CuBr、またはCuI触媒反応 (Tetrahedron 2001, 57, 3069; Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1283; Synlett 2004, 1254; Org. Lett. 2002, 4, 3517)、または置換反応によって行うことができる。

スキーム 9

【化 5 2】



30

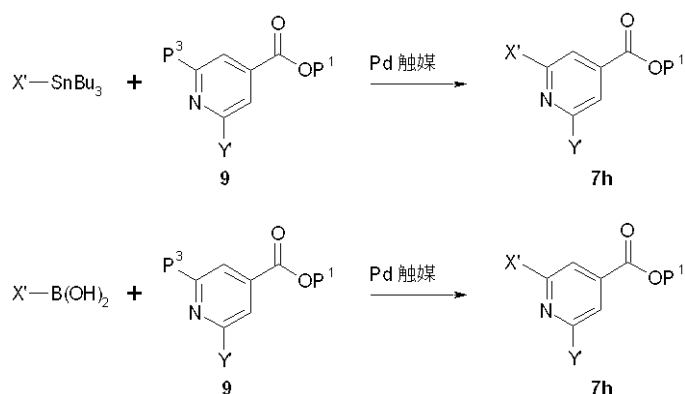
40

$G^2 = N$ および $G^1 = G^3 = CH$ である化合物 7 は、いくつかの公知の方法によって調製することができる：

(i) X がアリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルである場合、X' の導入は、スキーム 10 において記載されているように、スティルカップリング (J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191)、または鈴木カップリング (Chem. Rev. 1995, 95, 2457) によって行うことができる。

スキーム 10

【化 5 3】

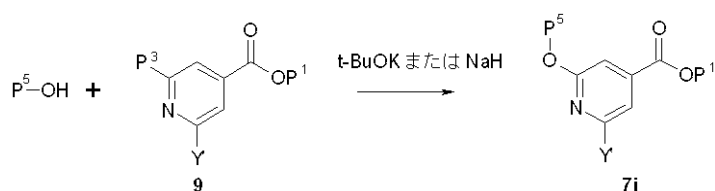


10

(i i) X がアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアリールアルキルオキシである場合、O - P⁵の導入は、スキーム 1 1 において記載されているように置換反応によって行うことができる。

スキーム 1 1

【化 5 4】

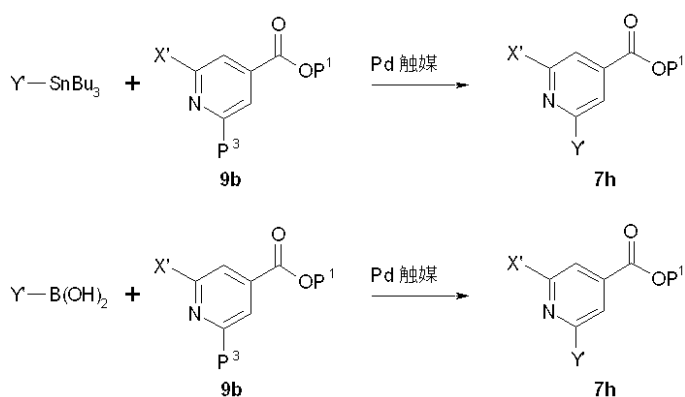


20

(i i i) Y が基 - E² - E³ (E² は直接結合またはアルキレンである) である場合、Y' の導入は、スキーム 1 2 において記載されているように、スティルカップリング (J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630 ; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191)、または鈴木カップリング (Chem. Rev. 1995, 95, 2457) によって行うことができる。

スキーム 1 2

【化 5 5】



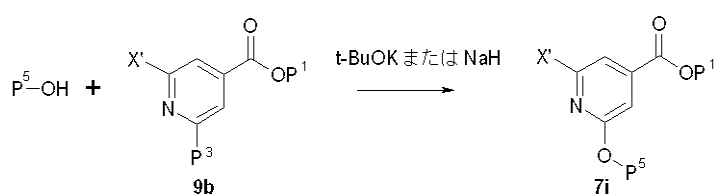
30

(i v) Y が基 - E¹ - E² - E³ (E¹ は O である) である場合、O - P⁵の導入は、スキーム 1 3 において記載されているように置換反応によって行うことができる。

40

スキーム 1 3

【化 5 6】

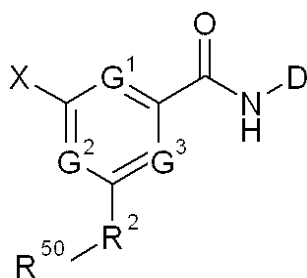


【 0 1 1 8 】

実施例：式 I I の化合物の合成：

50

【化 5 7】



(II)

式 I I の化合物は、下記の代表的スキームにおいて記載されている方法によって調製することができる。所与の試薬および条件は、例示の目的のためのみであり、当業者は代替方法を用いてもよい。下記のスキームは、特許請求の範囲によって定義される本発明を限定しないことを理解すべきである。典型的には、式 I I の化合物の合成には、下記の一般工程 (1) ホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルの脱保護； (2) アミド結合の形成； (3) アリールまたはヘテロアリールカルボン酸の調製； (4) アリールまたはヘテロアリールカルボキシシルエステルの作製； (5) ホスホネートまたはホスフィネートの導入が含まれる。式 I I の化合物の合成におけるホスホネートまたはホスフィネート基の導入のタイミングは、基質の構造に基づいて当業者が自由に決定することができる。スキームにおける可変の基は、特に断りのない限り式 I I について定義した同じ意味を有する。本発明に記載されているスキームにおいて含まれているすべての適用可能な構造において、 P^1 は、 C_{1-4} -アルキルなどの保護基であり； P^2 は、アルキルまたはシクロアルキルであり； P^3 は、F、Cl、Br、I、またはトリフェートなどの脱離基であり； P^5 は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり； X' は X または X に変換することができる官能基であり； Y'' は R^2-R^{50} または R^2-R^{50} に変換することができる官能基であり； Y_1 はアリーレン、アルキレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、またはアリールアルキレンであり； Y_1' は Y_1-R^{50} または Y_1-R^{50} に変換することができる官能基である。スキームにおける保護および脱保護は、当技術分野において一般に公知の手順によって行い得る（例えば、T. W. Greene および P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999）。

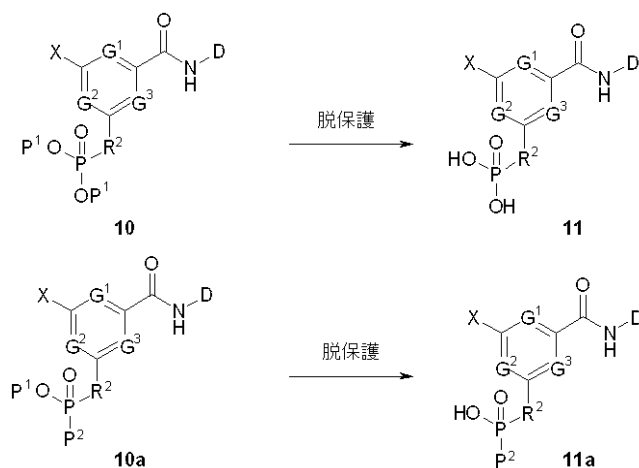
【 0 1 1 9 】

ホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルの脱保護

式 I I の化合物 (R^{50} は、 $-P(O)(OH)_2$ または $-P(O)(OH)P^2$) である) は、公知の開裂法を使用してホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルから調製し得る。ハロゲン化シリルを一般に使用して、様々なホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルを切断し、このように得られたホスホン酸またはホスフィン酸シリルエステルの穏やかな加水分解によって、所望のホスホン酸またはホスフィン酸を得る。必要に応じて、酸掃去剤（例えば、HMDS）を、酸反応性化合物のために使用することができる。このようなハロゲン化シリルには、TMSCl (J. Org. Chem. 1963, 28, 2975)、TMSBr (Tetrahedron Lett. 1977, 155) および TMSI (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978, 870) が挙げられる。アリールおよびベンジルホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルは、水素化分解条件 (Synthesis 1982, 412; J. Med. Chem. 1985, 28, 1208) または金属還元条件 (J. Chem. Soc. 1977, 99, 5188) 下で切断することができる。電気化学 (J. Org. Chem. 1979, 44, 4508) および熱分解 (Synth. Commun. 1980, 10, 299) 条件は、様々なホスホン酸エステルを切断するために使用されてきた。

スキーム 1 4

【化 5 8】



10

【 0 1 2 0 】

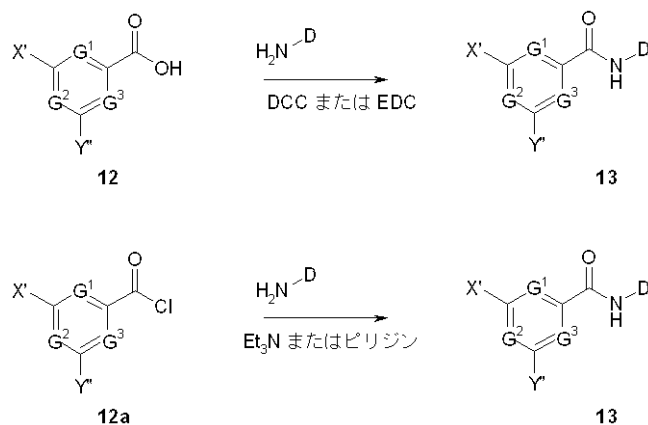
アミド結合の形成

標準的アミド結合の形成方法を使用して、アミノ基とカルボン酸または活性化したその誘導体とをカップリングすることができる。例えば、(i) 公知の方法による D C C または E D C の存在下でのアミンとカルボン酸との反応（例えば、J. Org. Chem. 1977, 42, 2019）；(i i) 塩化オキサリルとの反応によるカルボキシル基の酸塩化物への変換、それに続くクロロホルムまたは D C M 中、塩基（例えば、トリエチルアミンまたはピリジン）の存在下での酸塩化物のアミンとのカップリング（Org. Synth., Collect Vol. V, 1973, 336）；(i i i) 他の公知の手順（Tetrahedron Lett. 1990, 31, 7119；Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6917；J. Org. Chem. 1993, 58, 618）である。

20

スキーム 1 5

【化 5 9】



30

【 0 1 2 1 】

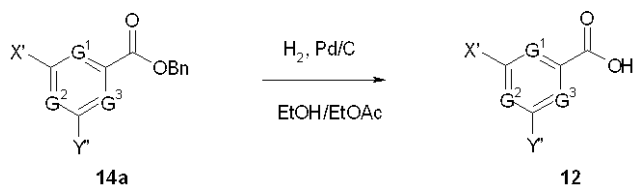
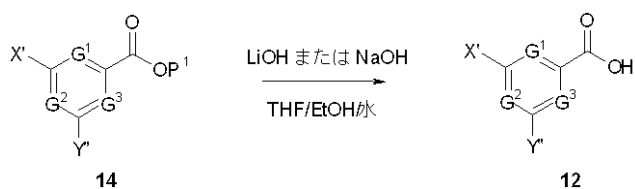
アリールまたはヘテロアリールカルボン酸の調製

エステルの脱保護反応は、当技術分野で周知である。メチルまたはエチルエステルは、T H F / E t O H / 水の混合物中、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムの存在下で脱保護される（例えば、Tetrahedron Lett. 1977, 3529）。水素化分解条件を使用してベンジルエステルを除去する（例えば、Org. React. 1953, VII, 263）。

40

スキーム 1 6

【化 6 0】



10

【 0 1 2 2 】

アリールまたはヘテロアリールカルボキシルエステルの作製

化合物 14 の合成の方法を、それらの置換パターンによって提供する。化合物 14 a の合成は一般に、化合物 14 の合成と同様の合成方法に従う。

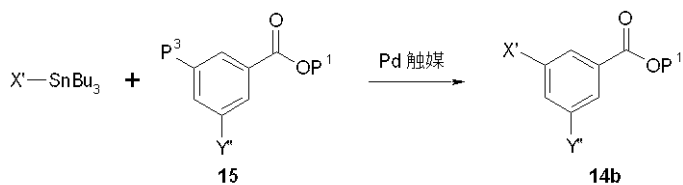
$G^1 = G^2 = G^3 = \text{CH}$ である化合物 14 は、いくつかの公知の方法によって調製することができる：

(i) X がアリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルである場合、X' の導入は、スキーム 17 において記載されているように、スティールカップリング (J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630 ; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191)、鈴木カップリング (Chem. Rev. 1995, 95, 2457)、フリーデル - クラフツアルキル化 (Synlett 1996, 557)、または根岸カップリング (Org. Lett., 2003, 5, 423) によって行うことができる。

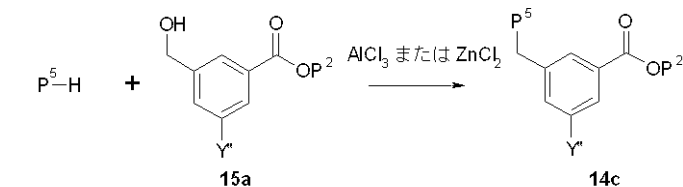
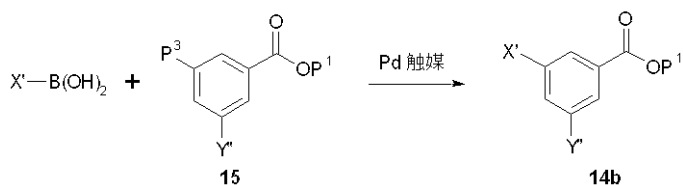
20

スキーム 17

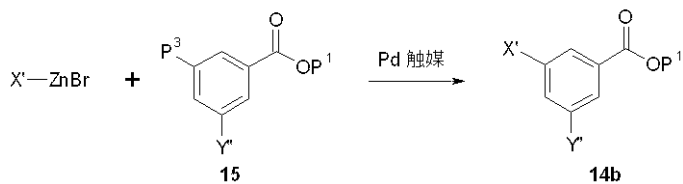
【化 6 1】



30



40



【 0 1 2 3 】

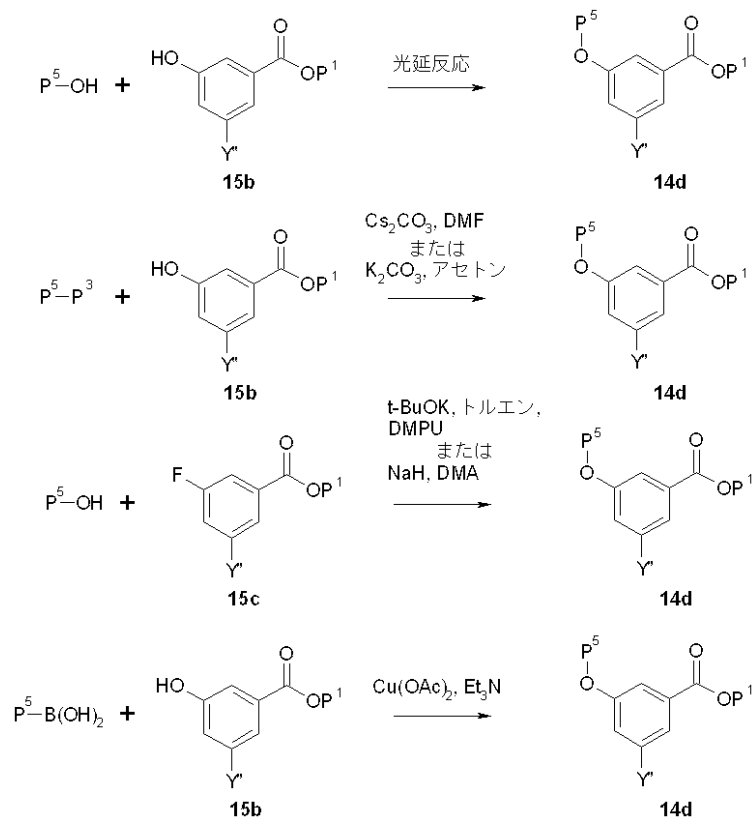
(i i) X が、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、シクロアル

50

キルオキシまたはアリールアルキルオキシである場合、O - P⁵の導入は、スキーム 1 8 において記載されているように、光延反応 (Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127)、置換反応 (J. Org. Chem. 2006, 71, 2170; Synthesis 2004, 2625)、またはカップリング反応 (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9032) によって行うことができる。

スキーム 1 8

【化 6 2】



10

20

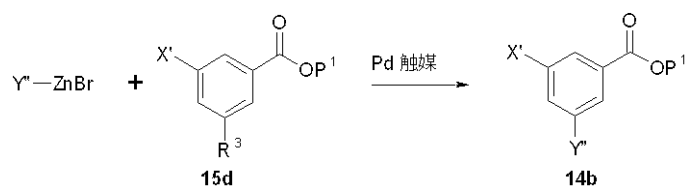
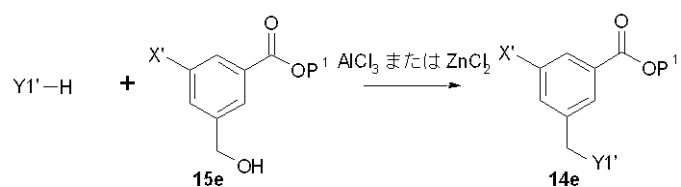
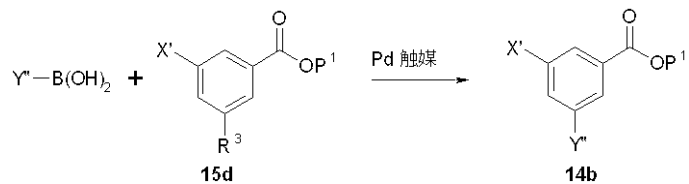
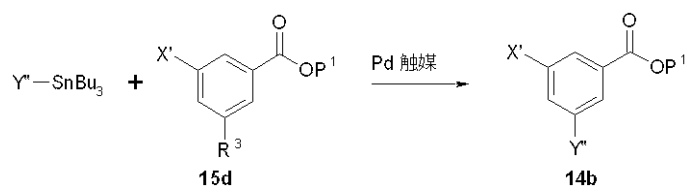
【 0 1 2 4 】

(i i i) R²が、基 - E³ - E⁴ - (E³は、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルキレン、またはシクロアルキレンである) の場合、Y''の導入は、スキーム 1 9 において記載されているように、スティルカップリング (J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191)、鈴木カップリング (Chem. Rev. 1995, 95, 2457)、フリーデル - クラフツアルキル化 (Synlett 1996, 557)、または根岸カップリング (Org. Lett., 2003, 5, 423) によって行うことができる。

スキーム 1 9

30

【化 6 3】



【 0 1 2 5 】

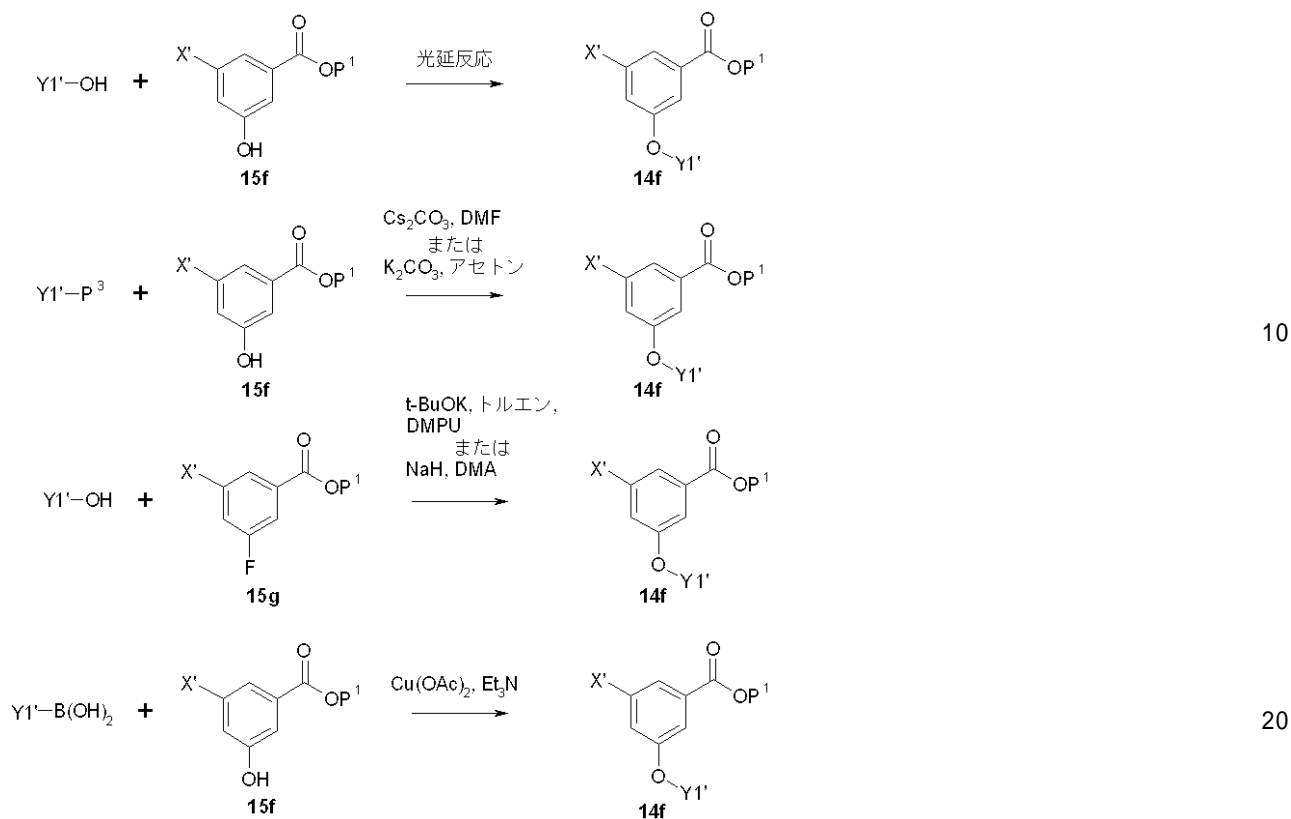
(iv) R^2 が、基 - E^1 - E^2 - E^3 - E^4 - (E^1 はOである)である場合、O - $Y1'$ の導入は、スキーム 20 において記載されているように、光延反応 (Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127)、置換反応 (J. Org. Chem. 2006, 71, 2170; Synthesis 2004, 2625)、またはカップリング反応 (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9032) によって行うことができる。

スキーム 20

10

20

【化 6 4】

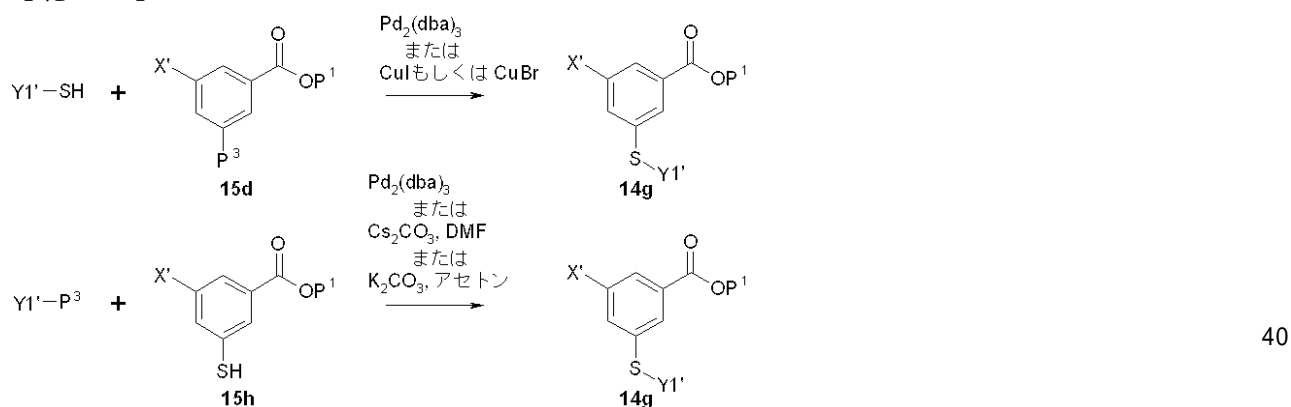


【 0 1 2 6】

(v) Y が、基 - E¹ - E² - E³ - E⁴ - (E¹はSである) の場合、S - Y 1' の導入は、スキーム 2 1 において記載されているように、Pd₂(dba)₃、CuBr、または CuI 触媒反応 (Tetrahedron 2001, 57, 3069; Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1283; Synlett 2004, 1254; Org. Lett. 2002, 4, 3517) または置換反応によって行うことができる。

スキーム 2 1

【化 6 5】



【 0 1 2 7】

ホスホン酸エステルまたはホスフィン酸エステルの導入

一般に、ホスホネートまたはホスフィンエート基の導入は、公知の手順によって行うことができる。式 I I の化合物 (リン含有基は、アリーレンまたは窒素含有ヘテロアリーレンに直接結合している) は、いくつかの公知の方法によって調製し得る。例えば、パラジウム触媒の存在下での臭化フェニル (J. Org. Chem. 1999, 64, 120)、ヨウ化物 (Phosphorus Sulfur 1997, 130, 59) またはトリフェート (J. Org. Chem. 2001, 66, 348) と、亜リン酸ジエチルまたは亜リン酸ジイソプロピルとのカップリング反応は、当技術分野で

広範に使用されている。アルキルホスフィン酸イソプロピルエステルまたはアルキルホスフィン酸エチルエステルを上記の手順において使用して、所望のアルキルホスフィン酸エステルを得ることができる。官能化したアリールホスフィネートは、公知の手順によって調製し得る (Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1651)。

式 I I の化合物 (ホスホネートは、アルキレンリンカーに直接結合している) は、いくつかの公知の方法によって調製し得る。例えば、Michaelis - Arbutov 反応 (Chem. Rev. 1981, 81, 415) をまた使用して、アルキル、ベンジル、アリールアルキル、またはヘテロアリールハロゲン化アルキル/トリフレートと、亜リン酸トリエチルまたは亜リン酸トリスプロピルとをカップリングすることによって、ホスホン酸基を導入することができる。

10

式 I I の化合物 (リン含有基は、H - ホスフィン酸である) は、文献の手順 (Tetrahedron Lett. 1992, 33, 813; J. Orgnomet. Chem. 2005, 690, 2388; Tetrahedron 2005, 61, 6315) によって形成することができる。これらの H - ホスフィン酸誘導体は、アルキル化して、公知の手順 (Synthesis 1985, 896; Synthesis 1986, 240; Phosphorus Sulfur 1996, 115, 255; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 10168; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3842) によって相当するアルキルホスフィネートを得ることができる。

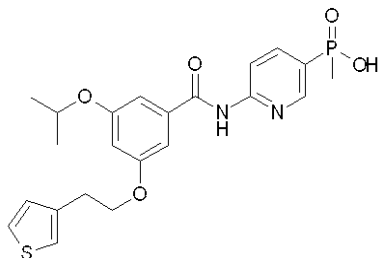
【 0 1 2 8 】

実施例 1

{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イル } - メチルホスフィン酸

20

【 化 6 6 】



{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イル } - メチル - ホスフィン酸エチルエステル (4 6 9 m g 、 0 . 9 6 0 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液に、H M D S (1 . 6 2 m L 、 7 . 6 8 m m o l) および T M S B r (0 . 5 1 m L 、 3 . 8 4 m m o l) を室温で加えた。室温で一晩攪拌した。2日目に、T M S I (0 . 0 7 m L 、 0 . 4 8 0 m m o l) を、乳状の混合物に加えた。室温で 1 . 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、E t O A c (1 0 m L) に再溶解し、0 . 4 μ m のシリンジフィルターを通して濾過し、不溶性 N H ₄ B r を除去した。濾液を濃縮し、残渣を M e O H (1 0 m L) に溶解し、室温で 3 時間攪拌し、再び濃縮した。このように得られた残渣を、E t O A c および水に分配した。層を分離した後、水層を E t O A c (2 ×) で抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (1 ×) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イル } - メチルホスフィン酸 (2 4 2 m g 、 5 3 %) を黄色い泡として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.08 (br, 1 H), 8.68 (ddd, , J = 6, 2, 1 Hz, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 7.51 (dd, J = 5, 3 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.15 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 1.58 (d, J = 15 Hz, 3 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H); LC-MS (m/z): 461.3 [C₂₃H₂₅N₂O₅PS + H]⁺. 元素分析: 計算値 (C₂₃H₂₅N₂O₅PS + 1.1H₂O): C, 55.02; H, 5.71; N, 5.83. 実測値: C, 55.02; H, 5.31; N, 5.44.

30

40

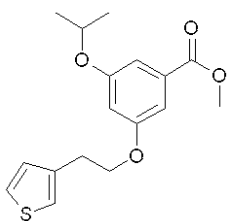
【 0 1 2 9 】

実施例 1 の調製のための中間体を、下記で説明するように経路 1 によって調製した。
経路 1

50

エステル

【化 6 9】



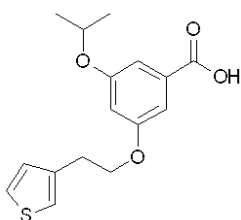
攪拌した 3 - ヒドロキシ - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル (3 . 7 6 g 、 1 7 . 9 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 溶液に、室温で $P P h_3$ (4 . 9 3 g 、 1 8 . 8 m m o l) および 2 - (3 - チエニル) エタノール (2 . 1 0 m L 、 1 8 . 8 m m o l) を加えた。溶媒が蒸発しないように外部冷却しながら D I A D (3 . 7 1 m L 、 1 8 . 8 m m o l) を室温で滴下した。このように得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮し、残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (5 × 2 5 c m 、 ヘキサン / E t O A c 、 v / v = 1 0 : 1 、 5 : 1) によって精製した。生成物を含有する画分をブールし、濃縮し、3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル (5 . 2 4 g 、 9 1 %) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7.28 (dd , J = 5 , 3 H z , 1 H) , 7.15-7.18 (m , 2 H) , 7.08-7.09 (m , 1) , 7.03 (dd , J = 5 , 1 H z , 1 H) , 6.63 (m , 1 H) , 4.58 (m , 1 H) , 4.19 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3.89 (s , 3 H) , 3.12 (t , J = 7 H z , 2 H) , 1.33 (d , J = 6 H z , 6 H) .

【 0 1 3 2 】

段階 C :

3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - 安息香酸

【化 7 0】



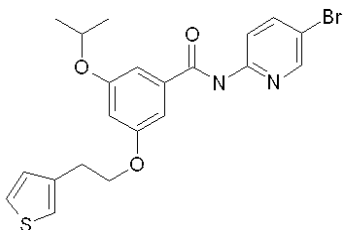
3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル (5 . 2 4 g 、 1 6 . 4 m m o l) の T H F (1 2 0 m L) 溶液に、E t O H (8 0 m L) および水 (4 0 m L) を室温に加えた。水酸化ナトリウム溶液 (1 . 0 M 、 4 9 . 1 m L) を、必要であれば外部冷却をしながらゆっくりと加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。2 日目に、有機溶媒を蒸発によって除去した。残渣をエーテルおよび水に分配した。エーテル層を廃棄した後、水層を H C l (6 . 0 M 、 約 8 . 2 m L) で p H < 1 に酸性化し、E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (1 ×) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - 安息香酸 (4 . 5 4 g 、 9 0 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7.29 (dd , J = 5 , 3 H z , 1 H) , 7.22-7.24 (m , 2 H) , 7.09-7.10 (m , 1 H) , 7.04 (dd , J = 5 , 1 H z , 1 H) , 6.69 (m , 1 H) , 4.59 (m , 1 H) , 4.21 (t , J = 7 H z , 2 H) , 3.14 (t , J = 7 H z , 2 H) , 1.35 (d , J = 6 H z , 6 H) .

【 0 1 3 3 】

段階 D :

N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド

【化 7 1】



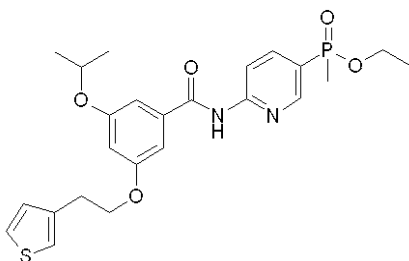
3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - 安息香酸 (2 . 5 g 、 8 . 1 6 m m o l) の D C M (5 0 m L) 溶液に、 (C O C l) ₂ (1 . 4 2 m L 、 1 6 . 3 m m o l) および D M F (0 . 0 6 m L 、 0 . 8 1 6 m m o l) を室温で加えた。室温で 1 . 5 時間撹拌した後、混合物を濃縮した。このように得られた残渣を 5 0 m L の無水トルエンと共沸させ、次いで D C M (4 0 m L) に再溶解し、0 に冷却した。ピリジンおよび 2 - アミノ - 5 - ブロモ - ピリジンの D C M (1 0 m L) 溶液を、反応フラスコにゆっくり加えた。このように得られた混合物を、室温で一晩撹拌した。2 日目に、溶媒を除去し、残渣を E t O A c および水に分配した。有機層を分離し、ブライン (1 ×) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (6 × 2 5 c m 、ヘキサン / E t O A c 、 v / v = 1 0 : 1 、 5 : 1 、 3 : 1) によって精製した。カップリング生成物を含有する画分をプールし、濃縮し、N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド (3 . 7 8 g 、 9 0 %) を黄色い泡として得た。¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) : 8.56 (br, 1 H), 8.30-8.33 (m, 2 H), 7.85 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 5, 3 Hz, 1 H), 7.09-7.10 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 6.97-7.00 (m, 2 H), 6.63 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.21 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.14 (t, J = 7 Hz, 2 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 6 H).

【 0 1 3 4 】

段階 E :

{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イル } - メチル - ホスフィン酸エチルエステル

【化 7 2】



撹拌した N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド (1 . 6 9 g 、 3 . 6 6 m m o l) のトルエン (4 0 m L) 溶液に、メチルホスフィン酸エチルエステル (0 . 4 7 5 g 、 4 . 4 0 m m o l) 、パラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (0 . 8 4 6 g 、 0 . 7 3 3 m m o l) 、および E t ₃ N (1 . 5 4 m L 、 1 0 . 9 m m o l) の D C M (5 . 0 m L) 溶液を室温で加えた。混合物を 9 0 で一晩加熱した。室温に冷却し、濃縮した。E t O A c および水を加え、混合物をセライトのパッドで濾過し、不溶性固形物を除去した。有機層を分離し、ブライン (1 ×) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (6 × 2 5 c m 、ヘキサン / E t O A c 、 v / v = 1 : 3 、 E t O A c 、 E t O A c 中の 1 % M e O H) によって精製した。生成物を含有する画分をプールし、濃縮し、{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イル } - メチル - ホスフィン酸エチルエステル (1 . 6 5 g 、 9 2 %) を黄色の油状物として

得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.74 (br, 1 H), 8.68 (ddd, $J = 6, 2, 1$ Hz, 1 H), 8.49 (ddd, $J = 9, 2, 1$ Hz, 1 H), 8.10 (ddd, $J = 11, 9, 2$ Hz, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1 H), 7.43-7.47 (m, 1 H), 7.29 (dd, $J = 5, 3$ Hz, 1 H), 7.09-7.10 (m, 1 H), 7.04 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 6.99-7.03 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.22 (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 4.07-4.15 (m, 1 H), 3.84-3.92 (m, 1 H), 3.14 (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 1.70 (d, $J = 15$ Hz, 3 H), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.23-1.31 (m, 3 H).

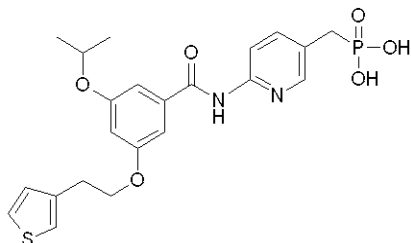
【0135】

実施例 2

{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - ホスホン酸塩酸塩

10

【化73】



{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - ホスホン酸ジエチルエステル (86 . 0 m g 、 0 . 166 mmol) を、DCM (0 . 8 mL) に溶解し、-78 に冷却した。TMSBr (0 . 21 mL 、 1 . 61 mmol) を加え、反応混合物を室温に24時間に亘って温めさせた。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル (5 mL) および1Nの水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) に分配した。水層をジエチルエーテル (5 mL) で2度すすぎ、次いで濃塩酸でpH = 1に酸性化し、EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物 { 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - ホスホン酸塩酸塩 (16 . 6 m g 、 21 . 6 % 収率) を薄茶色の泡として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.70 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.25 (t, 2 H), 3.10 (t, 2 H), 2.95 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 1.25 (s, 6 H); LCMS (m/z): 477.1 [$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} + \text{H}$] $^+$. 元素分析: 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} + 1.2 \text{ HCl}$): C, 50.79; H, 5.08; N, 5.38. 実測値: C, 50.72; H, 4.91; N, 4.80.

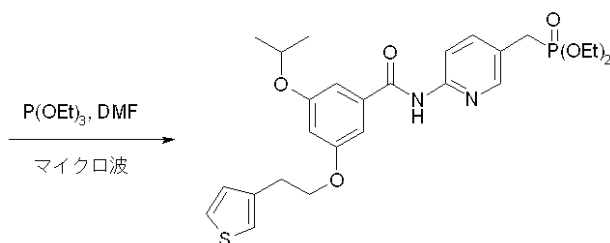
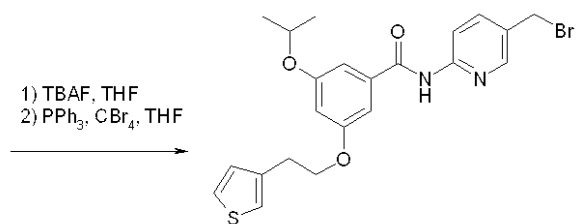
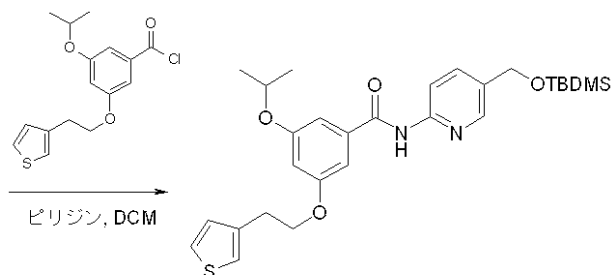
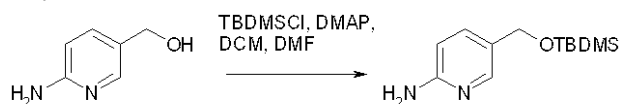
20

30

実施例 2 の調製のための中間体を、下記で説明するように経路 2 によって調製した。

経路 2

【化 7 4】

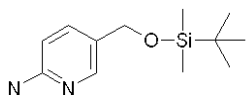


【 0 1 3 6】

段階 A :

5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミン

【化 7 5】



(6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - メタノール (1.00 g、8.06 mmol) を、DCM / DMF (v / v 4 : 1、50 mL) の混合物に攪拌しながら溶解し、0 に冷却した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.99 mL、12.09 mmol)、tert - ブチル - クロロ - ジメチル - シラン (1.67 g、11.1 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.02 g、0.16 mmol) を加えた。室温で 20 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーション下で濃縮し、EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) に分配した。有機層を水 (20 mL)、次いで飽和塩化ナトリウム液体 (20 mL) ですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、黄色の油状物へと濃縮した。10 ~ 100 % 勾配の酢酸エチル - ヘキサンによるシリカゲル上のクロマトグラフィー後、5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミン (1.71 g、89.0 % 収率) を白色の結晶として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.78 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 0.80 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); LCMS (m/z

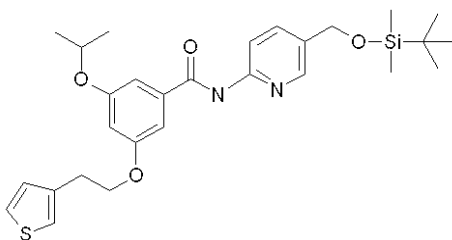
): 239.4 [C₁₂H₂₂N₂O₂Si + H]⁺.

【0137】

段階B:

N-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-3-イソプロポキシ-5-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-ベンズアミド

【化76】



10

3-イソプロポキシ-5-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-安息香酸(2.03 g、6.61 mmol)を、DMF(0.05 mL)と共にDCM(33 mL)に溶解し、0 に冷却した。塩化オキサリル(1.16 mL、13.22 mmol)を滴下し、混合物を1.5時間撹拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留する塩化オキサリルを除去した。黄色の油状物をDCM(33 mL)に再溶解し、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イルアミン(1.71 g、7.17 mmol)およびピリジン(0.86 mL、10.5 mmol)を加えた。16時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc(50 mL)および水(50 mL)に分配した。有機層を水(30 mL)、次いで飽和塩化ナトリウム液体(30 mL)ですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、茶色の油状物へと濃縮した。5~30%勾配の酢酸エチル-ヘキサンによるシリカゲル上のクロマトグラフィー後、N-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-3-イソプロポキシ-5-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-ベンズアミド(1.25 g、36.0%収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.65 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.60 (m, 1 H), 4.15 (t, 2 H), 2.95 (t, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 1.0 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); LCMS (m/z): 527.3 [C₂₈H₃₈N₂O₄SSi + H]⁺.

20

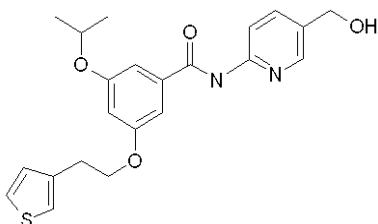
30

【0138】

段階C:

N-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-3-イソプロポキシ-5-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-ベンズアミド

【化77】



40

N-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-3-イソプロポキシ-5-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-ベンズアミド(1.25 g、2.37 mmol)をTHF(12 mL)に溶解し、0 に冷却した。フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1.0 M溶液、3.08 mL、3.08 mmol)を滴下し、混合物を24時間に亘って室温に温めさせた。反応混合物を減圧下で

50

濃縮し、EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) に分配した。有機層を水 (20 mL)、次いで飽和塩化ナトリウム液体 (20 mL) ですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、黄色の油状物へと濃縮した。15 ~ 100 % 勾配の酢酸エチル - ヘキサンによるシリカゲル上のクロマトグラフィー後、N - (5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド (0.73 g、74.9 % 収率) を無色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.75 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.50 (d, J = 3.0 Hz, 2 H), 4.25 (t, 2 H), 3.05 (t, 2 H), 1.25 (s, 6 H); LCMS (m/z): 413.1 [C₂₂H₂₄N₂O₄S + H] +.

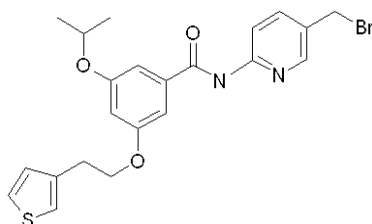
10

【0139】

段階 D :

N - (5 - ブロモメチル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド

【化78】



20

THF (10 mL) 中の N - (5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド (0.79 g、1.92 mmol) を、トリフェニルホスフィン (1.03 g、3.84 mmol) および四臭化炭素 (1.27 g、3.84 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液に加えた。16 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) に分配した。有機層を水 (20 mL)、次いで飽和塩化ナトリウム液体 (20 mL) ですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、黄色の油状物へと濃縮した。5 ~ 100 % 勾配の酢酸エチル - ヘキサンによるシリカゲル上のクロマトグラフィー後、N - (5 - ブロモメチル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド (0.92 g、101.3 % 収率) をいくらかの不純物を含めて得たが、そのまま使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.85 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 4.70 (m, 1 H), 4.25 (t, 2 H), 3.05 (t, 2 H), 1.25 (s, 6 H); LCMS (m/z): 477.1 [C₂₂H₂₃BrN₂O₃S + H] +.

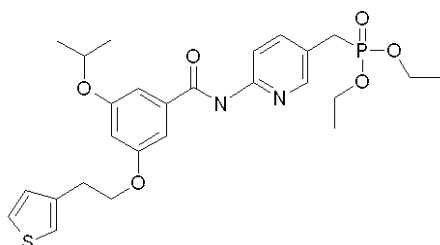
30

【0140】

段階 E :

{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - ホスホン酸ジエチルエステル

【化79】



40

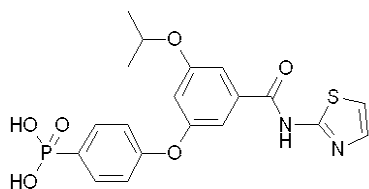
50

N - (5 - ブロモメチル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンズアミド (0 . 4 6 g、0 . 9 7 m m o l) を、DMF (5 m L) に溶解した。亜リン酸トリエチル (0 . 5 1 m L、2 . 9 1 m m o l) を加え、反応混合物を 1 8 0 ° で 3 0 分間マイクロ波照射にかけた。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (2 0 m L) および水 (2 0 m L) に分配した。有機層を水 (1 0 m L)、次いで飽和塩化ナトリウム液体 (1 0 m L) ですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、茶色の油状物へと濃縮した。5 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル - ヘキサンから 1 0 % メタノール - 酢酸エチルの勾配によるシリカゲル上のクロマトグラフィー後、{ 6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - ホスホン酸ジエチルエステル (8 6 . 0 m g、1 6 . 6 % 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 10.85 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.25 (t, 2 H), 3.95 (m, 4 H), 3.25 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.05 (t, 2 H), 1.25 (s, 6 H), 1.15 (m, 6 H); LCMS (m/z): 533.2 [C₂₆H₃₃N₂O₆PS + H]⁺.

【 0 1 4 1 】

実施例 3

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸
【 化 8 0 】

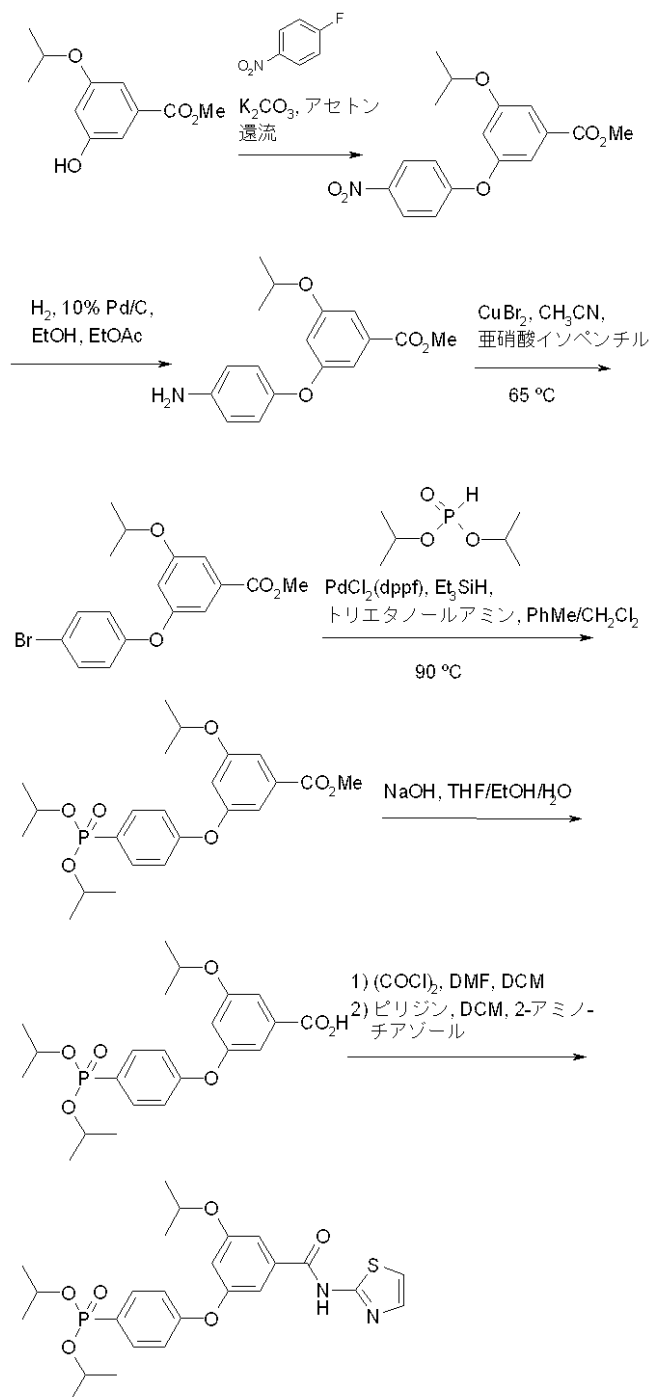


{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸ジイソプロピルエステル (1 . 9 2 g、3 . 7 8 m m o l) から出発して、{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸を、実施例 1 における T M S B r 脱保護手順によって白色固形物 (1 . 3 8 g、3 . 1 1 m m o l) として合成した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.73-7.77 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.33-7.35 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 4.77-4.82 (m, 1 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 6 H); LC-MS (m/z): 435.4 [C₁₉H₁₉N₂O₆PS + H]⁺. 元素分析: 計算値 (C₁₉H₁₉N₂O₆PS + 0.7H₂O): C, 51.05; H, 4.60; N, 6.27. 実測値: C, 50.90; H, 4.88; N, 6.67.

実施例 3 の調製のための中間体を、下記で説明するように経路 3 によって調製した。

経路 3

【化 8 1】



10

20

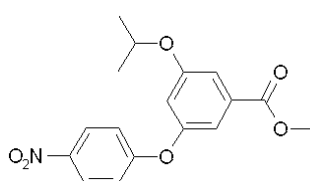
30

【 0 1 4 2 】

段階 A :

3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステル

【化 8 2】



3 - ヒドロキシ - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル (7 . 0 0 g 、 3 3 . 3 m m o l) のアセトン (8 0 m L) 溶液に、 K_2CO_3 (5 . 0 6 g 、 3 6 . 6 m m o l) および 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (3 . 5 3 m L 、 3 3 . 3 m m o l) を室温

50

で加えた。このように得られた混合物を12時間還流させた。次いで、混合物をセライトのパッドで濾過し、不溶性塩を除去し、ケーキをアセトンですすいだ。合わせた濾液を真空下で濃縮し、残渣を得て、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(7.5×30cm、ヘキサン/EtOAc、v/v10:1、5:1)によって精製した。モノアルキル化生成物を含有する画分をプールし、濃縮し、3-イソプロポキシ-5-(4-ニトロ-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル(11.0g、44%)を茶色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.22 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.43 (dd, J = 1, 2 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 1, 2 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.80 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 4.56-4.64 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 6 H).

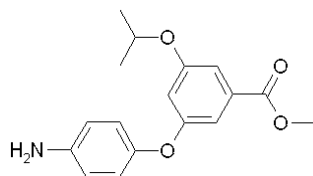
【0143】

10

段階B:

3-イソプロポキシ-5-(4-ニトロ-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル

【化83】



EtOH/EtOAc(v/v1:10、44mL)中の3-イソプロポキシ-5-(4-ニトロ-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル(11.0g、33.3mmol)とPd/C(3.50g、10%wt、3.33mmol)触媒との混合物を、Parr装置を使用して50psiのH₂で3時間水素付加した。混合物をセライトのパッドで濾過し、ケーキをEtOAcで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、トルエン(1×)と共沸させ、3-イソプロポキシ-5-(4-ニトロ-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル(8.94g、29.7mmol)を黄色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.21 (dd, J = 1, 2 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 1, 2 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.65 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 4.51-4.59 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6 H).

20

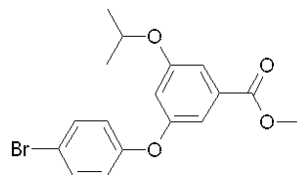
【0144】

段階C:

30

3-(4-ブロモ-フェノキシ)-5-イソプロポキシ-安息香酸メチルエステル

【化84】



CH₃CN(100mL)中のCuBr₂(8.28g、37.1mmol)を含有するフラスコに、亜硝酸t-ブチル(8.06mL、50.4mmol)を室温で加えた。混合物を65に加熱した。次いで、3-イソプロポキシ-5-(4-ニトロ-フェノキシ)-安息香酸メチルエステルのDMF(50mL)溶液を、10分間でゆっくり加えた。添加の完了後、溶液を65で1時間静置した。室温に冷却した。混合物を濃縮し、残渣をHCl(1N)およびEtOAcに分配した。有機層を分離し、ブライン(1×)で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣を得て、それをシリカゲルカラム(6×25cm、ヘキサン/EtOAc、v/v=10:1、5:1)によって精製した。生成物を含有する画分をプールし、濃縮し、3-(4-ブロモ-フェノキシ)-5-イソプロポキシ-安息香酸メチルエステルを黄色の油状物(8.69g、71%)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.45 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.31 (dd, J = 1, 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 1, 2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.70 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 4.53-4.61 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6 Hz, 6 H).

40

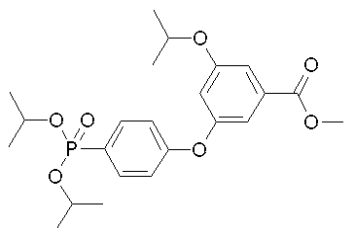
50

【 0 1 4 5 】

段階 D :

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル

【 化 8 5 】



10

撈拌した 3 - (4 - ブロモ - フェノキシ) - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル (5 . 0 0 g) のトルエン (1 2 0 m L) 溶液に、亜リン酸ジイソプロピル (2 . 8 0 m L) 、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加体 (1 . 0 0 g 、 1 . 3 7 m m o l) 、トリエチルシラン (0 . 4 4 m L 、 2 . 7 4 m m o l) 、および E t ₃N (5 . 7 2 m L 、 4 1 . 1 m m o l) を室温で加えた。D C M (1 2 m L) を反応フラスコに加え、それを窒素でパージした。混合物を 9 0 ° で一晩加熱した。室温に冷却し、濃縮した。E t O A c および水を加え、混合物をセライトのパッドで濾過し、不溶物を除去した。有機層を分離し、ブライン (1 ×) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム (6 × 2 5 c m 、ヘキサン / E t O A c 、 v / v = 5 : 1 、 1 : 1) によって精製した。生成物を含有する画分をプールし、濃縮し、3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル (4 . 0 g 、 6 5 %) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz , C D C l ₃) : 7.77 (dd , J = 9 , 13 Hz , 2 H) , 7.36 (dd , J = 1 , 2 Hz , 1 H) , 7.26 (m , 1 H) , 7.02 (dd , J = 4 , 9 Hz , 2 H) , 6.76 (dd , J = 2 , 2 Hz , 1 H) , 4.63-4.74 (m , 2 H) , 4.54-4.62 (m , 1 H) , 1.37 (d , J = 6 Hz , 6 H) , 1.33 (d , J = 6 Hz , 6 H) 1.24 (d , J = 6 Hz , 6 H) .

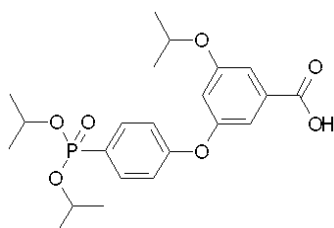
20

【 0 1 4 6 】

段階 E :

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸

【 化 8 6 】



40

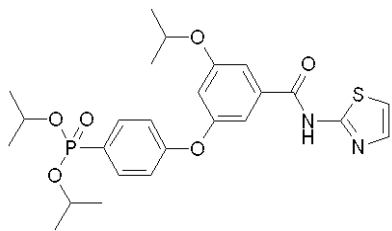
3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル (8 . 0 0 g 、 1 7 . 8 m m o l) から出発して、3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸を、実施例 1 における段階 C によって黄色の油状物 (7 . 6 4 g 、 1 7 . 6 m m o l) として合成した。¹H NMR (300 MHz , C D C l ₃) : 7.80 (dd , J = 9 , 13 Hz , 2 H) , 7.44 (dd , J = 1 , 2 Hz , 1 H) , 7.33 (dd , J = 1 , 2 Hz , 1 H) , 7.05 (dd , J = 4 , 9 Hz , 2 H) , 6.81 (d , J = 2 , 2 Hz , 1 H) , 4.67-4.78 (m , 2 H) , 4.56-4.64 (m , 1 H) , 1.39 (d , J = 6 Hz , 6 H) , 1.35 (d , J = 6 Hz , 6 H) 1.25 (d , J = 6 Hz , 6 H) .

【 0 1 4 7 】

段階 F :

50

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸ジイソプロピルエステル
【化 8 7】



10

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 (7 . 6 4 g 、 1 7 . 6 m m o l) および 2 - アミノチアゾール (1 . 8 4 g 、 1 8 . 4 m m o l) から出発して、{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸を、実施例 1 における段階 D によって黄色のゴム (8 . 8 0 g 、 1 7 . 0 m m o l) として合成した。¹H NMR (30 0 MHz, CDCl₃) : 7.78 (dd, J = 9, 13 Hz, 2 H), 7.29-7.30 (m, 1 H), 7.18-7.20 (m, 2 H), 7.04 (dd, J = 4, 9 Hz, 2 H), 6.94 (d J = 4 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 4.63-4.74 (m, 2 H), 4.51-4.59 (m, 1 H), 1.36 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.33 (d, J = 6 Hz, 6 H) 1.24 (d, J = 6 Hz, 6 H).

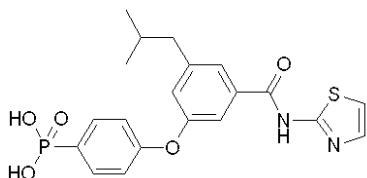
【 0 1 4 8 】

20

実施例 4 :

{ 4 - [3 - イソブチル - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } ホスホン酸

【化 8 8】



実施例 3 に記載したものと同一方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 3 - ヒドロキシ - 5 - イソブチル安息香酸メチルエステルから製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.89 (d, 6H, J = 7 Hz), 1.92 (m, 1H), 2.54 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 8, 3 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.70 (dd, 2H, J = 12, 8 Hz), 7.79 (s, 1H); LCMS m/z = 433.1 [C₂₀H₂₁N₂O₅PS + H]⁺.

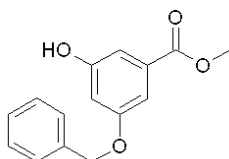
【 0 1 4 9 】

30

段階 A :

3 - ベンジルオキシ - 5 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル

【化 8 9】



40

3 , 5 - ジヒドロキシ安息香酸メチル (1 5 . 0 g 、 8 9 . 2 1 m m o l) のアセトン溶液 (3 5 0 m L) に、炭酸カリウム (1 3 . 5 6 g 、 9 8 . 1 3 m m o l) を加え、続いて臭化ベンジル (1 1 . 2 m L 、 9 3 . 6 m m o l) を加えた。混合物を 3 時間還流した。室温に冷却した後、固形物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を E t O A c - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、3 - ベンジルオキシ - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (7 . 0 8 g 、 3 1 %) を得た。

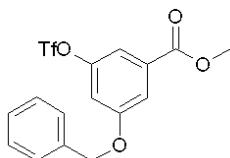
50

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.81 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.64-6.66 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 9.89 (br s, 1H).

【0150】

段階B:

3 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチルエステル
【化90】



10

3 - ベンジルオキシ - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (1.50 g、5.81 mmol) の DCM 溶液 (60 mL) に、-78 ° で、ジイソプロピルエチルアミン (1.05 mL、6.39 mmol) を加えた。-78 ° で20分間攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.07 mL、6.39 mmol) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、有機層を HCl (1 N)、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発させて、3 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチルエステル (2.28 g、100%) を得た。

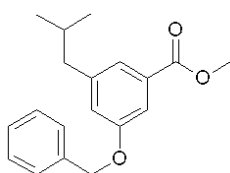
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.87 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H).

20

【0151】

段階C:

3 - ベンジルオキシ - 5 - イソブチル安息香酸メチルエステル
【化91】



30

マイクロ波反応バイアルに、3 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチルエステル (70 mg、0.179 mmol)、塩化リチウム (23 mg、0.537 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg、0.009 mmol) および THF (3 mL) を加えた。臭化イソブチル亜鉛 (0.5 M THF 溶液) (0.537 mL、0.269 mmol) を加え、バイアルを密封した。マイクロ波反応器中5分間130 ° で加熱した後、反応混合物をシリカゲル上に吸着させ、酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、3 - ベンジルオキシ - 5 - イソブチル安息香酸メチルエステル (36 mg、68%) を得た。

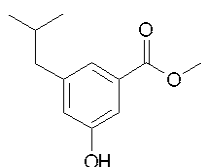
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.850 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.78-1.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.33-7.48 (m, 7H).

40

【0152】

段階D:

3 - ヒドロキシ - 5 - イソブチル安息香酸メチルエステル
【化92】



3 - ベンジルオキシ - 5 - イソブチル安息香酸メチルエステル (388 mg、1.30

50

mmol)のエタノール溶液(20 mL)に、水酸化パラジウム(80 mg、20重量%炭素上)を加えた。パール(Parr)水素化装置において3時間45 psiで振とうした後、セライトパッドを通して触媒を濾過し、溶媒を蒸発させて、3-ヒドロキシ-5-イソブチル安息香酸メチルエステル(271 mg、100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 0.850 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.77-1.84 (m, 1H), 2.42 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 3.81 (s, 3H), 6.81-6.82 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 9.70 (s, 1H).

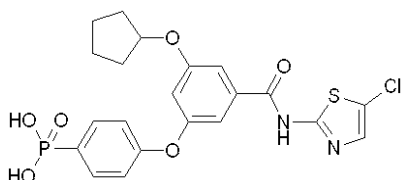
【0153】

実施例5:

{4-[3-(5-クロロチアゾール-2-イルカルバモイル)-5-シクロペンチルオキシフェノキシ]フェニル}ホスホン酸

10

【化93】



実施例3に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を3-(4-プロモフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルから製造した。

20

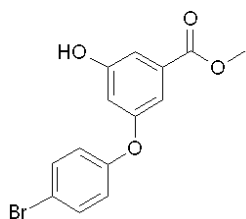
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.58-1.61 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 4H), 1.91-1.96 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 6.87 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.13 (dd, 2H, $J = 9, 2$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.48 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H, $J = 12, 9$ Hz); LCMS $m/z = 495.4$ [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{PS} + \text{H}$] $^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{PS}$ についての元素分析: C, 50.97; H, 4.07; N, 5.66. 実測値: C, 50.61; H, 3.70; N, 5.54.

【0154】

段階A:

3-(4-プロモフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

【化94】



30

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸メチル(8.0 g、47.6 mmol)のDCM溶液(800 mL)に、4-プロモフェニルボロン酸(9.56 g、47.6 mmol)、酢酸銅(II)(8.6 g、47.6 mmol)、4-モレキュラ・シーブス(4 g)、およびピリジン(19.4 mL、238.0 mmol)を加えた。室温で72時間撹拌した後、さらに4-プロモフェニルボロン酸(7 g、35 mmol)を加え、さらに16時間撹拌し続けた。溶媒を蒸発させて、反応混合物をジエチルエーテルに再溶解した。HCl(1N)、食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させた。残渣を酢酸エチル-ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、3-(4-プロモフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(3.4 g、22%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 3.78 (s, 3H), 6.64-6.66 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.02 (dd, 2H, $J = 7, 2$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.57 (dd, 2H, $J = 7, 2$ Hz).

【0155】

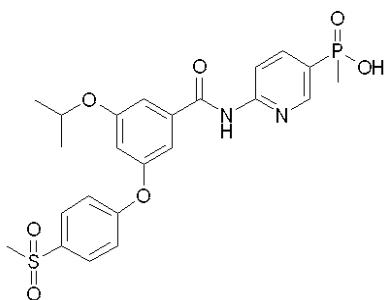
実施例6:

{6-[3-イソプロポキシ-5-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-ベンゾイル

50

アミノ } - ピリジン - 3 - イル } - メチル - ホスフィン酸

【化 9 5】



10

実施例 1 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステルから製造した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.99 (br, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.21 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). LC MS (m/z): 507.4 [$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS} + \text{H}$] $^+$. についての元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS} + 0.5 \text{ HBr}$): C, 47.38; H, 4.67; N, 5.53. 実測値: C, 47.65; H, 4.47; N, 5.28.

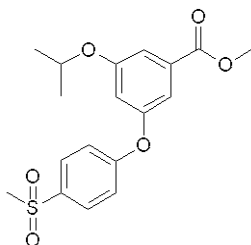
【 0 1 5 6】

段階 A :

20

3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステル

【化 9 6】



30

3 - ヒドロキシ - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル (3.20 g、15.2 mmol) の DMF 溶液 (80 mL) に、 Cs_2CO_3 (5.45 g、16.7 mmol) および 4 - フルオロフェニルメチルスルホン (2.65 g、15.2 mmol) を室温に加えた。生じた混合物を 12 時間 115 で加熱した。次いで混合物を濃縮した。生じた残渣を EtOAc と水の間で分液した。水層を分離し、EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて、水 (1 ×) で洗浄し、乾燥し、残渣に濃縮し、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (7.5 × 30 cm、ヘキサン / EtOAc、v / v 5 : 1, 2 : 1, 1 : 1) によって精製した。モノアルキル化生成物を含む画分をプールし、濃縮して、黄色油として、3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステル (5.60 g、100%) を得た。

40

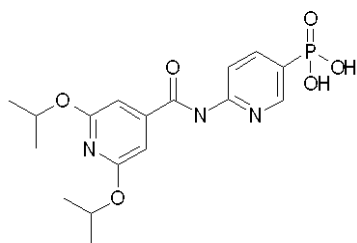
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.90 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 4.56-4.63 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 6 H).

【 0 1 5 7】

実施例 7 :

{ 6 - [(2 - イソブトキシ - 6 - イソプロポキシ - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - ホスホン酸

【化 9 7】



実施例 1 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 2 - イソブトキシ - 6 - イソプロポキシイソニコチン酸から製造した。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.98 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 1.32 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 2.00-2.09 (m, 1H), 4.05 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 5.13-5.22 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H), 11.10 (s, 1H). LCMS $m/z = 410.4$ [$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{P} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{P} + 0.7 \text{ H}_2\text{O}$ についての元素分析: C, 51.23; H, 6.07; N, 9.96. 実測値: C, 51.26; H, 6.00; N, 9.86.

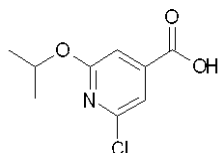
【 0 1 5 8 】

段階 A :

2 - クロロ - 6 - イソプロポキシイソニコチン酸

【化 9 8】

20



2, 6 - ジクロロイソニコチン酸 (1.26 g、6.56 mmol) のイソプロパノール溶液 (20 mL) に、27 mL (16.40 mmol) の調製してすぐのナトリウムイソプロポキシド (0.61 M イソプロパノール溶液) を加えた。この混合物を 4 つの 20 mL マイクロ波バイアルに均等に分離し、各バイアルをマイクロ波照射下 10 分間 150

で加熱した。反応溶液を合わせて、最初に水で溶離し、続いて 100% アセトニトリルで溶離するジアニオン HP-20 PS 樹脂のカラムを通して溶離して、2 - クロロ - 6 - イソプロポキシイソニコチン酸 (770 mg、54%) を得た。

30

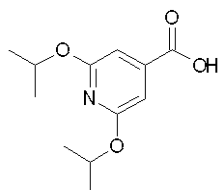
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.27 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 5.08-5.14 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H)

【 0 1 5 9 】

段階 B :

2, 6 - ジイソプロポキシ - イソニコチン酸

【化 9 9】



40

2 - クロロ - 6 - イソプロポキシイソニコチン酸 (1.05 g、4.83 mmol) を入れたフラスコに、28 mL (9.66 mmol) の調製してすぐのナトリウムイソブトキシド (0.35 M イソブタノール溶液) を加えた。この混合物を 2 つのマイクロ波バイアル (20 mL) に均等に分離し、各バイアルをマイクロ波照射下 20 分間 210 で加熱した。アセトニトリルの水溶液のグラジエントを用いた C18 中圧クロマトグラフィによって反応混合物を精製して、2 - イソブトキシ - 6 - イソプロポキシイソニコチン酸 (

50

310 mg、25%)を得た。

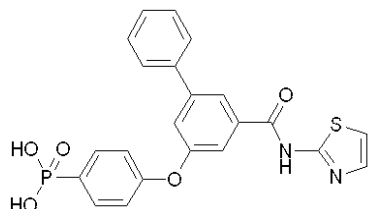
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.95 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 1.27 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.96-2.05 (m, 1H), 3.96 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 5.05-5.13 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.63 (s, 1H).

【0160】

実施例 8 :

{ 4 - [5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - ビフェニル - 3 - イルオキシ] - フェニル } - ホスホン酸

【化100】



10

実施例 4 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 5 - ベンジルオキシビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステルから製造した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 7.02-7.04 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.67-7.69 (m, 2H), 8.16 (t, 1H, $J = 2$ Hz); LCMS $m/z = 453.4$ [$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ についての元素分析: C, 58.41; H, 3.79; N, 6.19. 実測値: C, 58.24; H, 3.78; N, 5.99.

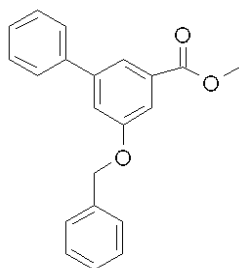
20

【0161】

段階 A :

5 - ベンジルオキシビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル

【化101】



30

マイクロ波バイアル中の THF / H_2O (5 mL、 $v/v = 4:1$) の混合物に、3 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 安息香酸メチルエステル (100 mg、0.256 mmol)、フェニルボロン酸 (34 mg、0.281 mmol)、炭酸カリウム (71 mg、0.512 mmol)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg、0.02 mmol) を加えた。反応容器を密封し、5 分間 130 でマイクロ波加熱に付した。冷却した後、それをジエチルエーテルで希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、5 - ベンジルオキシビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル (74 mg、90%) を得た:

40

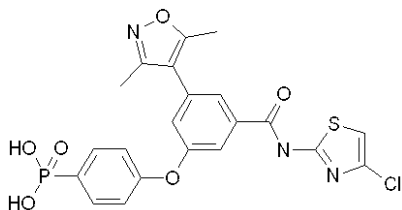
LCMS $m/z = 319.4$ [$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

【0162】

実施例 9 :

{ 4 - [3 - (4 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 5 - (3, 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸

【化 1 0 2】



実施例 8 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 3 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 安息香酸メチルエステルから製造した。

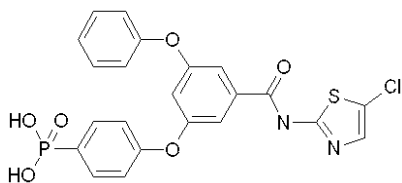
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 7.18 (dd, 2H, $J = 9, 3$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 2, 2$ Hz), 7.62 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 3H), 7.91 (t, 1H, $J = 2$ Hz); LCMS $m/z = 506.1$ [$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{PS} + \text{H}$] $^+$. ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{PS} + 0.75$ HBr) についての元素分析: C, 44.52; H, 3.16; N, 7.42. 実測値: C, 44.61; H, 3.28; N, 7.15.

【 0 1 6 3】

実施例 10:

{ 4 - [3 - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 5 - フェノキシ - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸

【化 1 0 3】



実施例 3 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 3 - (4 - ブロモ - フェノキシ) - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステルから製造した。

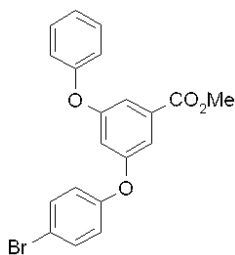
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.02 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.14-7.25 (m, 5H), 7.44-7.52 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H). LCMS $m/z = 503.4$ [$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{PS} + \text{H}$] $^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{PS}$ についての元素分析: C, 52.55; H, 3.21; N, 5.57. 実測値: C, 52.37; H, 3.08; N, 5.29.

【 0 1 6 4】

段階 A:

3 - (4 - ブロモフェノキシ) - 5 - フェノキシ安息香酸メチルエステル

【化 1 0 4】



3 - (4 - ブロモフェノキシ) - 5 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (200 mg、0.619 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 mL) に、ヨードベンゼン (189 mg、0.928 mmol)、炭酸セシウム (403 mg、1.24 mmol)、酸化銅 (I) (5 mg、0.03 mmol)、硫酸マグネシウム (185 mg)、およびジメチルグリオキシム (14 mg、0.124 mmol) を加えた。混合物を還流で 16 時間撹拌した。次いでセライトパッドを通して混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、3 - (4

10

20

30

40

50

- ブロモフェノキシ) - 5 - フェノキシ安息香酸メチルエステル (5 8 m g、 2 3 %) を得た :

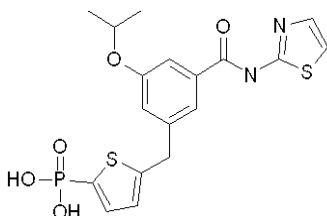
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.79 (s, 3H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 6H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 2H, $J = 9$ Hz).

【 0 1 6 5 】

実施例 1 1 :

{ 5 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - ベンジル] - チオフェン - 2 - イル } - ホスホン酸

【 化 1 0 5 】



10

実施例 3 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 3 - [5 - (ジエトキシ - ホスホリル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸から製造した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7.57 (m, 3 H), 7.28 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 4.21 (m, 2H), 1.31 (m, 6H). LC MS $m/z = 439.4$ [$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}_2 + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}_2 + 0.15 \text{ HBr}$) についての元素分析: C, 47.98 H, 4.28; N, 6.22. 実測値: C, 47.95; H, 4.29; N, 5.98.

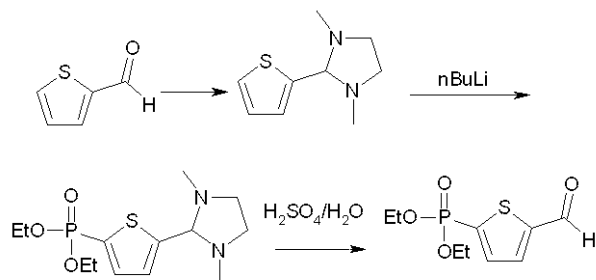
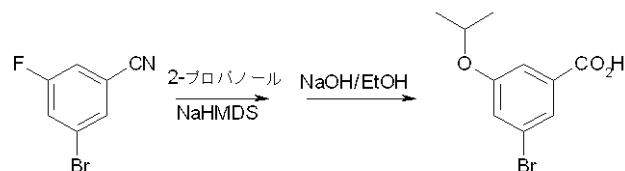
20

【 0 1 6 6 】

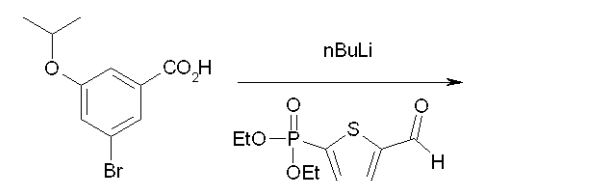
実施例 1 1 を製造するための中間体を、下記のように経路 4 に従って製造した。

経路 4

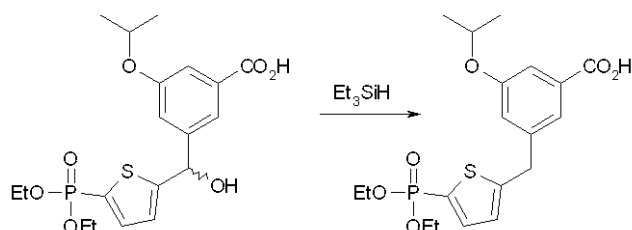
【化 1 0 6】



10



20



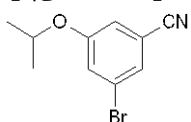
【 0 1 6 7】

段階 A :

3 - プロモ - 5 - イソプロポキシ - ベンゾニトリル

30

【化 1 0 7】



1 M NaHMDS (74.26 mL、74.26 mmol) の DMF 溶液に、2 - プロパノール (5.69 mL、74.26 mmol) を室温で加えた。5 分間撹拌した後、3 - プロモ - 5 - フルオロ - ベンゾニトリルを加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、濃縮した。残渣を次いで EtOAc と水の間で分液した。有機層を集め、水層を EtOAc で 1 回逆抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、バイオタージ (5% EtOAc) によって精製して、最終生成物の 3 - プロモ - 5 - イソプロポキシ - ベンゾニトリル (9.46 g、79.0%) を得た。

40

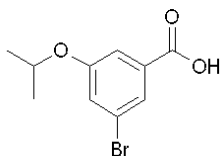
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.62 (m, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 6 H). LC MS m/z = 241.4 [C₁₀H₁₀BrNO + H]⁺.

【 0 1 6 8】

段階 B :

3 - プロモ - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸

【化 108】



3 - ブロモ - 5 - イソプロポキシ - ベンゾニトリル (6 . 0 g 、 2 4 . 7 8 m m o l) の E t O H 溶液 (8 0 m L) に、水 (8 . 0 m L) を加え、続いて 5 0 % N a O H (6 . 5 2 m L 、 1 2 3 . 9 1 m m o l) を加えた。反応混合物を次いで 2 時間還流し、濃縮し、水に再溶解し、H C l で酸性化し、E t O A c で抽出した。E t O A c 層を分離し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、最終生成物の 3 - ブロモ - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 (6 . 3 6 g 、 1 0 0 %) を得た。

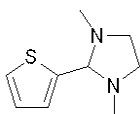
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.31 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 4.70 (m, 2 H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). LC MS m/z = 260.4 [C₁₀H₁₁BrO₃ + H]⁺.

【 0 1 6 9 】

段階 C :

1 , 3 - ジメチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - イミダゾリジン

【化 109】



2 - チオフェンカルボキシアリデヒド (8 . 6 m L 、 1 0 4 m m o l) のトルエン溶液に、N , N ' - ジメチルエチレンアミン (1 1 . 0 m L 、 1 0 4 m m o l) を 0 で加えた。添加が完了した後、反応混合物を還流するまで加熱した。還流で 3 時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮して、最終生成物の 1 , 3 - ジメチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - イミダゾリジン (2 0 g 、 1 0 0 %) を得た。

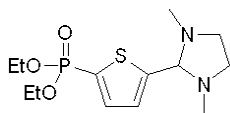
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.47 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 3.18 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H).

【 0 1 7 0 】

段階 D :

[5 - (1 , 3 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - イル] - ホスホン酸ジエチルエステル

【化 110】



1 , 3 - ジメチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - イミダゾリジン (1 0 g 、 6 0 . 1 7 m m o l) の T H F 溶液に、T M E D A (9 . 1 m L 、 6 0 . 1 7 m m o l) を加え、- 7 8 に冷却し、次いで n B u L i (1 . 6 M 、 4 7 m L 、 7 5 . 2 1 m m o l) を加えた。- 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、混合物を 1 時間 0 まで加温し、クロロリン酸ジエチル (1 0 . 4 m L 、 7 2 . 2 m m o l) で処理した。反応混合物を 0 でさらに 3 0 分間攪拌し、E t O A c および水を加えることによって反応液を次いでクエンチした。E t O A c 層を分離し、水層をさらに E t O A c で 1 回抽出した。E t O A c 層を合わせて、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物の [5 - (1 , 3 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - イル] - ホスホン酸ジエチルエステル (1 7 g) を得た。

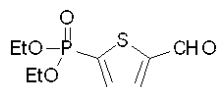
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.44 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 4.01 (m, 4 H), 3.18 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 1.22 (m, 9 H).

【 0 1 7 1 】

段階 E :

(5 - ホルミル - チオフェン - 2 - イル) - ホスホン酸ジエチルエステル

【 化 1 1 1 】



[5 - (1 , 3 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - イル] - ホスホン酸ジエチルエステル (17.2 g、60.17 mmol) の水溶液 (20 mL) に、硫酸 (3 mL) を5分かけて加えた。反応液を室温で20分間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、バイオタージ (80 % EtOAc) によって精製して、(5 - ホルミル - チオフェン - 2 - イル) - ホスホン酸ジエチルエステル (7.2 g、48.3 %) を得た。

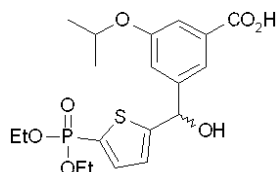
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 10.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 4.05 (m, 4H), 1.24 (m, 6H). LC MS m/z = 249.4 [C₉H₁₃O₄PS + H]⁺.

【 0 1 7 2 】

段階 F :

3 - { [5 - (ジエトキシ - ホスホリル) - チオフェン - 2 - イル] - ヒドロキシ - メチル } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸

【 化 1 1 2 】



3 - プロモ - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 (2.0 g、8.26 mmol) のTHF溶液 (30 mL) に、nBuLi (1.6 M、10.6 mL、16.94 mmol) を - 78

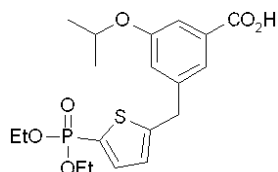
で加えた。反応液を - 78 で1時間攪拌し、(5 - ホルミル - チオフェン - 2 - イル) - ホスホン酸ジエチルエステル (2.5 g、9.91 mmol) のTHF溶液で処理した。 - 78 で30分間攪拌した後、反応混合物を室温まで加温し、水でクエンチし、EtOAcで希釈した。水層を分離し、HCl (2 N) でpH < 1に酸性化し、EtOAc (3 ×) で抽出した。EtOAc層を合わせて、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物の3 - { [5 - (ジエトキシ - ホスホリル) - チオフェン - 2 - イル] - ヒドロキシ - メチル } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸を得た。

【 0 1 7 3 】

段階 G :

3 - [5 - (ジエトキシ - ホスホリル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸

【 化 1 1 3 】



3 - { [5 - (ジエトキシ - ホスホリル) - チオフェン - 2 - イル] - ヒドロキシ - メチル } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 (700 mg、1.64 mmol) のCH₂Cl₂溶液 (10 mL) に、TFA (1.1 mL) を加え、続いてトリエチルシラン (0.92 mL、5.72 mmol) を加えた。反応混合物を次いで室温で30分間攪拌し、濃縮し、水に再溶解し、EtOAcで抽出した。EtOAc層を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物の3 - [5 - (ジエトキシ - ホスホリル) - チオフェン - 2 -

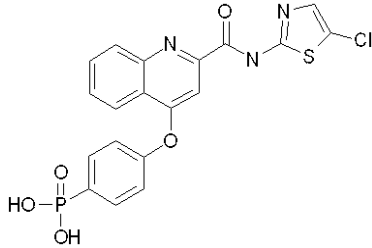
イルメチル] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸を得た。

【 0 1 7 4 】

実施例 1 2 :

{ 4 - [2 - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - キノリン - 4 - イル
オキシ] - フェニル } - ホスホン酸

【 化 1 1 4 】



10

実施例 3 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 4 - クロロ - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステルから製造した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.48 (d, J = 8.1 Hz), 8.36 (d, J = 8.7 Hz), 8.08 (m, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H). LC MS m/z = 462.4 [$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{PS} + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{PS} + 0.8 \text{H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 47.92 H, 3.09; N, 8.82. 実測値: C, 47.77; H, 3.12; N, 9.10.

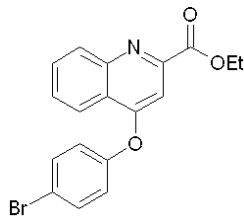
【 0 1 7 5 】

20

段階 A :

4 - (4 - ブロモ - フェノキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【 化 1 1 5 】



4 - クロロ - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (9 1 0 m g 、 3 . 8 7 m m o l) の D M F 溶液 (1 5 m L) に、4 - ブロモフェノール (7 3 7 m g 、 4 . 2 6 m m o l) を加え、続いて Cs_2CO_3 (1 . 8 9 g 、 5 . 8 1 m m o l) を加えた。反応混合物を次いで 1 6 時間 6 0 に加熱した。2 日目に混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を E t O A c (1 0 m L) と水 (2 0 m L) の間で分液した。E t O A c 層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、E t O A c / ヘキサン (1 5 % 、 4 C V) を用いたパイオタージによって精製して、4 - (4 - ブロモ - フェノキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (6 0 9 m g 、 4 2 . 3 %) を得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.36 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 1.30 (m, 3H). LC MS m/z = 373 [$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3 + \text{H}$] $^+$.

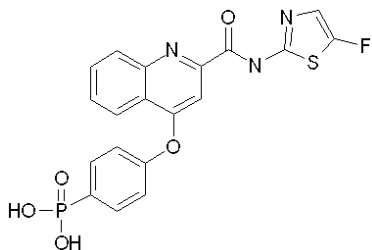
40

【 0 1 7 6 】

実施例 1 3 :

{ 4 - [2 - (5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - キノリン - 4 - イル
オキシ] - フェニル } - ホスホン酸

【化 1 1 6】



実施例 1 2 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 4 - クロロ - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステルから製造した。

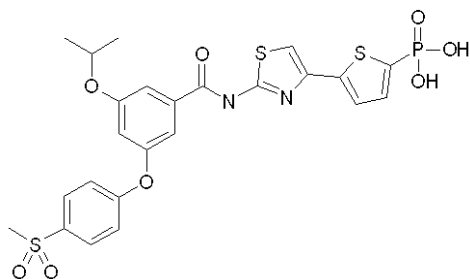
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.35 (d, $J = 7.8$ Hz), 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz), 7.96 (m, 1H), 7.82 (m, 3 H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (s, 1H). LC MS $m/z = 446.4$ [$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_5\text{PS} + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_5\text{PS} + 0.1 \text{ HBr} + 0.5 \text{ H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 49.35 H, 3.07; N, 9.09. 実測値: C, 49.07; H, 3.27; N, 9.49.

【 0 1 7 7】

実施例 1 4 :

(5 - { 2 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ベンゾイルアミノ] - チアゾール - 4 - イル } - チオフェン - 2 - イル) - ホスホン酸

【化 1 1 7】



実施例 6 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を [5 - (2 - アミノ - チアゾール - 5 - イル) - チオフェン - 2 - イル] - ホスホン酸ジエチルエステルから製造した。

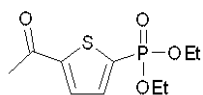
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.93 (s, 1 H), 8.02 (m, 2H), 7.75 (s, 1 H), 7.66 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 4.86 (m, 1 H), 3.29 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H). LC MS $m/z = 625.6$ [$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS}_3 + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS}_3 + 0.2 \text{ HBr}$) についての元素分析: C, 47.19 H, 3.83; N, 4.59. 実測値: C, 47.40; H, 3.91; N, 4.26.

【 0 1 7 8】

段階 A :

(5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル) - ホスホン酸ジエチルエステル

【化 1 1 8】



Mu, X. J.; Zou, J. P.; Qian, Q. F.; Zhang, W. Org. Lett., 2006, 8, 5291-5293に従って、(5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル) - ホスホン酸ジエチルエステルを製造した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7.99 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 4.06 (m, 4H), 1.24 (m, 6H).

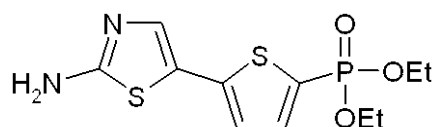
【 0 1 7 9】

段階 B :

[5 - (2 - アミノ - チアゾール - 5 - イル) - チオフェン - 2 - イル] - ホスホン酸ジ

エチルエステル

【化 1 1 9】



(5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル) - ホスホン酸ジエチルエステル (1.13 g、4.31 mmol) の EtOH 溶液 (80 mL) に、CuBr₂ (959 mg、8.62 mmol) を加えた。反応混合物を次いで 3 時間還流し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ を加えることによってクエンチした。層を分離した後、有機層を集め、水層をさらに EtOAc で 1 回抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を次いで EtOH / EtOAc (4 mL / 16 mL) に溶解し、チオ尿素 (394 mg、5.17 mmol) で処理した。反応混合物を次いで 1 時間還流するまで加熱し、室温に冷却し、濃縮した。残渣を EtOAc と水の間で分液した。有機層を集め、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、バイオタージによって精製して、最終化合物 (218 mg、15.9%) を得た。

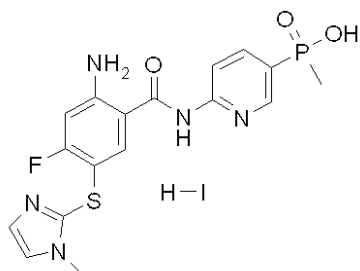
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.50 (m, 2 H), 7.23 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.02 (m, 4H), 1.21 (m, 6H). LC MS m/z = 263.4 [C₇H₇N₂O₃PS₂ + H]⁺.

【0 1 8 0】

実施例 15 :

{ 6 - [2 - アミノ - 4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イル } - メチル - ホスフィン酸ヨウ化水素酸塩

【化 1 2 0】



実施例 1 に類似する方法で、イソプロピル 2 - アミノ - N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンゾアミド (57 mg、0.12 mmol) およびヨードトリメチルシラン (0.07 mL、0.49 mmol) の CH₂Cl₂ 混合溶液 (2 mL) を室温で 90 分間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を CH₃CN (1 mL) 中で超音波処理し、溶媒を蒸発させ、残渣を CH₃CN (1 mL) および水 (0.1 mL) 中で超音波処理し、溶媒を蒸発させ、残渣を CH₃CN に懸濁させ、生じた固形物を濾過によって集めた。それを CH₃CN / 水 (1 : 1) に溶解し、% アセトニトリルの水溶液 (時間) : 10 (3 分)、15 (15 分) で溶離する C18 カラム (25 g) を通して MPLC 精製に供した。目的の生成物を含む溶離液の凍結乾燥によって、非晶質固形物として、標題の化合物 (31 mg、46%) を得た :

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.57 (d, 3H, J = 15 Hz), 3.79 (s, 3H), 6.64 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.15 (br s, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (ddd, 1H, J = 10, 8, 2 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 8.65 (dq, 1H, J = 6, 1 Hz); LCMS (m/z): 422.1 [C₁₇H₁₇FN₅O₃PS + H]⁺. (C₁₇H₁₇FN₅O₃PS + HI + H₂O) についての元素分析: C, 36.06; H, 3.38; N, 12.37. 実測値: C, 36.22; H, 3.39; N, 12.18.

【0 1 8 1】

10

20

30

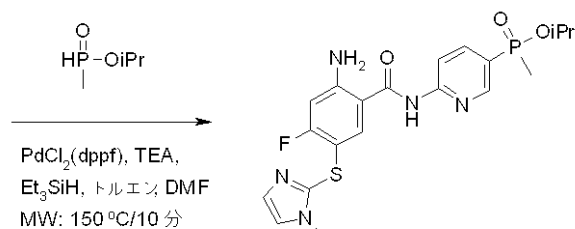
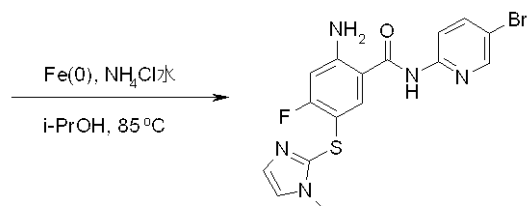
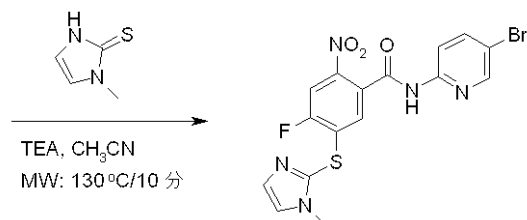
40

50

実施例 15 を製造するための中間体を、下記のように経路 5 に従って製造した。

経路 5

【化 1 2 1】

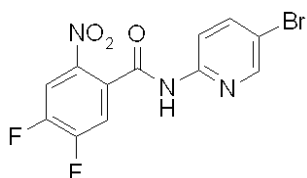


【0 1 8 2】

段階 A :

N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロ - ベンズアミド

【化 1 2 2】



実施例 1 の段階 D に記載したように行うが、4,4-ジフルオロ-2-ニトロ安息香酸 (2500 mg、12.3 mmol) および 2-アミノ-5-ブロモピリジン (2340 mg、13.5 mmol) を用い、酸塩化物の形成段階において、CH₂Cl₂の代わりにジクロロエタンを用いた。抽出単離後に得られた固形残渣を EtOAc から再結晶して、標題の化合物 (2.43 g) を得た。濾液からの第 2 収量 (crop) によってさらに 549 mg を得て、黄色結晶性固形物として、合計 2.98 g (68%) の標題の化合物を製造した。

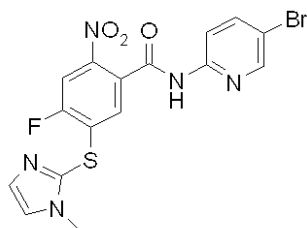
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.07 (dd, 1H, J = 10, 8 Hz), 8.11 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 10, 7 Hz), 8.50 (br s, 1H), 11.45 (s, 1H); LCMS (m/z): 358/360 [C₁₂H₆BrF₂N₃O₃ + H]⁺.

【0 1 8 3】

段階 B :

N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 2 - ニトロ - ベンズアミド

【化 1 2 3】



10

N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロ - ベンズアミド (2 3 6 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 2 - メルカプト - 1 - メチルイミダゾール (8 3 m g 、 0 . 7 3 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 8 m L 、 1 . 3 2 m m o l) の CH_3CN 混合溶液 (2 m L) を 1 0 分間 1 3 0 にマイクロ波加熱し、生じた固形物を濾過によって集め、 CH_3CN ですすぎ、高真空下で乾燥して、黄色固形物として、標題の化合物 (2 1 4 m g 、 7 2 %) を得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 3.70 (s, 3H), 6.91 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 8.07 (br s, 2H), 8.24 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 8.47 (br s, 1H), 11.39 (s, 1H); LCMS (m/z) : 452/454 $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrFN}_5\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

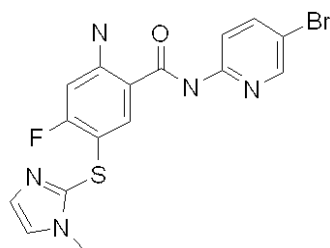
20

【 0 1 8 4 】

段階 C :

2 - アミノ - N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンズアミド

【化 1 2 4】



30

N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 2 - ニトロ - ベンズアミド (1 . 4 2 g 、 3 . 1 4 m m o l) 、 3 2 5 メッシュの鉄粉 (7 . 1 g 、 1 2 7 m m o l) 、 NH_4Cl 水 (4 M 、 6 m L) およびイソプロパノール (6 0 m L) の混合物を 8 5 で 4 時間機械的に攪拌し、次いでセライトとともに熱いスラリーにし、濾過した。濾液を EtOAc で希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、蒸発させた。得られた残渣を沸騰メタノール中でトリチュレートした。冷却した後、生じた固形物を濾過によって集め、高真空下で乾燥して、明緑色固形物として、標題の化合物 (6 9 2 m g 、 5 2 %) を得た。

40

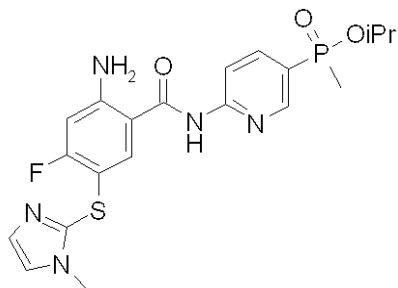
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 3.67 (s, 3H), 6.58 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 6.89 (s, 1H), 6.95 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.50 (s, 1H), 10.86 (s, 1H); LCMS (m/z) : 422/424 $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrFN}_5\text{OS} + \text{H}]^+$.

【 0 1 8 5 】

段階 D :

{ 6 - [2 - アミノ - 4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンゾイルアミノ] - ピリジン - 3 - イル } - メチル - ホスフィン酸イソプロピルエステル

【化 1 2 5】



2 - アミノ - N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 - メ
チル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンズアミド (3 4 6 m g 、 0 .
8 2 m m o l) 、 メチルホスフィン酸イソプロピル (0 . 2 5 6 m L 、 2 . 0 5 m m o l)
、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリ
ド (6 0 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) およびトルエン (8 m L) の混合物に N_2 を通してバ
ブリングすることによって 2 分間脱気し、次いでトリエチルアミン (0 . 2 8 5 m L 、 2 .
0 5 m m o l) およびトリエチルシラン (0 . 0 3 3 m L 、 0 . 2 0 5 m m o l) を加え、
混合物を 1 0 分間 1 5 0 ° でマイクロ波加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 に
溶解し、食塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$) 、蒸発させた。残渣を SiO_2 に吸着させ
、 % E t O A c のヘキサン溶液 (時間) : 7 5 (8 分) 、 8 5 (1 0 分) 、 9 0 (1 0 分)
、 1 0 0 (2 0 分) 、次いで % M e O H の E t O A c 溶液 (時間) : 1 (1 0 分) 、 2
(1 0 分) で溶離する SiO_2 カラム (1 2 g) における M P L C に供して、標題の化合
物 (6 0 m g 、 1 6 %) を得た。

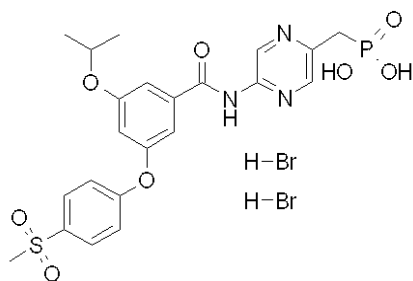
1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) : 1.11 (d, 3H, $J = 6$ Hz) , 1.29 (d, 3H, $J = 6$ Hz) , 1.
69 (d, 3H, $J = 15$ Hz) , 3.68 (s, 3H) , 4.40 (七重線, 1H, $J = 6$ Hz) , 6.60 (d, 1H, J
= 12 Hz) , 6.90 (d, 1H, $J = 1$ Hz) , 6.98 (s, 2H) , 7.27 (d, 1H, $J = 1$ Hz) , 8.02 (d,
1H, $J = 8$ Hz) , 8.12 (td, 1H, $J = 7, 3$ Hz) , 8.17 (dd, 1H, $J = 7, 2$ Hz) , 8.67 (dt
、 1H, $J = 5, 1$ Hz) , 11.02 (s, 1H) ; LCMS (m/z) : 464.1 [$C_{20}H_{23}FN_5O_3PS + H$] $^+$.

【 0 1 8 6 】

実施例 1 6 :

{ 5 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ベンゾイル
アミノ] - ピラジン - 2 - イルメチル } - ホスホン酸臭化水素酸塩

【化 1 2 6】



実施例 1 に類似する方法で、 { 2 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニ
ル - フェノキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピラジン - 5 - イルメチル } ホスホン酸ジエチ
ル (2 9 m g 、 0 . 0 5 m m o l) およびプロモトリメチルシラン (0 . 1 3 m L 、 1 . 0
m m o l) の CH_2Cl_2 混合溶液 (1 m L) を室温で 1 6 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた
。残渣を CH_3CN (1 m L) 中で超音波処理し、溶媒を蒸発させて、残渣を CH_3CN (1 m L)
および水 (2 m L) 中で超音波処理し、溶液を蒸発によって濃縮し、続いて凍結
乾燥して、非晶質固形物として、標題の化合物 (2 8 m g 、 7 6 %) を得た。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) : 1.31 (d, 6H, $J = 6$ Hz) , 3.21 (s, 3H) , 3.23 (d, 2H,
 $J = 22$ Hz) , 4.78 (七重線, 1H, $J = 6$ Hz) , 6.97 (t, 1H, $J = 2$ Hz) , 7.25 (d, 2H, J
= 8 Hz) , 7.36 (t, 1H, $J = 2$ Hz) , 7.52 (t, 1H, $J = 2$ Hz) , 7.95 (d, 2H, $J = 8$ Hz)

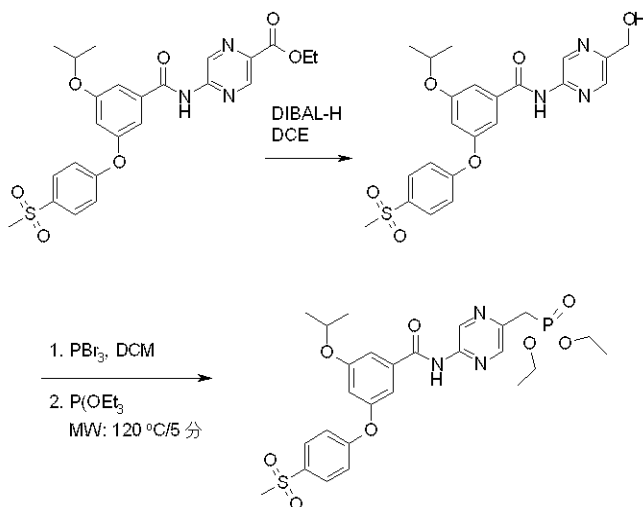
, 8.39 (t, 1H, J = 2 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 1 Hz), 11.13 (s, 1H); LCMS (m/z): 522.4 [C₂₂H₂₄N₃O₈PS + H]⁺. (C₂₂H₂₄N₃O₈PS + 2 HBr + 3 H₂O)についての元素分析: C, 35.84; H, 4.37; N, 5.70. 実測値: C, 35.59; H, 4.19; N, 5.41.

【0187】

実施例16を製造するための中間体を、下記のように経路6に従って製造した。

経路6

【化127】



10

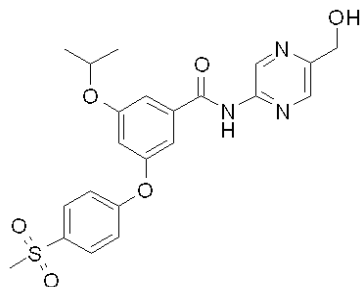
20

【0188】

段階A:

N - (5 - ヒドロキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンシルホニルフェノキシ) - ベンズアミド

【化128】



30

エチル 5 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンシルホニ(sulfony) - L - フェノキシ) - ベンゾイルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1.00 g、2 mmol、実施例6に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、適当な中間体から製造) のジクロロエタン溶液 (20 mL) に、0 で、1 M 水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (8 mL) を加え、生じた溶液を室温で16時間攪拌した。それを次いでCH₂Cl₂で希釈し、NaHSO₄水 (1 M)、水、食塩水で洗

40

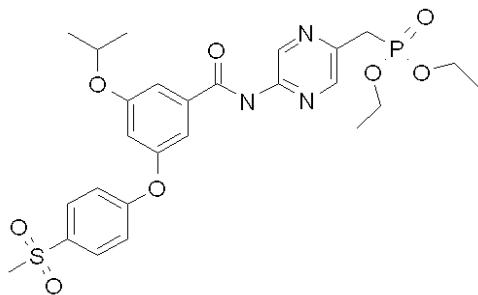
浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。残渣をSiO₂に吸着させ、% EtOAcのヘキサン溶液 (時間): 35 ~ 65 (25分 勾配) で溶離するSiO₂カラム (80 g) におけるMPLCに供して、標題の化合物 (296 mg、32%) を得た。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.31 (d, 6H, J = 6 Hz), 3.22 (s, 3H), 4.62 (d, 2H, J = 6 Hz), 4.79 (七重線, 1H, J = 6 Hz), 5.55 (t, 1H, J = 6 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.50 (t, 1H, J = 2 Hz), 9.29 (d, 1H, J = 1 Hz), 11.17 (s, 1H); LCMS (m/z): 458.4 [C₂₂H₂₃N₃O₆S + H]⁺.

【0189】

段階B:

50

{ 2 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) ベンゾイルアミノ] ピラジン - 5 - イルメチル } ホスホン酸ジエチル
【化 1 2 9】



10

N - (5 - ヒドロキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - 3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ベンズアミド (1 3 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) のジクロロエタン溶液 (2 . 8 m L) に、 1 M P B r ₃ の C H ₂ C l ₂ 溶液 (0 . 5 6 m L) を加え、溶液を室温で 4 時間撹拌した。次いで垂リン酸トリエチル (0 . 5 m L 、 2 . 8 m m o l) を加え、生じた溶液を 5 分間 1 2 0 ° でマイクロ波加熱した。次いで混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、 N a H C O ₃ 水、食塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発させた。残渣を S i O ₂ に吸着させ、 % E t O A c のヘキサン溶液 (時間) : 6 5 ~ 9 5 (3 0 分勾配) で溶離する S i O ₂ カラム (1 2 g) における M P L C に供して、標題の化合物 (3 3 m g 、 2 0 %) を得た。

20

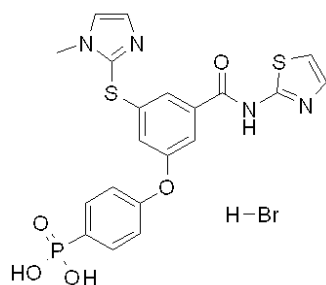
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) : 1.19 (t, 6H, J = 6 Hz), 1.30 (d, 6H, J = 6 Hz), 3.22 (s, 3H), 3.50 (d, 2H, J = 21 Hz), 4.02 (m, 4H), 4.78 (七重線, 1H, J = 6 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.41 (dd, 1H, J = 1, 2 Hz), 9.29 (d, 1H, J = 1 Hz), 11.17 (s, 1H); LCMS (m/z) : 578.6 [C₂₆H₃₂N₃O₈PS + H]⁺.

【 0 1 9 0 】

実施例 1 7 :

{ 4 - [3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸臭化水素酸塩
【化 1 3 0】

30



実施例 1 に類似する方法で、 { 4 - [3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸ジイソプロピルエステル (5 8 m g 、 0 . 1 0 m m o l) およびプロモトリメチルシラン (0 . 2 7 m L 、 2 . 0 3 m m o l) の C H ₂ C l ₂ 混合溶液 (2 m L) を室温で 1 6 時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、残渣を C H ₃ C N に溶解し、次いで溶媒を蒸発させて、 C H ₃ C N (1 m L) および水 (0 . 1 m L) の混合物中で残渣を超音波処理した。生じた白色固形物を濾過によって集め、高真空下で乾燥して、標題の化合物 (3 0 m g 、 6 1 %) を得た。

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) : 3.84 (s, 3H), 7.14 (dd, 2H, J = 8, 3 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.38 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.72 (dd, 2H, J = 12, 8 Hz), 7.76 (br s, 1H), 7.80 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 1 Hz); LCMS (m/z) : 489.5 [C₂₀H₁₇N₄O₅PS₂ + H]⁺. (C₂₀H₁₇N₄O₅PS₂ + 1.5 HBr

50

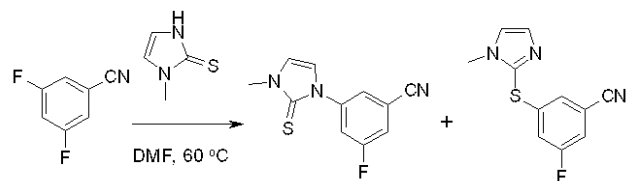
+ 1.5 H₂O) についての元素分析: C, 37.72; H, 3.40; N, 8.80. 実測値: C, 37.94; H, 3.44; N, 8.58.

【 0 1 9 1 】

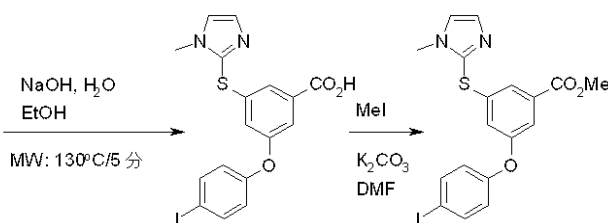
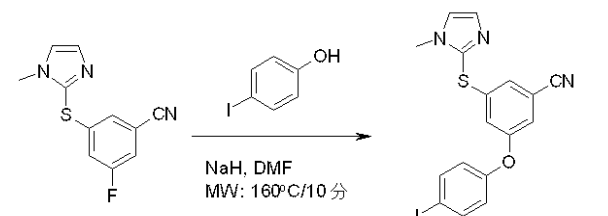
実施例 17 を製造するための中間体を、下記のように経路 7 に従って製造した。

経路 7

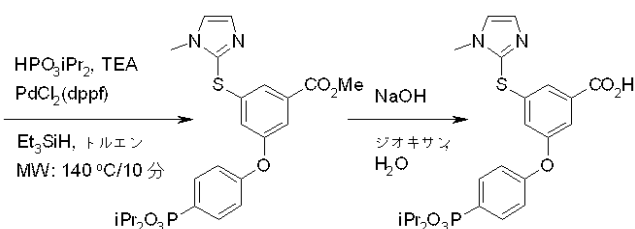
【 化 1 3 1 】



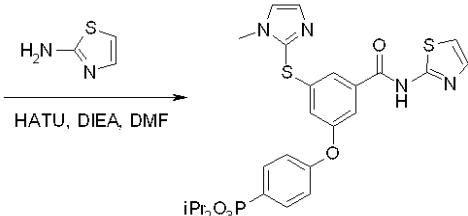
10



20



30



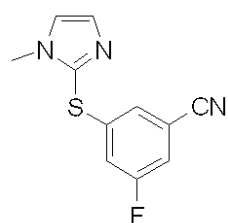
【 0 1 9 2 】

段階 A :

3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベン
ゾニトリル

40

【 化 1 3 2 】



鉱油中の NaH (60 %、3.16 g、79 mmol) の混合物をシリンジによって乾

50

乾燥ペンタンですすぎ (3 × 10 mL)、N₂流下で過剰な溶媒を除去した。固体の 2 - メルカプト - 1 - メチルイミダゾール (9.03 g、79 mmol) を加え、続いて氷浴の冷却下で DMF (200 mL) を加え、それによって勢いよくガスが発生した。15 分後、固体の 3, 5 - ジフルオロベンゾニトリル (10.00 g、71.9 mmol) を加え、生じた混合物を 60 ° で 5 日間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をエーテル (500 mL) および水 (500 mL) で希釈した。生じた白色固形物を濾過によって集め、沸騰エタノール (50 mL) 中でトリチュレートし、それを室温に冷却した後、濾過によって集め、高真空下で乾燥して、3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンゾニトリル (1.54 g、9 %) を得た：

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.54 (s, 3H), 7.40 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.96 (dt, 1H, J = 8, 2 Hz), 8.13 (m, 1H), 8.15 (dt, 1H, J = 8, 2 Hz); LCMS (m/z): 234.1 [C₁₁H₈FN₃S + H]⁺.

エーテル層を濾液から分離し、水、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。残渣を沸騰エタノール (30 mL) から再結晶して、濾過および乾燥後にさらに 1.57 g (9 %) を得て、それは HPLC によって 75 % であり、3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンゾニトリルに富んでいた。濾液を蒸発させて、標題の化合物に富む粗生成物 (5 g) を得た。これを CH₂Cl₂ から SiO₂ (15 g) に吸着させ、% EtOAc のヘキサン溶液 (時間): 35 % (10 分)、35 ~ 50 % (5 分 勾配)、50 % (20 分) で溶離する SiO₂ カラム (120 g) における MPLC に供し、それによって、90 % HPLC の純粋な標題の化合物 (1.2 g、7 %) 並びに 98 % HPLC の純粋な標題の化合物 (1.96 g、12 %) を得た：

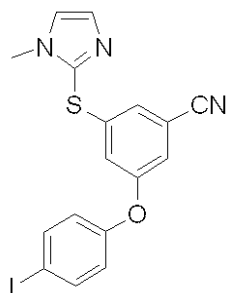
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.66 (s, 3H), 7.20 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.22 (ddd, 1H, J = 8, 3, 2 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.72 (ddd, 1H, J = 8, 3, 2 Hz); LCMS (m/z): 234.1 [C₁₁H₈FN₃S + H]⁺.

【0193】

段階 B :

3 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンゾニトリル

【化133】



鉱油中の NaH (60 %, 312 mg、7.8 mmol) の混合物をシリンジによって乾燥ペンタンですすぎ (3 × 3 mL)、N₂流下で過剰な溶媒を除去した。固体の 4 - ヨードフェノール (1.72 g、7.8 mmol) を加え、続いて氷浴の冷却下で DMF (16 mL) を加え、それによって勢いよくガスが発生した。15 分後、固体の 3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンゾニトリル (910 mg、3.9 mmol) を加え、生じた混合物を 10 分間 160 ° でマイクロ波加熱した。室温に冷却した後、混合物をエーテルおよび NaOH 水 (3 M) で希釈し、振とうした。有機層を、水、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。生じた残渣 (1.8 g) を CH₂Cl₂ から SiO₂ (4.5 g) に吸着させ、% EtOAc のヘキサン溶液 (時間): 33 % (10 分)、35 ~ 50 % (20 分 勾配) で溶離する SiO₂ のカラム (40 g) における MPLC に供し、それによって標題の化合物 (1.60 g、95 %) を得た：

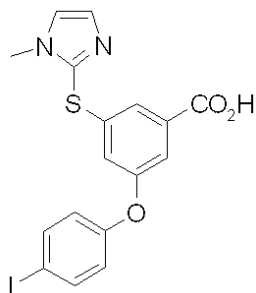
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3.63 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.75 (d, 2H, $J = 8$ Hz); LCMS (m/z): 434.3 [$^{17}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{OS} + \text{H}$] $^+$.

【0194】

段階 C :

3 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸

【化134】



3 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - ベンズニトリル (1.60 g、3.69 mmol)、エタノール (12 mL)、水 (1.2 mL) および 1 mL の 50 重量% NaOH の水溶液 (18.45 mmol) の混合物を 5 分間 130 でマイクロ波加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を蒸発によって濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、次いで攪拌しながら、1 M NaHSO₄ 水 (20 mL) を加えた。生じた固形物を濾過によって集め、16 時間 0.1 mm / 23 で乾燥して、白色固形物として、標題の化合物 (1.5 g、90%) を得た：

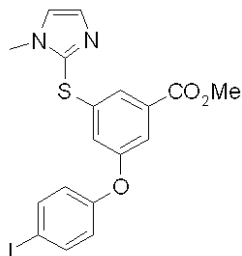
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3.63 (s, 3H), 6.91 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.94 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.28 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.75 (d, 2H, $J = 8$ Hz); LCMS (m/z): 453.5 [$^{17}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

【0195】

段階 D :

3 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸メチルエステル

【化135】



3 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸 (1.4 g、3.1 mmol)、K₂CO₃ (856 mg、6.2 mmol)、ヨードメタン (0.29 mL、4.65 mmol) および DMF (16 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで混合物をエーテルで希釈し、水、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。残渣を CH₂Cl₂ から SiO₂ に吸着させ、% EtOAc のヘキサソール溶液 (時間) : 33% (10 分)、35 ~ 50% (20 分 勾配) で溶離する SiO₂ カラム (40 g) における MPLC に供し、それによって標題の化合物 (1.32 g、91%) を得た：

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3.63 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.91 (d, 2H, $J = 8$ Hz)

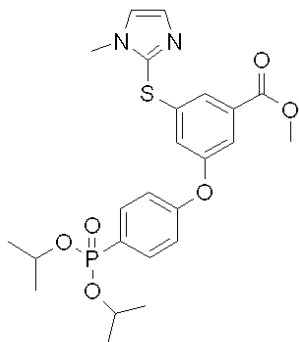
, 6.96 (dd, 1H, J = 2, 1 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 2, 1 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 1 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8 Hz); LCMS (m/z): 467.4 [C₁₈H₁₅IN₂O₃S + H]⁺.

【 0 1 9 6 】

段階 E :

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸メチルエステル

【 化 1 3 6 】



10

実施例 15 , 段階 D に記載したように行うが、但し、メチルホスフィン酸イソプロピルの代わりに、亜リン酸ジイソプロピルを用いた。3 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸メチルエステル (650 mg、1.39 mmol) から、標題の化合物 (292 mg、42%) を単離した :

20

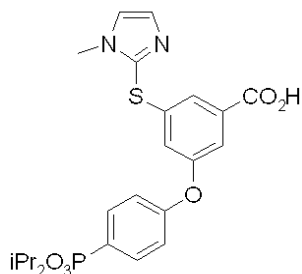
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.19 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.28 (d, 6H, J = 6 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.56 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.15 (dd, 2H, J = 8, 3 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 2, 1 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 1 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.73 (dd, 2H, J = 12, 8 Hz); LCMS (m/z): 505.7 [C₂₄H₂₉N₂O₆PS + H]⁺.

【 0 1 9 7 】

段階 F :

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸

【 化 1 3 7 】



40

3 - [4 - (フィイソプロポキシ (fiisopropoxy) - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸メチルエステル (292 mg、0.58 mmol)、ジオキサン (3 mL)、水 (3 mL) および NaOH 水 (1 M、1.2 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc で洗浄し、水層の pH を NaHSO₄ (1 M) で 4 に下げ、水層を CH₂Cl₂ / MeOH (4 : 1) で抽出した。有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、蒸発させて、標題の化合物 (234 mg、82%) を得た :

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.18 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.28 (d, 6H, J = 6 Hz), 3.64 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.15 (dd, 2H, J

50

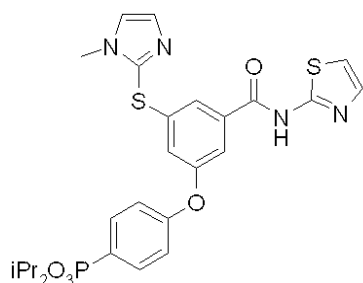
= 8, 3 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 2, 1 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 1 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H, J = 12, 8 Hz); LCMS (m/z): 491.9 [C₂₃H₂₇N₂O₆PS + H]⁺.

【0198】

段階 G :

{ 4 - [3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸ジイソプロピルエステル

【化138】



10

ジイソプロピル 3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸 (68 mg、0.139 mmol)、2 - アミノチアゾール (28 mg、0.277 mmol)、HATU (66 mg、0.174 mmol)、DIEA (0.058 mL、0.35 mmol) および DMF (0.7 mL) の混合物を室温で 16 時間攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、水、食塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残渣を SiO₂に吸着させ、% MeOH の CH₂Cl₂溶液 (時間) : 1 % (5 分)、2.5 % (10 分)、5 % (10 分) で溶離する SiO₂カラム (12 g) における MPLC に供し、それによって標題の化合物 (50 mg、63 %) を得た :

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.20 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.28 (d, 6H, J = 6 Hz), 3.66 (s, 3H), 4.56 (m, 2H), 6.95 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.15 (dd, 2H, J = 8, 3 Hz), 7.30 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.60 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.73 (dd, 2H, J = 12, 8 Hz); LCMS (m/z): 573.7 [C₂₆H₂₉N₄O₅PS₂ + H]⁺.

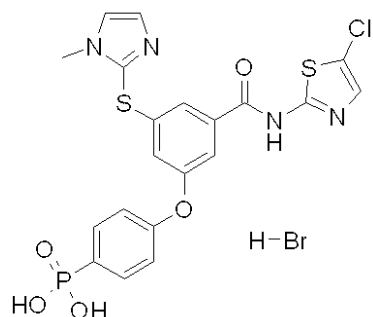
30

【0199】

実施例 18 :

{ 4 - [3 - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸臭化水素酸塩

【化139】



40

実施例 17 , 経路 6 に記載したように製造するが、当業者にとって明らかな変更を加えた。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.78 (s, 3H), 7.14 (dd, 2H, J = 8, 3 Hz), 7.25 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (t, 1H, J = 1 Hz), 7.72 (br s, 1H), 7.72 (dd, 2H, J = 12, 8 Hz), 7.76 (br s, 1H); LCMS (m/z): 489.5 [C₂₀H₁₆ClN₄O₅PS

50

【 0 2 0 0 】

{ 4 - [3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスフィン 酸ビス - ナトリウム塩

[Na+].[O-]P(=O)(O)Oc1ccc(Oc2ccc(cc2Sc3c[nH]c4ccccc34)C(=O)Nc5c[nH]c6ccccc56)cc1.[Na+]

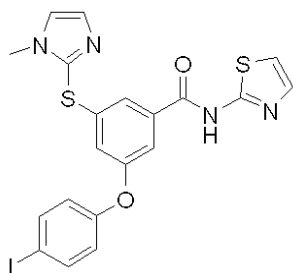
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.65 (s, 3H), 6.79 (t, 1H, J = 2 Hz), 6.99 (dd, 2H, J = 8, 2Hz), 7.13 (d, 2H, J = 1 Hz), 7.25 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 467 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 1Hz), 7.52-7.54 (m, 3H), 7.56 (dd, 2H, J = 11, 8 Hz); LCMS (m/z): 473.6 [C₂₀H₁₇N₄O₄PS₂ + H]⁺. (C₂₀H₁₅N₄Na₂O₄PS₂ + 2 H₂O) についての元素分析: C, 43.48; H, 3.47; N, 10.14. 実測値: C, 43.85; H, 3.47; N, 9.97.

【 0 2 0 1 】

段階 A :

4 - (3 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イルチオ) - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ) フェニルヨード

【化 1 4 1】



実施例 17, 段階 G に記載した方法に従って、標題の化合物を 3 - (4 - ヨード - フェ
ノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 安息香酸
(実施例 17, 段階 C) から製造した。

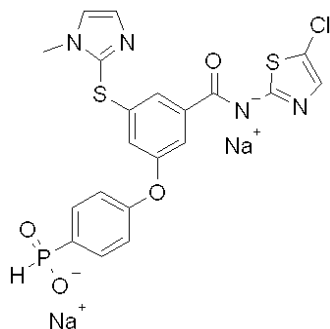
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3.65 (s, 3H), 6.85 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.51 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.53 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 12.75 (s, 1H); LCMS (m/z): 535.4 [$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$.

【 0 2 0 2 】

実施例 20 :

{ 4 - [3 - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 5 - (1 - メチル -
1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスフィン
酸ビス - ナトリウム塩

【化 1 4 2】



実施例 19 に記載した方法に従うが、当業者にとって明らかな変更を加えて製造した。
 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3.63 (s, 3H), 6.64 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 6.96 (dd, 2H, $J = 8, 2$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J = 1$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 469$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.56 (dd, 2H, $J = 11, 8$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 2$ Hz); LCMS (m/z): 507.7 [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{PS}_2 + \text{H}$] $^+$. ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{Na}_2\text{O}_4\text{PS}_2 + 5 \text{H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 37.48; H, 3.77; N, 8.74. 実測値: C, 37.71; H, 2.99; N, 8.43.

【 0 2 0 3 】

実施例 21 :

[({ 2 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - ベンゾ
イルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボニル } - アミノ) - メチル] - ホスホン酸

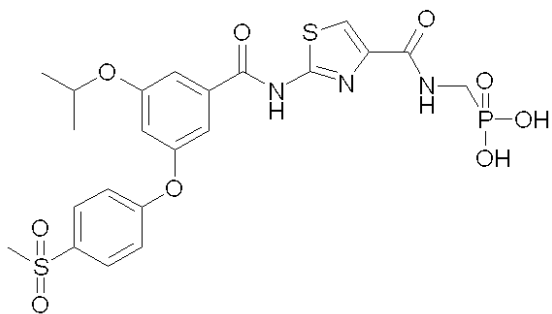
10

20

30

40

【化 1 4 3】

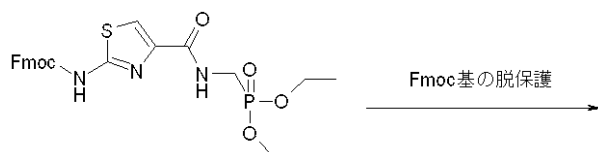
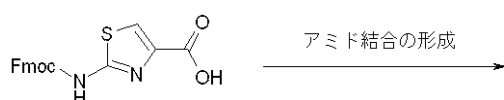


10

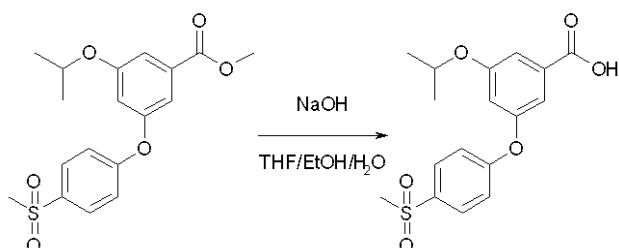
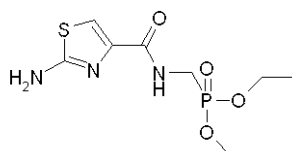
{ [(2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - ホスホン酸ジエチルエステルを、下記のように経路 7 に従って製造した。

経路 7

【化 1 4 4】



20



30

【0 2 0 4】

3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステル (実施例 6 段階 A のように製造) (6.50 g、17.8 mmol) の THF 溶液 (120 mL) に、室温で、EtOH (80 mL) および水 (40 mL) を加えた。必要であればある程度外部冷却しながら、水酸化ナトリウム溶液 (1.0 M、36.0 mL) をゆっくりと加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。2 日目に有機溶媒を蒸発によって除去した。残渣をエーテルと水の間で分液した。エーテル層を廃棄した後、水層を HCl (6.0 M、~ 6.0 mL) で pH < 2 に酸性化し、EtOAc で 3 回抽出した。EtOAc 層を合わせて、食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、白色固形物として、3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸 (6.40 g、100%) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.91 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 1.37 (d, J = 6 Hz, 6 H).

【0 2 0 5】

50

実施例 1, 段階 D に記載した手順に従って、上記で製造した 3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸を、{ [(2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - ホスホン酸ジエチルエステルとカップリングさせて、[({ 2 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ベンゾイルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボニル } - アミノ) - メチル] - ホスホン酸ジエチルエステルを得た。

【 0 2 0 6 】

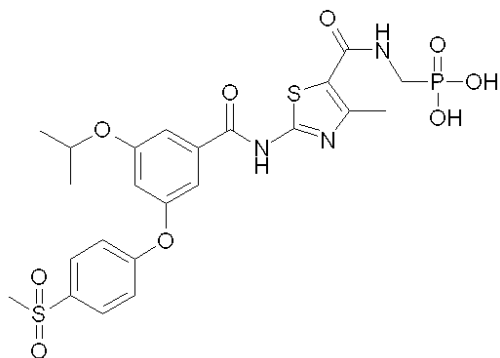
実施例 2 に記載した手順に従って、上記の [({ 2 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ベンゾイルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボニル } - アミノ) - メチル] - ホスホン酸ジエチルエステルを標題の化合物に変換した。

【 0 2 0 7 】

实施例 22:

[({ 2 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ベンゾ
イルアミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボニル } - アミノ) - メチル] - ホス
ホン酸

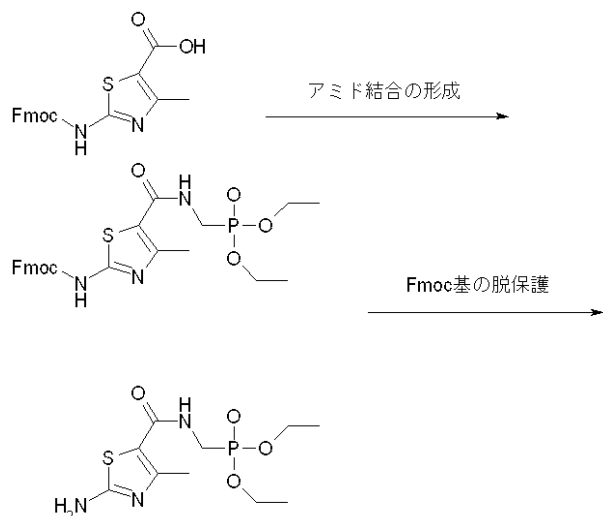
【化 1 4 5】



下記のように、経路 8 に従って、{ [(2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - ホスホン酸ジエチルエステルを製造した。

経路 8

【化 1 4 6】



実施例 21 に類似する方法で、標題の化合物を { [(2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - ホスホン酸ジエチルエステルおよび 3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸から製造した。

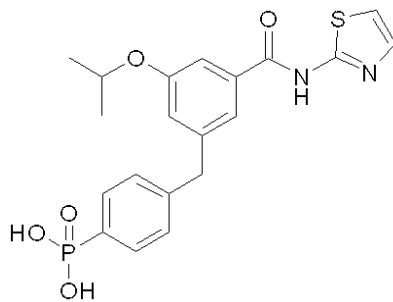
【 0 2 0 8 】

实施例 23：

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - ベンジル]

- フェニル } - ホスホン酸

【化 1 4 7】



10

実施例 3 に記載した方法に従って、標題の化合物を { 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - ベンジル] - フェニル } - ホスホン酸ジイソプロピルエステルから製造した。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.62 (dd, $J = 8, 13$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.37 (dd, $J = 3, 8$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H); LC MS (m/z): 433.6 [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS} + \text{H}$] $^+$. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$) についての元素分析: C, 55.55; H, 4.89; N, 6.48. 実測値: C, 55.49; H, 4.82; N, 6.38.

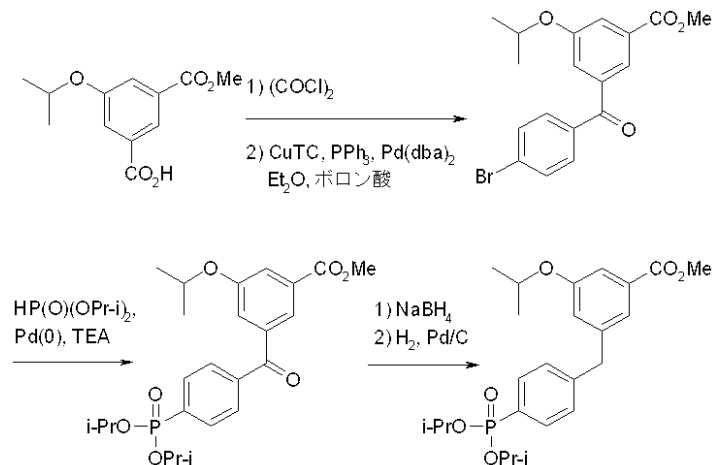
【 0 2 0 9 】

下記の経路 1 0、および経路 3 (当業者にとって明らかな変更を加えた) に従って、実施例 2 3 を製造するための中間体を製造した。

20

経路 1 0

【化 1 4 8】



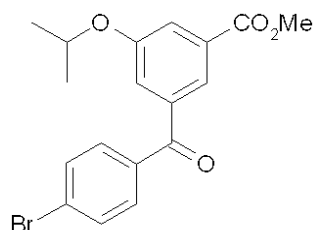
30

【 0 2 1 0 】

段階 A :

3 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル

【化 1 4 9】



40

5 - イソプロポキシ - イソフタル酸モノメチルエステル (1.90 g、7.98 mmol) の DCM 溶液 (50 mL) に、(COCl)₂ (1.39 mL、16.9 mmol) および DMF (0.03 mL、0.400 mmol) を室温で加えた。室温で 2 時間攪拌した後

50

、混合物を濃縮した。生じた残渣を無水トルエン（50 mL）と共沸させ、次いで Et_2O （40 mL）に再溶解した。パラジウムビス（ジベンジリデンアセトン）（229 mg、0.400 mmol）、チオフェン-2-カルボン酸銅（I）（1.52 g、7.98 mmol）、トリフェニルホスフィン（209 mg、0.798 mmol）、および 4-ブロモフェニルボロン酸（3.20 g、16.0 mmol）を反応フラスコに加えた。生じた混合物を室温で 3 時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、 Et_2O ですすいだ。 Et_2O 層を合わせて濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（6 × 25 cm、ヘキサン / EtOAc 、v / v = 5 : 1, 3 : 1）によって精製した。カップリング生成物を含む画分をプールし、濃縮して、黄色油として、標題の化合物（2.60 g、86%）を得た。

10

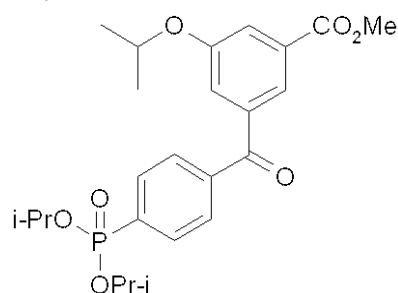
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.91 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.63-7.69 (m, 3 H), 7.48 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 6 H).

【0211】

段階 B :

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - ベンゾイル] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル

【化150】



20

実施例 3 の段階 D に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を 3 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステルから製造した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.91-7.98 (m, 3 H), 7.83 (dd, J = 8, 4 Hz, 2 H), 7.78 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 4.65-4.79 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 1.40 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.36 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 12 H).

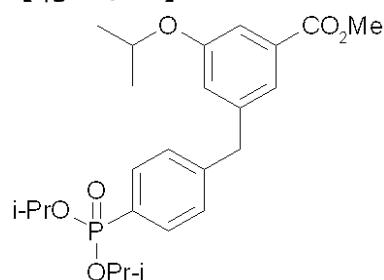
30

【0212】

段階 C :

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - ベンジル] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル

【化151】



40

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - ベンゾイル] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル（750 mg、1.62 mmol）の MeOH 溶液（30 mL）に、室温で、 NaBH_4 （120 mg、3.17 mmol）を加えた。室温で終夜攪拌した。2 日目に混合物を濃縮した。残渣を $\text{EtOAc} / \text{HCl}$ （0.1 M）の間で分液し、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。生じた残渣を $\text{EtOAc} / \text{EtOH}$

50

(20 mL、 $v/v=10:1$)の混合物に溶解し、パール装置を用いて終夜Pd/C(10%、200 mg)で水素化した。次いでセライトプラグを通して混合物を濾過した。濾液を濃縮し、 CH_2Cl_2 と共沸させて、標題の化合物(720 mg、100%)を得た。

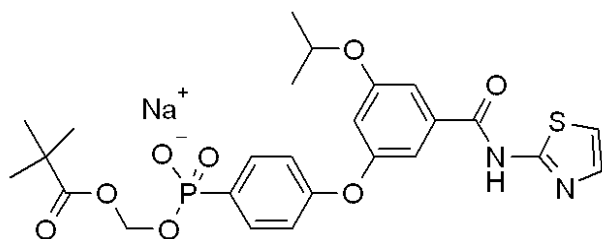
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (dd, $J=13, 8$ Hz, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.25 (dd, $J=8, 4$ Hz, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 4.62-4.70 (m, 2 H), 4.53-4.61 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 1.36 (d, $J=6$ Hz, 6 H), 1.32 (d, $J=6$ Hz, 6 H), 1.22 (d, $J=6$ Hz, 12 H).

【0213】

実施例24:

2,2-ジメチル-プロピオン酸 ヒドロキシ- {4-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-フェノキシ]-フェニル}-ホスフィノイルオキシメチルエステル, ナトリウム塩

【化152】



{4-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-フェノキシ]-フェニル}-ホスホン酸(250 mg、0.58 mmol)および飽和 NaHCO_3 水(0.7 mL)のDMF混合溶液(4 mL)を室温で15分間攪拌し、次いでピバル酸ヨードメチル(0.088 mL、0.58 mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水(0.46 mL)を加えた。さらに2時間後、ピバル酸ヨードメチル(0.044 mL、0.29 mmol)をさらに加えた。室温でさらに16時間攪拌した後、 NaOH (0.1 mL、5 M)を加えた。溶媒を高真空下で蒸発させて、残渣をアセトニトリル/水(1:1)に溶解し、%アセトニトリルの水溶液(時間): 10(5分)、10~30(6分)、30(6分)で溶離するC18カラム(25 g)を通してMPLC精製に供した。目的の生成物を含有する溶離液の凍結乾燥によって、非晶質固形物として、標題の化合物(81 mg、23%)を得た:

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.91 (s, 9H), 1.29 (d, 6H, $J=6$ Hz), 4.73 (七重線, 1H, $J=6$ Hz), 5.43 (d, 2H, $J=13$ Hz), 6.72 (t, 1H, $J=2$ Hz), 6.98 (dd, 2H, $J=8, 2$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J=2$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 7.64 (dd, 2H, $J=11, 8$ Hz); LCMS (m/z): 549.4 $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{PS} + \text{H}]^+$. ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{PS} + 1.5 \text{H}_2\text{O}$)についての元素分析: C, 50.25; H, 5.23; N, 4.69. 実測値: C, 50.29; H, 5.16; N, 4.69.

【0214】

実施例25:

{5-[3-イソプロポキシ-5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゾイルアミノ]-ピラジン-2-イルメチル}-メチル-ホスフィン酸 臭化水素酸塩

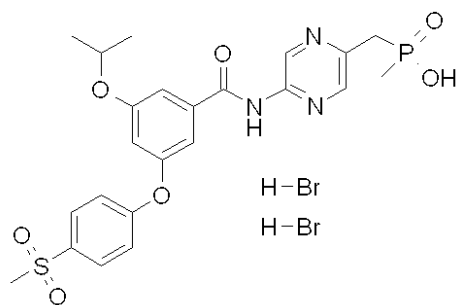
10

20

30

40

【化 1 5 3】



段階 B，経路 10 に用いた亜リン酸トリエチルの代わりに、亜ホスホン酸ジエチルメチル(diethyl methylphosphonite)を用いて、実施例 16 に記載したように製造した。

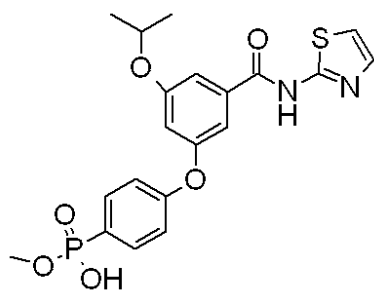
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.31 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.36 (d, 3H, $J = 15$ Hz), 3.21 (s, 3H), 3.30 (d, 2H, $J = 17$ Hz), 4.78 (七重線, 1H, $J = 6$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8.39 (t, 1H, $J = 1$ Hz), 9.28 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 11.14 (s, 1H); LCMS (m/z): 520.6 [$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{PS} + \text{H}$] $^+$. ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{PS} + 2 \text{HBr} + 4 \text{H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 36.67; H, 4.82; N, 5.58. 実測値: C, 37.04; H, 4.72; N, 5.18.

【0 2 1 5】

実施例 26:

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } ホスホン酸モノメチルエステル

【化 1 5 4】



{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸 (実施例 3) (100 mg、0.225 mmol) の DMF (2 mL) およびピリジン (300 μL) 溶液に、メタノール (91 μL 、2.25 mmol) および EDCI (47 mg、0.247 mmol) を加えた。生じた混合物を 5 分間 130 でマイクロ波加熱に付した。次いで NaOH (2 mL) を加え、生じた混合物を室温で 10 分間攪拌した。残渣を EtOAc と H_2O の間で分液した。水層を HCl (6 N) で pH 2 に酸性化し、EtOAc 中に抽出した。有機層を食塩水 (2 \times) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、油を得た。沈殿が形成されるまで水 (10 mL) を加え、それを濾過し、乾燥して、{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } ホスホン酸モノメチルエステル (25 mg、25%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.15 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 2 H), 6.89 (t, $J = 3$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 3.52 (d, $J = 11$ Hz, 3 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6H); LCMS $m/z = 449.6$ [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} + 0.5 \text{H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 52.51; H, 4.85; N, 6.12.

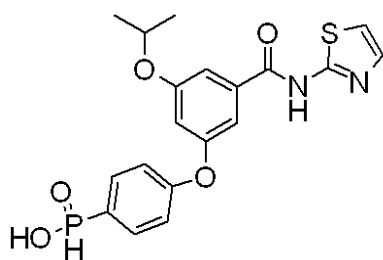
実測値: C, 52.54; H, 4.93; N, 6.15.

【0 2 1 6】

実施例 27:

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ }

〕 - フェニル } - ホスフィン酸
 【化 1 5 5】



10

実施例 19 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、適当な中間体から、3 - ヒドロキシ - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸メチルエステル（実施例 1，経路 1，段階 A）から製造した：

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7.74 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 7.54 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.49 (d, $J = 547$ Hz, 1H), 7.31 (m, 2 H), 7.20 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.90 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H); LCMS $m/z = 419.4$ [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS} + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$) についての元素分析: C, 54.54; H, 4.58; N, 6.70. 実測値: C, 54.72; H, 4.57; N, 6.46.

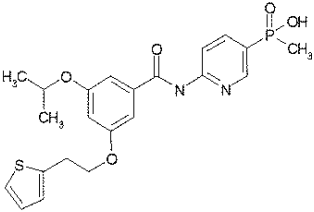
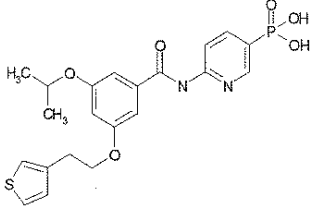
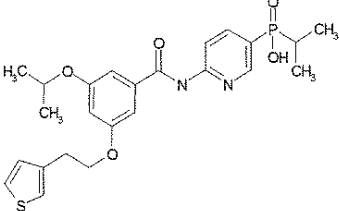
【 0 2 1 7 】

実施例 28 ~ 54：

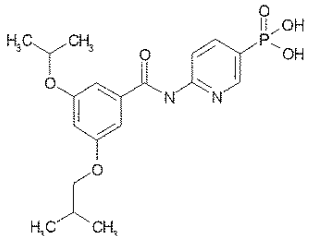
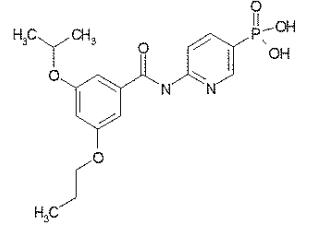
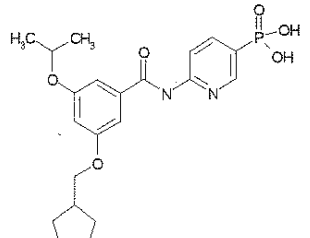
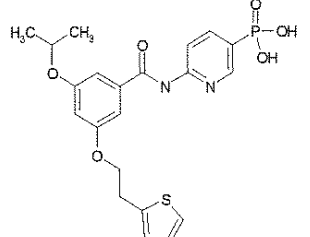
20

実施例 1 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した：

【表 3 - 1】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
28		461.3 (+)	11.05 (br, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 8.07-8.14 (m, 1 H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 5, 2 Hz, 1 H), 7.17-7.20 (m, 2 H), 7.95-6.98 (m, 2 H), 6.67 (m, 1 H), 4.67-4.75 (m, 1 H), 4.25 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2 H), 3.25 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 3 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₅ PS + 0.9 H ₂ O) についての元素分析: C, 55.43; H, 5.67; N, 5.88. 実測値: C, 55.67; H, 5.28; N, 5.62.
29		463.3 (+)	10.90 (br, 1 H), 8.62 (m, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 8.01-8.09 (m, 1 H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 5, 3 Hz, 1 H), 7.31-7.33 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 4.66-4.74 (m, 1 H), 4.24 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H), 3.05 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2 H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H). (C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₆ PS + 0.5 H ₂ O + 0.4 HBr) についての元素分析: C, 50.06; H, 4.88; N, 5.56. 実測値: C, 49.95; H, 4.92; N, 5.37.
30		489.6 (+)	11.05 (br, 1 H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 6, 2 Hz, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 5, 3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 4.70-4.72 (m, 1 H), 4.24 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H), 1.92-1.95 (m, 1 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H), 0.98 (dd, <i>J</i> = 17, 8 Hz, 6 H). (C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₅ PS + 0.5 HBr) についての元素分析: C, 54.49; H, 5.62; N, 5.30. 実測値: C, 54.44; H, 5.43; N, 4.92.

【表 3 - 2】

31		409.1 (+)	<p>11.00 (s, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.03 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 6.63 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 3.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H). (C₁₉H₂₅N₂O₆P + 0.3 HI) についての元素分析: C, 51.08; H, 5.71; N, 6.27. 実測値: C, 50.75; H, 5.59; N, 6.13.</p>
32		395.4 (+)	<p>10.99 (s, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 8.02 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 6.63 (s, 1H), 4.71 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 0.96 (m, 3H). (C₁₈H₂₃N₂O₆P + 0.12 HI) についての元素分析: C, 52.77; H, 5.69; N, 6.84. 実測値: C, 52.70; H, 5.44; N, 6.66.</p>
33		435.4 (+)	<p>10.98 (s, 1 H), 8.56 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.02 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 6.63 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 3.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.28 (m, 1H), 1.75 (m, 2 H), 1.56 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H). (C₂₁H₂₇N₂O₆P + 0.18 HI) についての元素分析: C, 55.14; H, 5.98; N, 6.12. 実測値: C, 55.32; H, 5.98; N, 6.06.</p>
34		463.5 (+)	<p>11.03 (s, 1 H), 8.56 (m, 1H), 8.23 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.24 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H). (C₂₁H₂₃N₂O₆PS + 0.5 HI) についての元素分析: C, 47.91 H, 4.50; N, 5.32. 実測値: C, 48.07; H, 4.69; N, 4.97.</p>

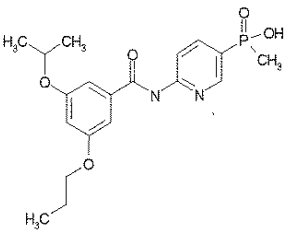
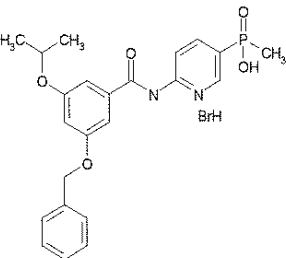
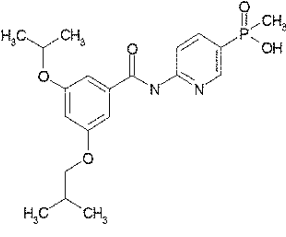
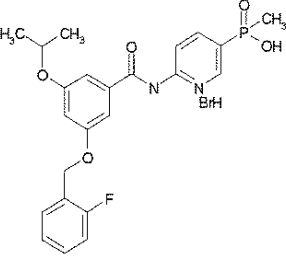
10

20

30

40

【表 3 - 3】

35		393.4 (+)	<p>11.01 (s, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.06 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 6.60(m, 1H), 4.67 (m, 1 H), 3.93 (m, 2H), 1.67 (m, 2 H), 1.51 (d, $J = 14.6$ Hz, 3 H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.92 (m, 3H). (C₁₉H₂₅N₂O₅P + 0.3 H₂O) についての元素分析: C, 52.98; H, 5.92; N, 6.50. 実測値: C, 52.74; H, 6.11; N, 6.56.</p>
36		441.4 (+)	<p>11.11 (s, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.13 (m, 1H), 7.35 (m, 7H), 6.79(s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 1.58 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C₂₃H₂₅N₂O₅P + 1.1 HBr) についての元素分析: C, 52.18; H, 4.97; N, 5.29. 実測値: C, 51.82; H, 4.97; N, 5.60.</p>
37		407.4 (+)	<p>10.98 (s, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 8.04 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.64 (m, 1 H), 3.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.94 (m, 1 H), 1.49 (d, $J = 15.0$ Hz, 3 H), 1.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). (C₂₀H₂₇N₂O₅P + 0.15 HBr) についての元素分析: C, 57.39; H, 6.54; N, 6.69. 実測値: C, 57.46; H, 6.23; N, 6.55.</p>
38		459.4 (+)	<p>δ 10.92 (s, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.92 (m, 1H), 7.22 (m, 6H), 6.57 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.54 (m, 1 H), 1.36 (d, $J = 15.2$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C₂₃H₂₄FN₂O₅P + 1.0 HBr)についての元素分析: C, 51.22; H, 4.67; N, 5.19. 実測値: C, 51.15; H, 4.47; N, 5.25.</p>

10

20

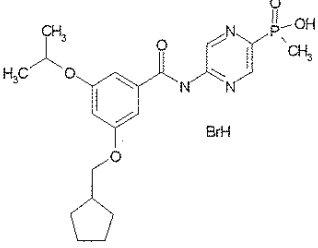
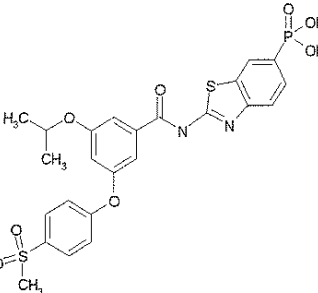
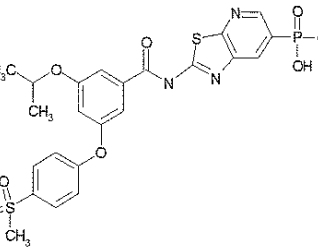
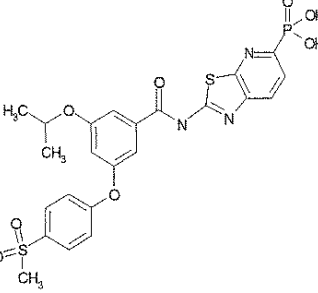
30

40

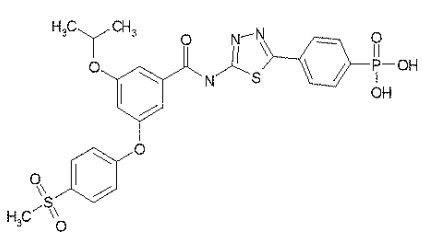
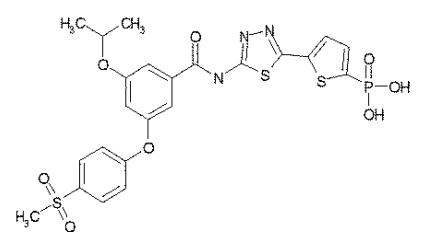
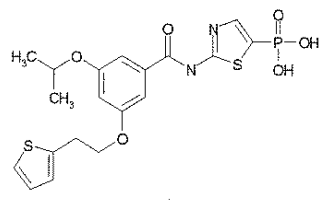
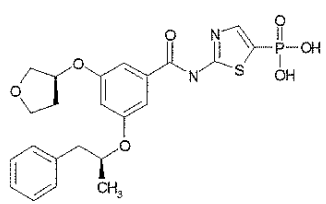
【表 3 - 4】

39		433.4 (+)	11.03 (s, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.13 (m, 1H), 7.16 (m, 2 H), 6.64 (m, 1H), 4.71 (m, 1 H), 3.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.29 (m, 1H), 1.75 (m, 2 H), 1.56 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₅ P + 0.35 HBr) についての元素分析: C, 57.35; H, 6.42; N, 6.08. 実測値: C, 57.11; H, 6.31; N, 6.38	10
40		462.3 (+)	1.28 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.60 (d, 3H, $J = 15$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.26 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.69-4.77 (m, 1H), 6.71 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 5, 2$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $J = 9, 2$ Hz), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J = 5, 3$ Hz), 8.78 (s, 1H), 9.54 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 11.36 (s, 1H). (C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₅ PS + 0.3H ₂ O) についての元素分析: C, 54.02; H, 5.31; N, 9.00. 実測値: C, 53.96; H, 5.24; N, 8.73.	20
41		395.4 (+)	10.99 (s, 1 H), 8.59 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 4.69 (m, 2 H), 1.25 (s, 12 H). (C ₁₈ H ₂₃ N ₂ O ₆ P + 0.7 当量 H ₂ O) についての元素分析: C, 53.12; H, 6.04; N, 6.88. 実測値: C, 53.07; H, 5.66; N, 6.73.	30
42		470.5 (+)	7.43 (m, 1 H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 4.67 (m, 1 H), 4.21 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H). (C ₁₈ H ₂₀ N ₃ O ₆ PS + 1.0 H ₂ O) についての元素分析: C, 44.35 H, 4.55; N, 8.62. 実測値: C, 44.56; H, 4.41; N, 8.27.	40

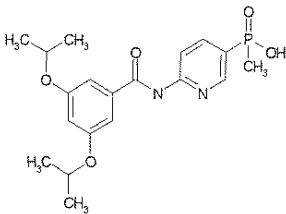
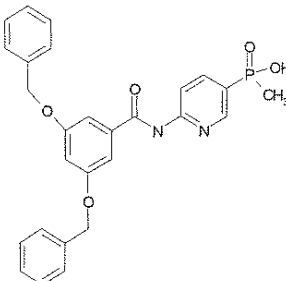
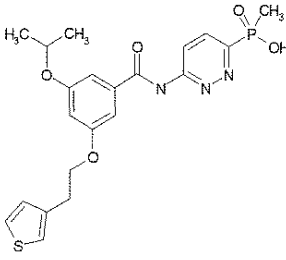
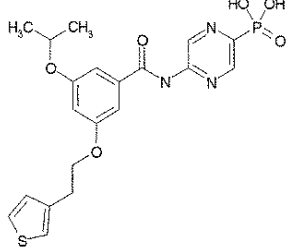
【表 3 - 5】

43		434.6 (+)	1.28 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.61 (d, 3H, $J = 15$ Hz), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 3.91 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H, $J = 5, 3$ Hz), 7.20-7.22 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.35 (s, 1H). ($C_{21}H_{28}N_3O_5P + 1.1 HBr$) についての元素分析: C, 48.28; H, 5.61; N, 8.04. 実測値: C, 48.55; H, 5.81; N, 7.76.	10
44		563.4 (+)	8.32 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.01 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{24}H_{23}N_2O_8PS_2 + 1.0 H_2O$) についての元素分析: C, 49.65; H, 4.34; N, 4.83. 実測値: C, 49.78; H, 4.62; N, 4.57.	20
45		564.4 (+)	8.70 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1 H), 8.24 (dd, $J = 13, 2$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 7.62 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.28 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.02 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{23}H_{22}N_3O_8PS_2 + 0.3 H_2O$) についての元素分析: C, 48.55; H, 4.00; N, 7.39. 実測値: C, 48.44; H, 3.96; N, 7.28.	30
46		564.4 (+)	8.19 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 7.94 (m, 3 H), 7.63 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1 H), 7.28 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.03 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{23}H_{22}N_3O_8PS_2 + 1.2 H_2O$) についての元素分析: C, 47.21; H, 4.20; N, 7.18. 実測値: C, 47.28; H, 4.60; N, 6.89.	40

【表 3 - 6】

47		590.4	8.05 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 7.80 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.76 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 6 H). (C ₂₅ H ₂₄ N ₃ O ₈ PS ₂ + 1.5 H ₂ O) についての元素分析: C, 48.70 H, 4.41; N, 6.81. 実測値: C, 48.67; H, 4.46; N, 6.72.	10
48		596.6 (+)	7.94 (m, 2 H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.42 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.15 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H). (C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₈ PS ₃) についての元素分析: C, 46.38 H, 3.72; N, 7.05. 実測値: C, 46.41; H, 3.71; N, 6.04.	20
49		469.3 (+)	7.72 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 5.74 (m, 1 H), 4.67-4.75 (m, 1 H), 4.25 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 3.26 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ PS ₂ + 0.5 HBr) についての元素分析: C, 47.38; H, 4.67; N, 5.53. 実測値: C, 47.65; H, 4.47; N, 5.28.	30
50		505.3 (+)	7.75 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.25-7.32 (m, 5 H), 7.28 (m, 1 H), 7.20-7.24 (m, 2 H), 6.70 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 4.81-4.87 (m, 1 H), 3.74-3.93 (m, 4 H), 2.98-3.04 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 2.19-2.28 (m, 1 H), 1.92-2.02 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3 H). (C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₇ PS + 1.4 H ₂ O) についての元素分析: C, 52.15; H, 5.29; N, 5.29. 実測値: C, 52.01; H, 5.35; N, 4.90.	40

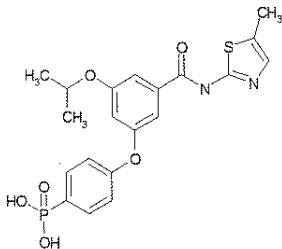
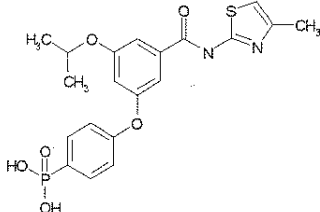
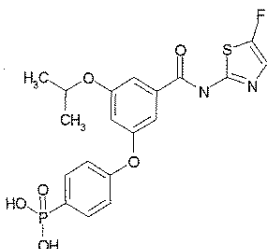
【表 3 - 7】

51		393.3 (+)	11.02 (s, 1 H), 8.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 4.68 (m, 2 H), 1.57 (d, $J = 30$ Hz, 3 H), 1.22 (s, 12 H). (C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₅ P + 0.6 CH ₃ COOH) についての元素分析: C, 56.63; H, 6.45; N, 6.54. 実測値: C, 56.55; H, 6.12; N, 6.48.	10
52		489.1 (+)	1.56 (d, 3H, $J = 14$ Hz), 5.19 (s, 4H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.31-7.48 (m, 11H), 8.12-8.16 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.67 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 11.07 (s, 1H). (C ₂₇ H ₂₅ N ₂ O ₅ P + 1.0 H ₂ O + 0.2 AcOH) についての元素分析: C, 63.47; H, 5.40; N, 5.40. 実測値: C, 63.70; H, 5.40; N, 5.25.	
53		462.1 (+)	δ 1.28 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.68 (d, 3H, $J = 15$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.27 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.69-4.77 (m, 1H), 6.72 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J = 5, 3$ Hz), 8.07 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 11.63 (br s, 1H). (C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₅ PS + 1.0 H ₂ O + 0.3 AcOH) についての元素分析: C, 52.15; H, 5.51; N, 8.45. 実測値: C, 52.27; H, 5.22; N, 8.01.	20 30
54		464.0 (+)	1.28 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.26 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.71-4.75 (m, 1H), 6.71-6.72 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.47-7.50 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.31 (s, 1H). C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₆ PS についての元素分析: C, 51.83; H, 4.78; N, 9.07. 実測値: C, 51.78; H, 4.69; N, 8.98.	40

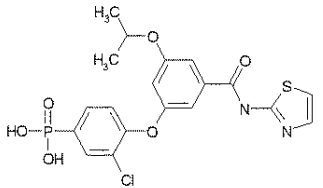
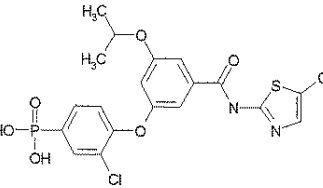
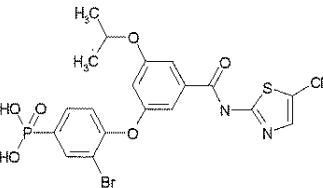
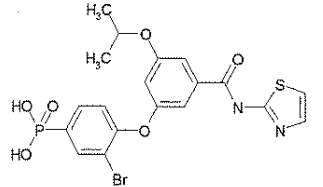
【 0 2 1 8 】

実施例 55 ~ 143 :

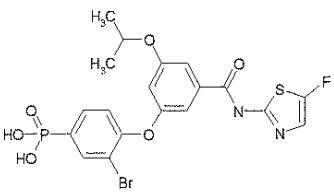
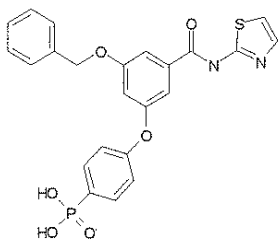
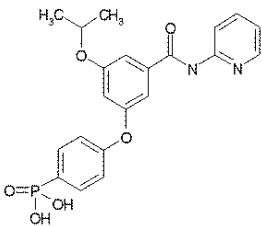
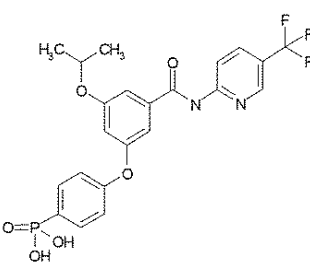
実施例 3 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した :

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元 素分析
55		449.0 (+)	7.71 (dd, <i>J</i> = 12, 8 Hz, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8, 3 Hz, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 2.36 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 3 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H). C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS についての 元素分析: C, 53.57; H, 4.72; N, 6.25. 実測値: C, 53.47; H, 4.48; N, 6.16.
56		449.0 (+)	7.71 (dd, <i>J</i> = 12, 9 Hz, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 9, 3 Hz, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 1 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 2.30 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 3 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS + 0.11 HBr) についての元素分析: C, 52.53; H, 4.65; N, 6.13. 実 測値: C, 52.77; H, 4.25; N, 6.41.
57		453.1 (+)	7.69 (dd, <i>J</i> = 12, 8 Hz, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8, 3 Hz, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 4.69-4.77 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS + 0.5 HCl) についての元素分析: C, 48.49; H, 3.96; N, 5.95. 実 測値: C, 48.40; H, 4.09; N, 6.08.

【表 4 - 2】

58		469.1 (+)	<p>7.77 (dd, $J = 13$, 1 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, $J = 12$, 8, 2 Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.28 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H).</p> <p>(C₁₉H₁₈ClN₂O₆PS + 0.3 HCl + 0.1 NH₄Cl) についての元素分析: C, 47.04; H, 3.98; N, 6.06. 実測値: C, 46.84; H, 3.62; N, 5.90.</p>	10
59		503.4 (+)	<p>7.73 (dd, $J = 12$, 2 Hz, 1 H), 7.58-7.62 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.11 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H).</p> <p>(C₁₉H₁₇Cl₂N₂O₆PS + 0.2 H₂O + 0.1 アセトン) についての元素分析: C, 42.52; H, 3.99; N, 5.14. 実測値: C, 42.36; H, 3.63; N, 5.08.</p>	20
60		547.4, 549.1, 551.4 (+)	<p>7.89-7.94 (m, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.16-7.19 (m, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H).</p> <p>(C₁₉H₁₇BrClN₂O₆PS + 0.2 HBr + 0.05 アセトン) についての元素分析: C, 40.58; H, 3.11; N, 4.94. 実測値: C, 40.40; H, 3.23; N, 4.87.</p>	30
61		513.4, 515.4 (+)	<p>7.92 (dd, $J = 13$, 2 Hz, 1 H), 7.68 (ddd, $J = 12$, 8, 2 Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.28 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 6.84 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H).</p> <p>(C₁₉H₁₈BrN₂O₆PS + 0.05 HBr) についての元素分析: C, 44.11; H, 3.52; N, 5.41. 実測値: C, 44.08; H, 3.25; N, 5.25.</p>	40

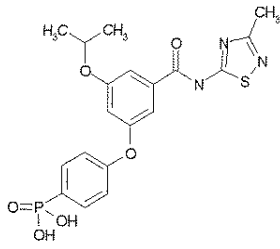
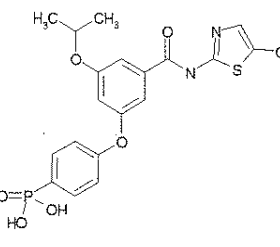
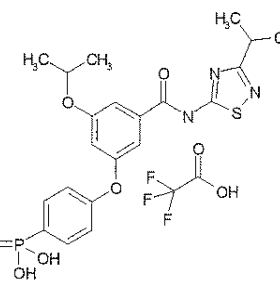
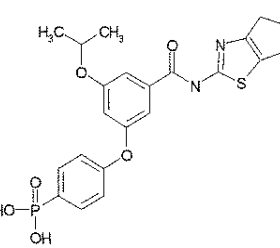
【表 4 - 3】

62		531.1, 533.1 (+)	7.91 (dd, $J = 13$, 2 Hz, 1 H), 7.67 (ddd, $J = 12$, 8, 2 Hz, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.38 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8$, 3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). C ₁₉ H ₁₇ BrFN ₂ O ₆ P についての元素分析: C, 42.95; H, 3.23; N, 5.27. 実測値: C, 42.83; H, 2.98; N, 5.16.	10
63		483.0 (+)	7.00-7.01 (m, 1H), 7.12 (dd, 2H, $J = 9$, 3 Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.41 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H, $J = 4$, 1 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H). C ₂₃ H ₁₉ N ₂ O ₆ PS + 0.1HBr + 0.1 H ₂ O についての元素分析: C, 56.11; H, 3.95; N, 5.69. 実測値: C, 56.07; H, 3.66; N, 5.58.	20
64		429.4 (+)	10.94 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1 H), 7.77 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.83 (m, 1 H), 1.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). (C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₆ P + 0.15 HBr + 0.4 H ₂ O) についての元素分析: C, 56.34 H, 4.94; N, 6.26. 実測値: C, 56.74; H, 4.92; N, 5.81	30
65		497.4 (+)	11.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.69 (m, 2 H), 7.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₂ O ₆ P + 0.7 H ₂ O) についての元素分析: C, 51.91 H, 4.24; N, 5.50. 実測値: C, 51.84; H, 4.13; N, 5.42.	40

【表 4 - 4】

66		434.6 (+)	1.29 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.49 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, $J = 8$ Hz); $C_{21}H_{28}N_3O_3P + 1.1$ HBr についての元素分析: C, 48.28; H, 5.61; N, 8.04. 実測値: C, 48.55; H, 5.81; N, 7.76.	10
67		463.5 (+)	7.69 (m, 2 H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.73 (m, 1 H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). ($C_{21}H_{23}N_2O_6PS$) についての元素分析: C, 54.54 H, 5.01; N, 6.06. 実測値: C, 54.28; H, 4.82; N, 5.87.	20
68		476.5 (+)	7.69 (m, 2 H), 7.48 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.73 (m, 1 H), 2.39 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.13 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). ($C_{21}H_{22}N_3O_6PS + 0.8$ MeOH) についての元素分析: C, 52.25 H, 5.07; N, 8.39. 実測値: C, 52.15; H, 4.94; N, 8.58.	30
69		464.4 (+)	7.27 (m, 2 H), 7.60 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.81 (m, 1 H), 2.88 (m, 2H), 1.29 (m, 9H). ($C_{20}H_{22}N_3O_6PS + 0.1$ HBr) についての元素分析: C, 50.94 H, 4.72; N, 8.91. 実測値: C, 50.96; H, 4.37; N, 8.73.	40

【表 4 - 5】

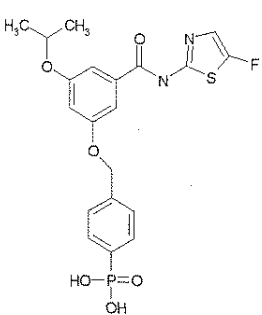
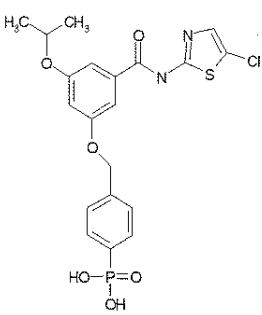
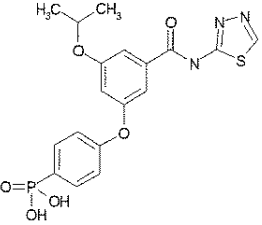
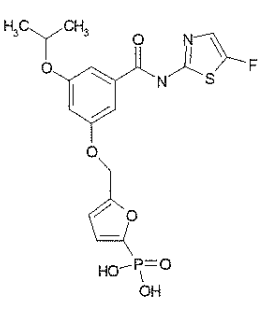
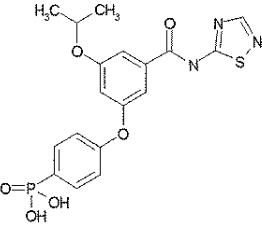
70		450.4 (+)	<p>7.78 (m, 2 H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (m, 1 H), 2.5 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C₁₉H₂₀N₃O₆PS + 0.1 HBr + 0.23 H₂O) についての元素分析: C, 49.43; H, 4.49; N, 9.10. 実測値: C, 49.83; H, 4.53; N, 8.68.</p>
71		469.8 (+)	<p>7.78 (m, 2 H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.81 (m, 1 H), 1.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). (C₁₉H₁₈ClN₂O₆PS) についての元素分析: C, 48.67; H, 3.87; N, 5.97. 実測値: C, 48.44; H, 3.61; N, 5.78.</p>
72		478.5 (+)	<p>7.70 (m, 2 H), 7.53 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 3.10 (m, 1H), 1.28 (m, 12H). LC-MS $m/z = 478.5$ [C₂₁H₂₄N₃O₆PS + H]⁺; (C₂₁H₂₄N₃O₆PS + 0.9 TFA) についての元素分析: C, 47.21; H, 4.33; N, 7.24. 実測値: C, 47.21; H, 4.55; N, 7.20.</p>
73		475.5 (+)	<p>7.68 (m, 2 H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 2.81 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). (C₂₂H₂₃N₂O₆PS + 0.3 HBr) についての元素分析: C, 52.98; H, 4.71; N, 5.62. 実測値: C, 53.20; H, 4.39; N, 5.29.</p>

10

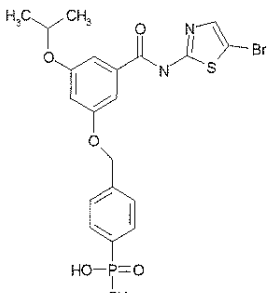
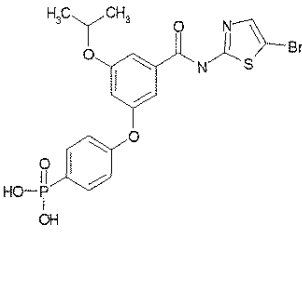
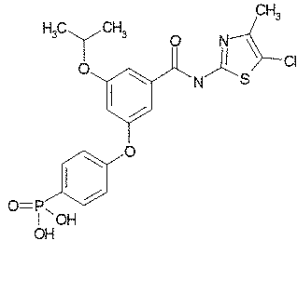
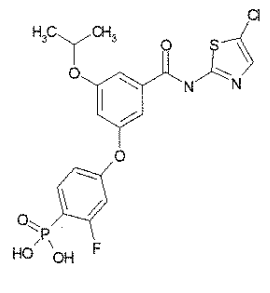
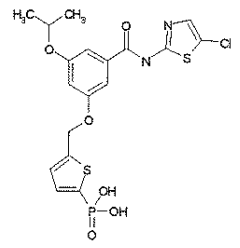
20

30

【表 4 - 6】

74		467.4 (+)	7.76 (m, 2 H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (m, 1 H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₆ PS + 0.1 HBr) についての元素分析: C, 50.62 H, 4.27; N, 5.90. 実測値: C, 50.72; H, 4.40; N, 5.67.	10
75		483.9 (+)	7.71 (m, 2 H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.73 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₆ PS) についての元素分析: C, 49.75 H, 4.17; N, 5.80. 実測値: C, 49.48; H, 4.13; N, 5.81.	20
76		436.4 (+)	9.21 (s, 1H), 7.70 (m, 2 H), 7.52 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₆ PS) についての元素分析: C, 48.75 H, 4.11; N, 9.47. 実測値: C, 48.91; H, 4.02; N, 9.35.	
77		457.4 (+)	7.41 (s, 1 H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ O ₇ PS + 0.15 HBr) についての元素分析: C, 46.14 H, 3.90; N, 5.98. 実測値: C, 46.17; H, 4.13; N, 5.79.	30
78		436.4 (+)	7.72 (m, 2 H), 7.57 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₆ PS + 0.2 HBr) についての元素分析: C, 47.88 H, 4.06; N, 9.31. 実測値: C, 48.00; H, 3.79; N, 9.43.	40

【表 4 - 7】

79		528.3 (+)	<p>7.68 (m, 3 H), 7.52 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H).</p> <p>(C₂₀H₂₀BrN₂O₆PS) についての元素分析: C, 45.55 H, 3.82; N, 5.31. 実測値: C, 45.73; H, 3.66; N, 5.18.</p>
80		514.3 (+)	<p>δ 7.70 (m, 2 H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H).</p> <p>(C₁₉H₁₈BrN₂O₆PS) についての元素分析: C, 44.46 H, 3.53; N, 5.46. 実測値: C, 44.45; H, 3.66; N, 5.18.</p>
81		483.9 (+)	<p>7.66 (m, 2 H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.69 (m, 1 H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).</p> <p>(C₂₀H₂₀ClN₂O₆PS) についての元素分析: C, 49.75 H, 4.17; N, 5.80. 実測値: C, 50.03; H, 3.92; N, 5.64.</p>
82		487.4 (+)	<p>1.30 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 4.73-4.78 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H).</p> <p>C₁₉H₁₇ClF₂N₂O₆PS についての元素分析: C, 46.88; H, 3.52; N, 5.75. 実測値: C, 47.04; H, 2.86; N, 5.58.</p>
83		489.4 (+)	<p>7.61 (s, 1 H), 7.30 (m, 4H), 6.80 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.72 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).</p> <p>(C₁₈H₁₈ClN₂O₆PS₂) についての元素分析: C, 44.22 H, 3.71; N, 5.73. 実測値: C, 44.16; H, 3.79; N, 5.61.</p>

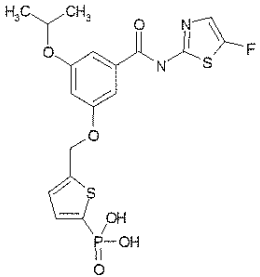
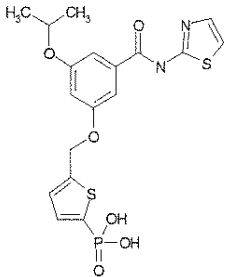
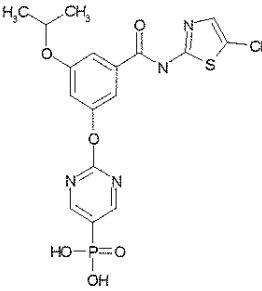
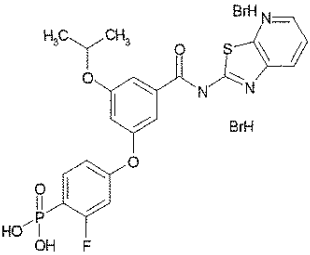
10

20

30

40

【表 4 - 8】

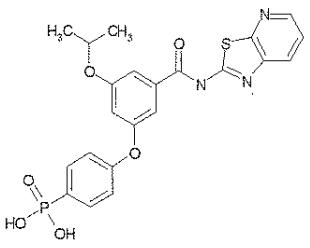
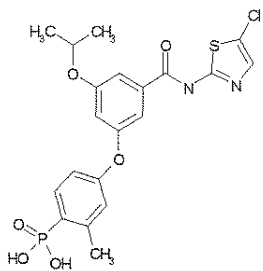
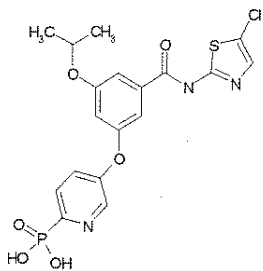
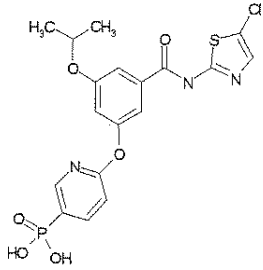
84		473.4 (+)	7.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS ₂)についての元素分析: C, 45.76; H, 3.84; N, 5.93. 実測値: C, 45.67; H, 3.93; N, 6.12.
85		455.1 (+)	7.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.34 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.76 (m, 1 H), 1.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₆ PS ₂ + 1.0 H ₂ O)についての元素分析: C, 45.76, 4.48; N, 5.93. 実測値: C, 46.12; H, 4.40; N, 5.54.
86		471.4 (+)	8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C ₁₇ H ₁₆ ClN ₄ O ₆ PS + 0.5 NH ₃ + 1.2 H ₂ O)についての元素分析: C, 40.76; H, 4.00; N, 12.58. 実測値: C, 40.59; H, 4.22; N, 12.73.
87		504.6 (+)	8.50 (m, 1 H), 8.14 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1 H), 7.65-7.75 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 6.91-7.02 (m, 3 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₁₉ FN ₃ O ₆ PS + 2.0 HBr + 2.0 H ₂ O)についての元素分析: C, 37.68; H, 3.59; N, 5.99. 実測値: C, 37.65; H, 3.64; N, 5.59.

10

20

30

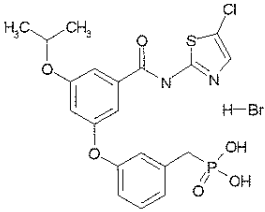
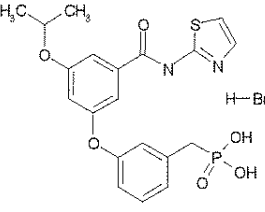
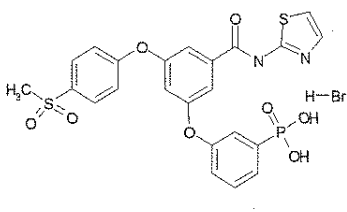
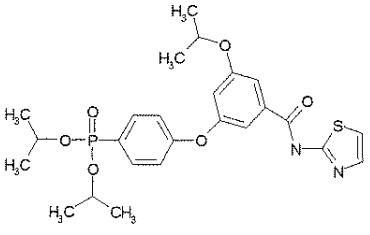
【表 4 - 9】

88		486.6 (+)	8.48 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8$, 1 Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 12$, 9 Hz, 2H), 7.54 (m, 1 H), 7.50 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1H), 7.31 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J = 9$, 3 Hz, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.75-4.81 (m, 1 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₆ PS + 0.5 H ₂ O) についての元素分析: C, 53.44; H, 4.28; N, 8.50. 実測 値: C, 53.55; H, 4.07; N, 8.43.	10
89		483.1 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.29 (d, 6H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H); (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₆ PS + 0.6 H ₂ O) についての元素分析: C, 48.66; H, 4.33; N, 5.67. 実測 値: C, 48.98; H, 4.03; N, 5.39.	20
90		470.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.31 (d, 6H), 4.72-4.78 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H); (C ₁₈ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS) につ いての元素分析: C, 46.02; H, 3.65; N, 8.94. 実測値: C, 45.75; H, 3.82; N, 8.72.	30
91		470.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.30 (d, 6H), 4.72-4.77 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 8.38 (dd, 1H); (C ₁₈ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS) につ いての元素分析: C, 45.15; H, 3.79; N, 8.78. 実測値: C, 45.46; H, 3.52; N, 8.73.	40

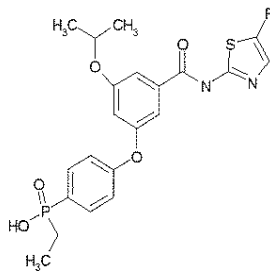
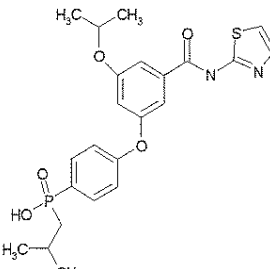
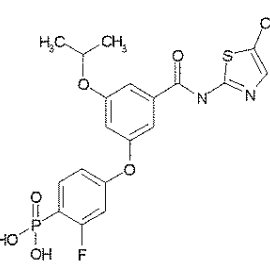
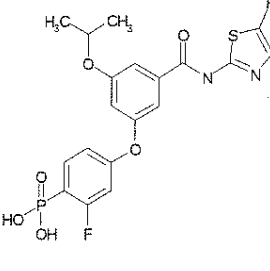
【表 4 - 10】

92		484.1 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.30 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.35 (d, 1H); (C ₁₉ H ₁₉ ClN ₃ O ₆ PS + 1.0 H ₂ O) についての元素分析: C, 45.47; H, 4.22; N, 8.37. 実測値: C, 45.63; H, 3.89; N, 7.97.	10
93		494.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.30 (d, 6H), 4.75-4.80 (m, 1H), 7.12-7.13 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.04 (d, 1H); (C ₂₀ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS + 1.1 HBr) についての元素分析: C, 41.21; H, 3.13; N, 7.21. 実測値: C, 41.29; H, 3.05; N, 6.89.	20
94		499.6 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.29-1.31 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H); (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₇ PS + 0.9 H ₂ O) についての元素分析: C, 46.64; H, 4.27; N, 5.44. 実測値: C, 45.76; H, 4.27; N, 5.27.	30
95		471.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.30 (d, 6H), 4.72-4.77 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.72 (d, 1H); (C ₁₇ H ₁₆ ClN ₄ O ₆ PS) についての元素分析: C, 43.37; H, 3.43; N, 11.90. 実測値: C, 43.62; H, 3.47; N, 11.61.	40

【表 4 - 1 1】

96		483.1 (+)	<p>7.61 (s, 1 H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 2.98 (d, $J=21.5$ Hz, 2H) 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 6H). (C₂₀H₂₀ClN₂O₆PS + 0.2 H₂O) についての元素分析: C, 49.38 H, 4.23; N, 5.76. 実測値: C, 49.25; H, 4.02; N, 5.50.</p>	10
97		449.4 (+)	<p>7.74 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 3.18 (d, $J=21.5$ Hz, 2H) 1.36 (d, $J=6.0$ Hz, 6H). (C₂₀H₂₁N₂O₆PS + 1.5 HBr + 0.4 H₂O) についての元素分析: C, 41.63 H, 4.07; N, 4.85. 実測値: C, 41.70; H, 4.29; N, 4.65.</p>	20
98		547.6 (+)	<p>8.00 (d, $J=4.0$ Hz, 2 H), 7.57 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 3.14 (s, 3H). (C₂₃H₁₉N₂O₈PS₂ + 1.3 HBr + 0.3 H₂O) についての元素分析: C, 42.04 H, 3.21; N, 4.26. 実測値: C, 41.86; H, 3.49; N, 4.00.</p>	30
99		519.6 (+)	<p>12.68 (bs, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.36 (t, $J=2$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2 H), 6.93 (t, $J=4$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 1.29 (m, 12 H), 1.18 (d, $J=6$ Hz, 6 H). (C₂₅H₃₁N₂O₆PS) についての元素分析: C, 57.90; H, 6.03; N, 5.40. 実測値: C, 57.73; H, 5.99; N, 5.37.</p>	40

【表 4 - 1 2】

100		465.6 (+)	7.69 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7$, 1 Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 1.50 (m, 2 H), 1.25 (m, 6 H) 0.86 (m, 3 H).
101		475.6 (+)	7.72 (t, $J = 10$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8$, 4 Hz, 2 H), 7.10 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 0.90 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{23}H_{27}N_2O_5PS$) についての元素分析: C, 58.22; H, 5.74; N, 5.90. 実測値: C, 58.01; H, 5.58; N, 5.75.
102		467.4 (+)	7.69 (m, 1 H), 7.51 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 2.36 (d, $J = 1$ Hz, 3 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{20}H_{20}FN_2O_6PS$) についての元素分析: C, 51.50; H, 4.32; N, 6.01. 実測値: C, 51.25; H, 4.28; N, 5.71.
103		471.6 (+)	7.69 (m, 1 H), 7.51 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1 H), 6.92 (m, 3 H), 4.76 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{19}H_{17}F_2N_2O_6PS$) についての元素分析: C, 47.78; H, 3.76; N, 5.87. 実測値: C, 47.77; H, 3.65; N, 6.04.

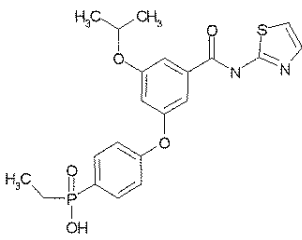
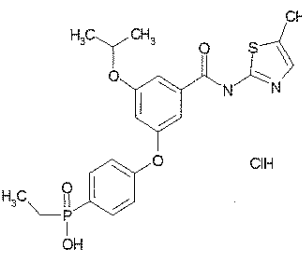
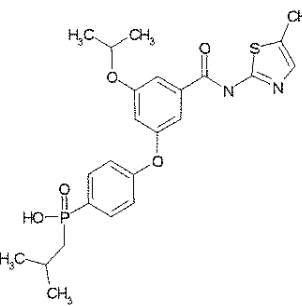
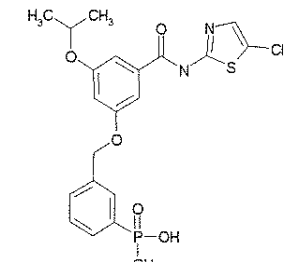
10

20

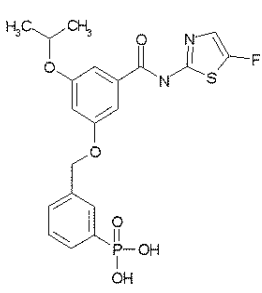
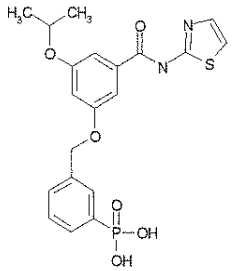
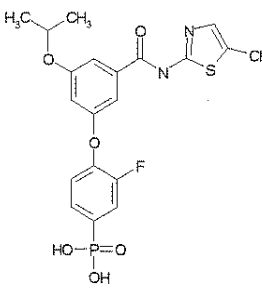
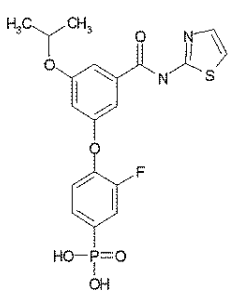
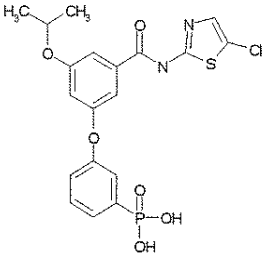
30

40

【表 4 - 1 3】

104		447.9 (+)	<p>7.73 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (dd, $J = 3$, 1 Hz, 1H), 7.31 (m, 2 H), 7.15 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 2 H), 6.88 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 1.74 (m, 2 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 0.95 (m, 3 H).</p> <p>($C_{21}H_{23}N_2O_5PS + 0.5 HCl$) についての元素分析: C, 54.28; H, 5.10; N, 6.03. 実測値: C, 54.03; H, 4.76; N, 5.89.</p>	10
105		461.6 (+)	<p>7.73 (m, 2 H), 7.51 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.29 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.87 (t, $J = 3$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.74 (m, 2 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 0.95 (m, 3 H). ($C_{22}H_{25}N_2O_5PS + 0.7 HCl$) についての元素分析: C, 54.37; H, 5.33; N, 5.76. 実測値: C, 54.65; H, 4.91; N, 5.71.</p>	20
106		489.6 (+)	<p>7.74 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1 H), 7.13 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 6 H). ($C_{24}H_{29}N_2O_5PS$) についての元素分析: C, 59.01; H, 5.98; N, 5.73. 実測値: C, 58.82; H, 5.91; N, 5.46.</p>	30
107		483.1 (+)	<p>7.79 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 7.65 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).</p> <p>($C_{20}H_{20}ClN_2O_6PS + 0.8 H_2O$) についての元素分析: C, 48.31 H, 4.38; N, 5.63. 実測値: C, 48.41; H, 4.47; N, 5.33.</p>	40

【表 4 - 1 4】

108		467.4 (+)	7.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 7.63 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₆ PS + 0.3 H ₂ O) についての元素分 析: C, 50.91 H, 4.40; N, 5.94. 実測値: C, 50.85; H, 4.39; N, 5.74.	10
109		449.4 (+)	7.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 7.53 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.73 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS) につい ての元素分析: C, 53.57 H, 4.72; N, 6.25. 実測値: C, 53.49; H, 4.76; N, 5.98.	20
110		487.4 (+)	7.59 (s, 1 H), 7.53 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.74 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₂ O ₆ PS) につ いての元素分析: C, 46.88 H, 3.52; N, 5.75. 実測値: C, 46.83; H, 3.80; N, 5.53.	30
111		453.4 (+)	δ 7.54 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS + 0.8 H ₂ O) についての元素 分析: C, 48.89 H, 4.23; N, 6.00. 実測値: C, 48.75; H, 4.05; N, 5.83.	40
112		469.4 (+)	7.59 (s, 1 H), 7.48 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.73 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O ₆ PS + 0.2 H ₂ O) についての元素 分析: C, 48.30 H, 3.93; N, 5.93. 実測値: C, 48.51; H, 5.88; N, 4.29.	

【表 4 - 15】

113		453.4 (+)	7.48 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS + 0.6 H ₂ O) についての元素分析: C, 49.27 H, 4.18; N, 6.05. 実測値: C, 49.73; H, 4.65; N, 6.14.
114		490.4 (+)	8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₁₇ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS ₂ + 1.6 H ₂ O) についての元素分析: C, 39.36 H, 3.93; N, 8.10. 実測値: C, 42.70; H, 4.02; N, 7.65.
115		474.6 (+)	8.11 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 2.7$ Hz), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C ₁₇ H ₁₇ FN ₃ O ₆ PS ₂) についての元素分析: C, 43.13 H, 3.62; N, 8.88. 実測値: C, 42.89; H, 3.75; N, 8.48.
116		479.1 (+)	7.68-7.77 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.00 (dd, $J = 18, 7$ Hz, 6H). (C ₂₂ H ₂₄ FN ₂ O ₅ PS + 0.9 H ₂ O) についての元素分析: C, 43.13 H, 3.62; N, 8.88. 実測値: C, 42.89; H, 3.75; N, 8.48.

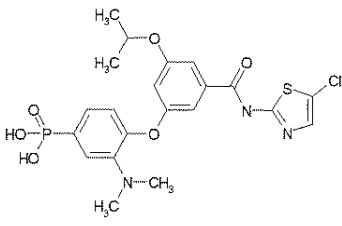
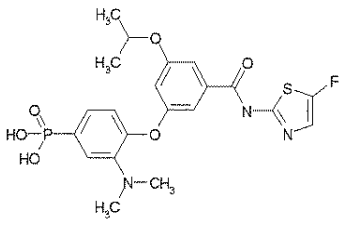
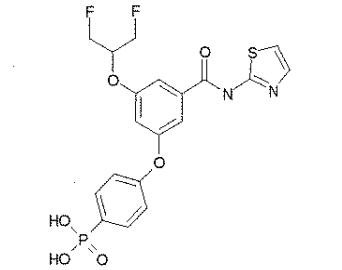
10

20

30

40

【表 4 - 1 6】

117		512.4 (+)	<p>7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.31 (dd, $J = 14$, 2 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, $J = 12$, 8, 2 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.01 (dd, $J = 8$, 4 Hz, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 4.65-4.75 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C₂₁H₂₃ClN₃O₆PS + 0.1 HBr) についての元素分析: C, 48.50; H, 4.48; N, 8.08. 実測値: C, 48.60; H, 4.70; N, 8.08.</p>
118		496.1 (+)	<p>7.30-7.36 (m, 3 H), 7.24 (dd, $J = 12$, 9 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.96 (dd, $J = 8$, 4 Hz, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 4.65-4.72 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 1.25 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C₂₁H₂₃FN₃O₆PS + 0.1 HBr + 0.1 NH₄Br) についての元素分析: C, 49.13; H, 4.61; N, 8.46. 実測値: C, 48.90; H, 4.76; N, 8.75.</p>
119		471.4 (+)	<p>4.65-4.68 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 2H), 4.83-4.84 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.16 (dd, 2H, $J = 9$, 3 Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H, $J = 13$, 8 Hz). (C₁₉H₁₇F₂N₂O₆PS + 0.7 H₂O) についての元素分析: C, 47.25; H, 3.84; N, 5.80. 実測値: C, 47.35; H, 3.52; N, 5.71.</p>

10

20

30

【表 4 - 17】

120		433.4 (+)	1.27 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 2.39 (s, 3H), 4.68-4.73 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 6.97 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J = 4, 1$ Hz), 7.58-7.74 (m, 2H). $C_{20}H_{21}N_2O_7P + 0.5 HBr + 1.1 NH_3$ についての元素分析: C, 48.87; H, 5.09; N, 8.83. 実測値: C, 48.71; H, 5.02; N, 8.71.	10
121		464.4 (+)	7.70 (m, 2 H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.74 (m, 1 H), 2.99 (m, 2H), 1.29 (m, 9H). ($C_{20}H_{22}N_3O_6PS + 0.1 HBr + 0.2 H_2O$) についての元素分析: C, 50.56 H, 4.77; N, 8.84. 実測値: C, 50.91; H, 4.46; N, 8.45.	20
122		497.4 (+)	11.33 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (m, 2 H), 7.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). ($C_{22}H_{20}F_3N_2O_6P + 0.1 HBr$) についての元素分析: C, 52.38 H, 4.02; N, 5.55. 実測値: C, 52.58; H, 3.83; N, 5.52.	30
123		447.4 (+)	11.02 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 2 H), 7.41 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). ($C_{21}H_{20}FN_2O_6P + 0.2 HBr$) についての元素分析: C, 54.53 H, 4.40; N, 6.06. 実測値: C, 54.74; H, 4.35; N, 5.88.	40

【表 4 - 18】

124		450.4 (+)	7.70 (m, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 2.62 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₆ PS) についての元素分析: C, 50.78 H, 4.49; N, 9.35. 実測 値: C, 50.56; H, 4.43; N, 9.23.
125		504.4 (+)	7.71 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 6.93 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₃ O ₆ PS + 0.8 H ₂ O) についての元素分析: C, 44.07; H, 3.62; N, 8.12. 実 測値: C, 44.38; H, 4.24; N, 8.11.
126		492.4 (+)	7.70 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₆ PS + 1.0 MeOH) についての元 素分析: C, 52.77; H, 5.78; N, 8.03. 実測値: C, 53.00; H, 5.78; N, 7.65.
127		449.4 (+)	7.68 (m, 2 H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS + 0.25 HBr) についての元素分 析: C, 51.26 H, 4.57; N, 5.98. 実測値: C, 51.19; H, 4.54; N, 5.69.
128		477.4 (+)	7.70 (m, 2 H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₆ PS + 0.15 HBr) についての元素分 析: C, 54.08 H, 5.19; N, 5.73. 実測値: C, 54.32; H, 5.03; N, 5.33.

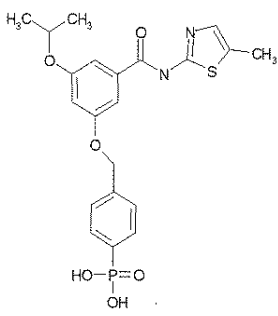
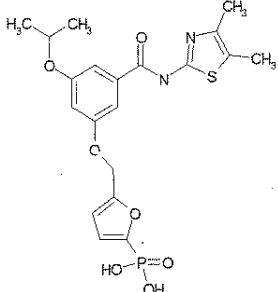
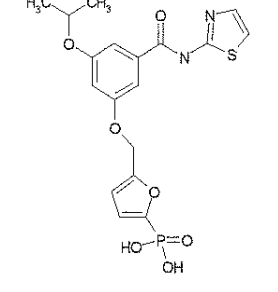
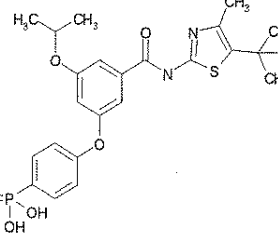
10

20

30

40

【表 4 - 19】

129		463.0 (+)	<p>7.71 (m, 2 H), 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (m, 1 H), 2.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). (C₂₁H₂₃N₂O₆PS + 0.1 HBr) についての元素分析: C, 53.60 H, 4.95; N, 5.95. 実測値: C, 53.79; H, 5.07; N, 5.68.</p>
130		467.4 (+)	<p>7.34 (m, 1 H), 7.26 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.72 (m, 1 H), 2.27 (d, $J = 0.3$ Hz, 3H), 2.20 (d, $J = 0.3$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H). (C₂₀H₂₃N₂O₇PS + 1.4 H₂O) についての元素分析: C, 48.86 H, 5.29; N, 5.70. 実測値: C, 49.26; H, 5.55; N, 5.11.</p>
131		439.4 (+)	<p>7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H). (C₁₈H₁₉N₂O₇PS + 0.1 HBr) についての元素分析: C, 48.42 H, 4.31; N, 6.27. 実測値: C, 48.52; H, 4.25; N, 6.09.</p>
132		505.4 (+)	<p>7.77 (m, 2 H), 7.54 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.80 (m, 1 H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). (C₂₄H₂₉N₂O₆PS) についての元素分析: C, 57.13 H, 5.79; N, 5.55. 実測値: C, 56.92; H, 5.85; N, 5.29.</p>

10

20

30

40

【表 4 - 2 0】

133		437.4 (+)	8.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.52 (m, 3 H), 7.26 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C ₁₇ H ₁₇ N ₄ O ₆ P ₅ + 0.2 NH ₄ Br + 0.3 NH ₃ + 1.0 H ₂ O) についての元素分析: C, 42.62 H, 4.35; N, 13.16. 実測値: C, 42.71; H, 4.66; N, 13.36.
134		443.3 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.29 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 2.31 (s, 3H), 4.75-4.77 (m, 1H), 6.87 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.12 (dd, 2H, $J = 9, 3$ Hz), 7.21 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H, $J = 13, 9$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8.25 (s, 1H), 11.09 (s, 1H); (C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₆ P + 1.7HB) についての元素分析: C, 45.56; H, 4.29; N, 4.83. 実測値: C, 45.83; H, 4.05; N, 4.63.
135		430.1 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.29 (d, 6H), 4.75-4.77 (m, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.18 (s, 1H); (C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₆ P + 1.4HBr + 0.2 Et ₂ O) についての元素分析: C, 44.81; H, 4.23; N, 7.54. 実測値: C, 45.16; H, 4.28; N, 6.75.
136		432.4 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.29 (d, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.75-4.77 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.11 (dd, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.70 (dd, 2H), 10.88 (s, 1H); (C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₆ P + 1.4HBr) についての元素分析: C, 44.10; H, 4.33; N, 7.71. 実測値: C, 44.08; H, 4.29; N, 7.46.

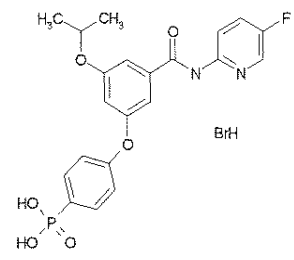
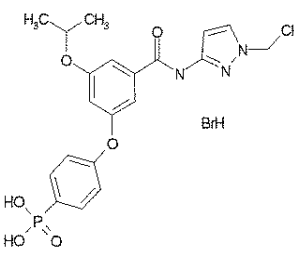
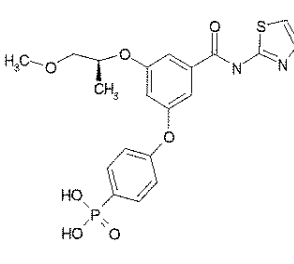
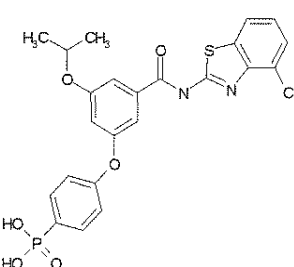
10

20

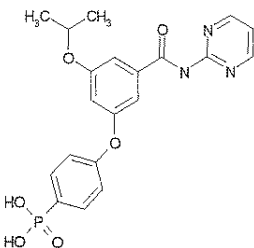
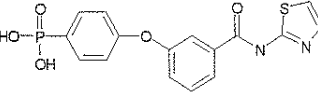
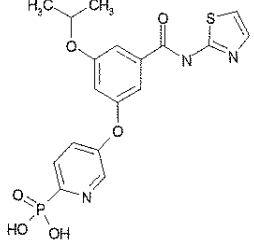
30

40

【表 4 - 2 1】

137		447.6 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.29 (d, 6H), 4.74-4.77 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.12 (dd, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.98 (s, 1H); (C ₂₁ H ₂₀ FN ₂ O ₆ P + 1.4HBr) についての元素分析: C, 45.07; H, 3.85; N, 5.01. 実測値: C, 45.26; H, 3.76; N, 4.82.	10
138		446.6 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.29 (d, 6H), 1.36 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.12 (dd, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (dd, 2H), 10.90 (s, 1H); (C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₆ P + 1.4HBr) についての元素分析: C, 45.15; H, 4.58; N, 7.52. 実測値: C, 45.39; H, 4.58; N, 7.30.	20
139		465.4 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.25 (d, 3H), 3.47-3.53 (m, 3H), 4.75-4.78 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.14 (dd, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.72 (dd, 2H); (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₇ PS + 0.5H ₂ O) についての元素分析: C, 50.74; H, 4.68; N, 5.92. 実測値: C, 50.74; H, 4.59; N, 5.56.	30
140		499.6 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.31 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (bs, 2H), 7.81 (d, 1H); (C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₆ PS + 0.8H ₂ O) についての元素分析: C, 56.20; H, 4.83; N, 5.46. 実測値: C, 56.22; H, 4.55; N, 5.52.	40

【表 4 - 2 2】

141		430.1 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.27 (d, 6H), 4.69-4.72 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.66 (dd, 2H), 8.72 (d, 2H); (C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₆ P + 0.9HBr + 1.2 NH ₃) についての元素分析: C, 45.96; H, 4.73; N, 11.26. 実測値: C, 45.65; H, 4.88; N, 11.25.
142		377.1 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.11-7.14 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H); (C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₅ PS) についての元素分析: C, 51.07; H, 3.48; N, 7.44. 実測値: C, 51.29; H, 3.70; N, 7.29.
143		436.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.32 (d, 6H), 4.74-4.79 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H); (C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₆ PS) についての元素分析: C, 49.66; H, 4.17; N, 9.65. 実測値: C, 49.39; H, 4.21; N, 9.38.

【 0 2 1 9 】

実施例 1 4 4 ~ 1 4 5 :

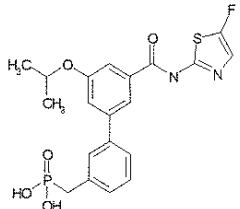
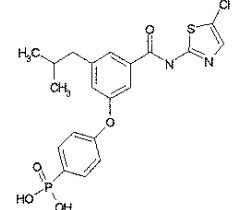
実施例 4 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した :

10

20

30

【表 5】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO- d_6) & 元素分析
144		451.4 (+)	7.93 (s, 1 H), 7.59-7.63 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 3 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 4.78-4.84 (m, 1 H), 3.06 (d, $J = 21$ Hz, 2 H), 1.34 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_5\text{PS} + 0.5 \text{H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 52.29; H, 4.61; N, 6.10. 実測値: C, 52.13; H, 4.44; N, 6.05.
145		467.4 (+)	7.78 (s, 1 H), 7.70 (dd $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.10 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 2 H), 2.54 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 0.88 (d, $J = 7$ Hz, 6 H). ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$) についての元素分析: C, 51.45; H, 4.32; N, 6.00. 実測値: C, 51.55; H, 4.63; N, 5.86.

10

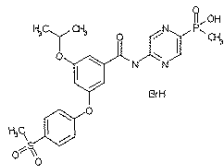
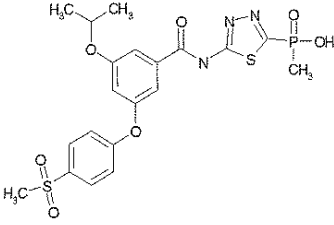
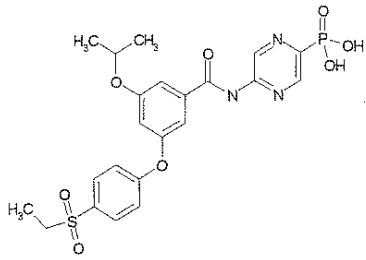
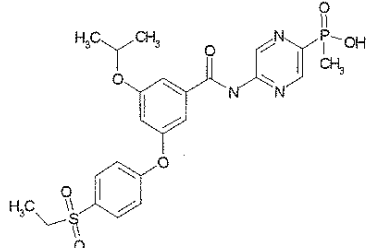
【 0 2 2 0 】

20

実施例 1 4 6 ~ 1 5 7 :

実施例 6 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した :

【表 6 - 1】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	¹ H NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆) & 元素分析
146		506.1 (+)	1.30 (d, 6H, <i>J</i> = 6 Hz), 1.61 (d, 3H, <i>J</i> = 15 Hz), 3.21 (s, 3H), 4.65-4.74 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, <i>J</i> = 2 Hz), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 8.78 (t, 1H, <i>J</i> = 1 Hz), 9.52 (t, 1H, <i>J</i> = 1 Hz), 11.47 (s, 1H). (C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₇ PS + 1.3HBr + 1.0 H ₂ O) についての元素分析: C, 42.03; H, 4.38; N, 6.68. 実測値: C, 41.88; H, 4.35; N, 6.32.
147		512.5 (+)	7.96 (m, 2 H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.80 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₇ PS ₂ + 0.6 H ₂ O) についての元素分析: C, 45.99; H, 4.48; N, 8.04. 実測値: C, 45.99; H, 4.27; N, 7.93.
148		521.5 (+)	11.26 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (m, 2 H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 3.26 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H), 1.09 (m, 3H). (C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₈ PS + 0.1 NH ₄ I + 0.2 NH ₄ OH) についての元素分析: C, 48.66; H, 4.71; N, 8.51. 実測値: C, 48.56; H, 4.82; N, 8.80.
149		520.5 (+)	11.26 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 (m, 2 H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 3.25 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H), 1.09 (m, 3H). (C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₇ PS + 0.8 H ₂ O) についての元素分析: C, 51.74; H, 5.21; N, 7.87. 実測値: C, 51.79; H, 5.05; N, 8.13.

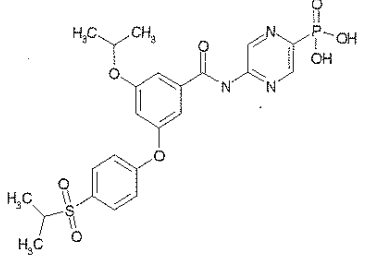
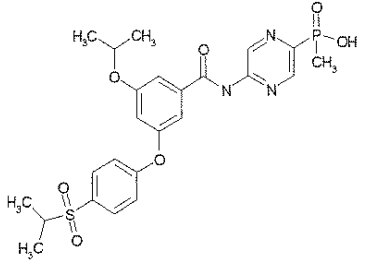
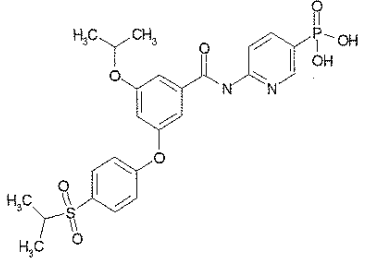
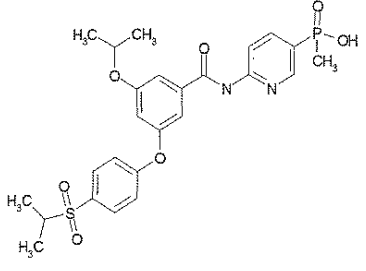
10

20

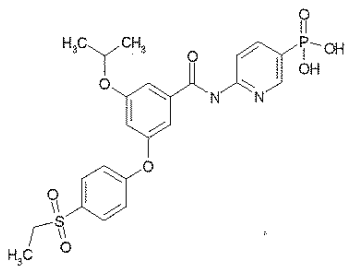
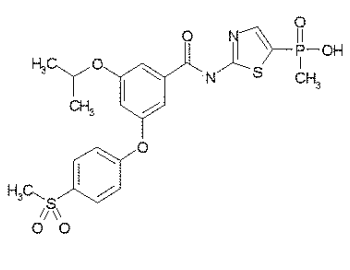
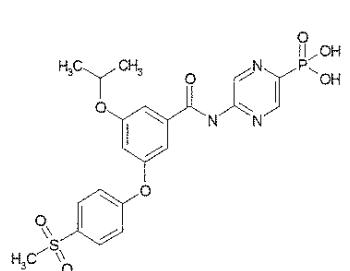
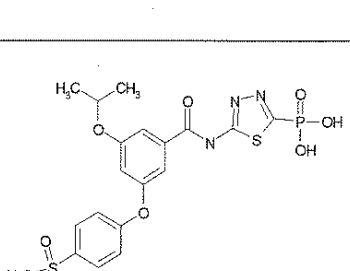
30

40

【表 6 - 2】

150		536.5 (+)	<p>11.31 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (m, 2 H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.76 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). (C₂₃H₂₆N₃O₈PS + 0.1 NH₄I + 0.1 HI) についての元素分析: C, 49.09 H, 4.75; N, 7.72. 実測値: C, 48.82; H, 4.37; N, 8.10.</p>	10
151		534.5 (+)	<p>11.42 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (m, 2 H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 15.0$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). (C₂₄H₂₈N₃O₇PS + 0.5 H₂O) についての元素分析: C, 53.13 H, 5.39; N, 7.74. 実測値: C, 52.94; H, 5.08; N, 7.85.</p>	20
152		535.5 (+)	<p>11.05 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). (C₂₄H₂₇N₂O₈PS + 0.2 NH₄I) についての元素分析: C, 51.15 H, 4.97; N, 5.47. 実測値: C, 51.44; H, 5.09; N, 5.48.</p>	30
153		533.5 (+)	<p>11.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 14.5$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). (C₂₅H₂₉N₂O₇PS + 0.2 HI + 0.2 H₂O) についての元素分析: C, 53.11 H, 5.35; N, 4.96. 実測値: C, 53.13 H, 4.96; N, 4.93.</p>	40

【表 6 - 3】

154		521.5 (+)	11.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.87 (m, 2 H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.26 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 1.09 (m, 3H). (C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₈ PS + 0.1 H ₂ O) についての元素分析: C, 51.80 H, 4.74; N, 5.25. 実測値: C, 51.80; H, 4.76; N, 5.11.	10
155		511.0 (+)	7.95 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.85 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 4.77-4.80 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.59 (d, $J = 15$ Hz, 3 H), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₈ PS + 0.5 HBr) についての元素分析: C, 47.38; H, 4.67; N, 5.53. 実測値: C, 47.65; H, 4.47; N, 5.28.	20
156		508.4 (+)	1.31 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 3.21 (s, 3H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.25 (dd, 2H, $J = 7, 2$ Hz), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.95 (dd, 2H, $J = 7, 2$ Hz), 8.70 (t, 1H, $J = 1$ Hz), 9.52 (t, 1H, $J = 1$ Hz), 11.42 (s, 1H). C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₈ PS についての元素分析: C, 49.70; H, 4.37; N, 8.28. 実測値: C, 49.72; H, 4.26; N, 8.30.	30
157		514.5 (+)	7.94 (m, 2 H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 4.76 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₈ PS ₂ + 0.2 NH ₄ Br + 0.5 H ₂ O) についての元素分析: C, 42.10 H, 4.05; N, 8.27. 実測値: C, 42.47; H, 4.40; N, 8.64.	40

【 0 2 2 1 】

実施例 158 ~ 163 :

実施例 10 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した :

【表 7 - 1】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO- d_6) & 元素分析
158		461.6 (+)	0.96 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.01 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.31 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.91 (septet, 1H, $J = 7$ Hz), 4.77 (septet, 1H, $J = 6$ Hz), 6.89 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.16 (dd, 2H, $J = 9, 2$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.72 (dd, 2H, $J = 10, 9$ Hz). ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$) についての元素分析: C, 57.38; H, 5.47; N, 6.08. 実測値: C, 57.24; H, 5.40; N, 6.01.
159		484.1 (+)	8.18 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{PS} + 1.2 \text{ H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 45.15; H, 4.27; N, 8.31. 実測値: C, 44.97; H, 4.14; N, 8.16.
160		494.4 (+)	8.04 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.12 (m, 2H), 4.78 (m, 1 H), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{PS} + 1.1 \text{ HBr}$) についての元素分析: C, 41.21; H, 3.13; N, 7.21. 実測値: C, 41.29; H, 3.05; N, 6.89.
161		499.6 (+)	7.67 (m, 1 H), 7.61 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.87 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.75 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.29 (m, 6 H). ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{PS} + 0.9 \text{ H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 46.64; H, 4.27; N, 5.44. 実測値: C, 46.76; H, 4.27; N, 5.27.

10

20

30

【表 7 - 2】

162		471.4 (+)	8.72 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.62 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.14 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{17}H_{16}ClN_4O_6PS$) についての元素分析: C, 43.37; H, 3.43; N, 11.90. 実測値: C, 43.62; H, 3.47; N, 11.61.
163		471.1 (+)	8.01 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.4-7.6 (m, 3 H), 7.16 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.7-4.8 (m, 1 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{17}H_{16}ClN_4O_6PS + 0.3 H_2O$) についての元素分析: C, 42.88; H, 3.51; N, 11.76. 実測値: C, 42.85; H, 3.21; N, 11.56.

10

【 0 2 2 2 】

実施例 164 ~ 165 :

20

実施例 11 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した :

【表 8】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	1H NMR δ (DMSO- d_6) & 元素分析
164		473.4 (+)	δ 7.57 (m, 3 H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.19 (s, 2H), 1.27 (m, 6H). ($C_{18}H_{18}ClN_2O_5PS_2 + 0.1 HBr$) についての元素分析: C, 44.95 H, 3.79; N, 5.82. 実測値: C, 45.05; H, 3.75; N, 5.88.
165		457.1 (+)	7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.18 (s, 2H), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). ($C_{18}H_{18}FN_2O_5PS_2 + 0.1 HBr$) についての元素分析: C, 46.54 H, 3.93; N, 6.03. 実測値: C, 46.40; H, 4.14; N, 5.93.

30

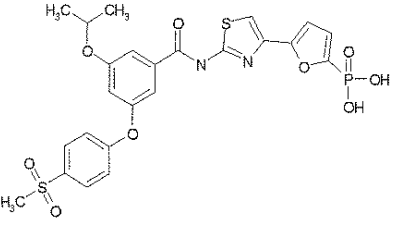
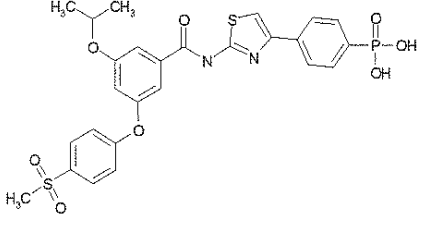
40

【 0 2 2 3 】

実施例 166 ~ 167 :

実施例 14 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した :

【表 9】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO- d_6) & 元素分析
166		579.6 (+)	12.93 (s, 1 H), 7.95 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.78 (m, 1 H), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 6 H). (C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₉ PS ₂ + 0.1 HBr) についての元素分析: C, 49.14 H, 3.97; N, 4.78. 実 測値: C, 48.96; H, 3.94; N, 4.59.
167		589.4 (+)	8.00 (m, 2H), 7.94 (m, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.79 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H). (C ₂₆ H ₂₅ N ₂ O ₈ PS ₂ + 0.6 HBr) についての元素分析: C, 49.01 H, 4.05; N, 4.40. 実 測値: C, 49.09; H, 3.72; N, 4.13.

【 0 2 2 4 】

実施例 168 ~ 171 :

実施例 16 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した :

10

20

30

【表 10 - 1】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	¹ H NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆) & 元素分析
168		525.6 (+)	7.95 (dd, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.37 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.26 (m, 4H), 6.96 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.20 (m, 5 H), 1.30 (m, 9 H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₇ PS ₂) についての元素分析: C, 50.38; H, 4.80; N, 5.34. 実測値: C, 50.24; H, 4.94; N, 5.11.
169		527.6 (+)	7.94 (dd, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.37 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.26 (m, 3H), 6.96 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 20 Hz, 2 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2 H). (C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₈ PS ₂ + 0.2 H ₂ O) についての元素分析: C, 47.58; H, 4.45; N, 5.28. 実測値: C, 47.61; H, 4.40; N, 5.01.
170		557.6 (+)	δ 7.95 (dd, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2 H), 6.97 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.54 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2 H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₉ PS ₂ + 0.2 H ₂ O + 0.3 TMS-OH) についての元素分析: C, 46.84; H, 4.87; N, 4.77. 実測値: C, 46.89; H, 4.51; N, 4.36.

【表 10 - 2】

171		507.4 (+)	10.78 (s, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.52 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H). (C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₇ PS + 0.1 NH ₄ Br + 0.7 NH ₃)についての元素分析: C, 52.30 H, 5.63; N, 7.42. 実測値: C, 52.36; H, 5.58; N, 7.37.
-----	--	--------------	---

実施例 172 ~ 173 :

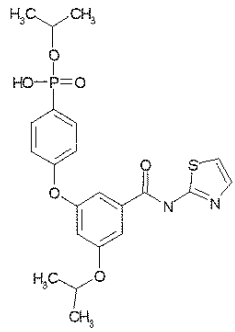
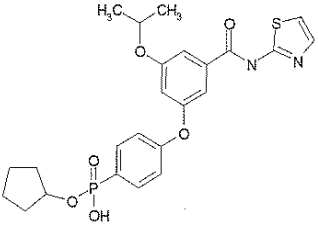
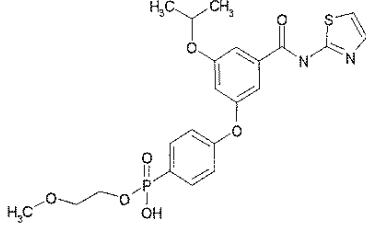
【表 1 1】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	¹ H NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆) & 元素分析
172		467.4 (+)	7.57 (s, 1 H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8, 3 Hz, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 6.65-4.71 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ PS + 0.3 NH ₄ Cl) についての元素分析: C, 49.74; H, 4.76; N, 6.67. 実測値: C, 49.68; H, 4.74; N, 6.83.
173		451.4 (+)	7.59 (dd, <i>J</i> = 12, 8 Hz, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8, 3 Hz, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 4.66-4.71 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6 Hz). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₅ PS + 0.4 H ₂ O) についての元素分析: C, 52.49; H, 4.58; N, 6.12. 実測値: C, 52.45; H, 4.56; N, 5.91.

実施例 174 ~ 176 :

実施例 26 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した：

【表 1 2】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	¹ H NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆) & 元素分析
174		477.4 (+)	7.70 (dd, <i>J</i> = 12, 8 Hz, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 1H), 7.30 (m, 2 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₆ PS + 0.8 H ₂ O) についての元素分析: C, 53.83; H, 5.46; N, 5.71. 実測値: C, 53.67; H, 5.02; N, 5.23.
175		503.6 (+)	7.71 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.52 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 6.89 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 1.65 (m, 6 H), 1.51 (m, 2 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6H). (C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₆ PS) についての元素分析: C, 57.36; H, 5.42; N, 5.57. 実測値: C, 57.22; H, 5.38; N, 5.54.
176		493.6 (+)	7.72 (dd, <i>J</i> = 13, 9 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2, Hz, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.89 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6H); LCMS <i>m/z</i> = 493.6 [C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₇ PS + H] ⁺ ; (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₇ PS) についての元素分析: C, 53.65; H, 5.12; N, 5.69. 実測値: C, 53.56; H, 5.06; N, 5.59.

【 0 2 2 7 】

実施例 1 7 7 :

2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 1 - (ヒドロキシ - { 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスフィノイル オキシ) - エチルエステル

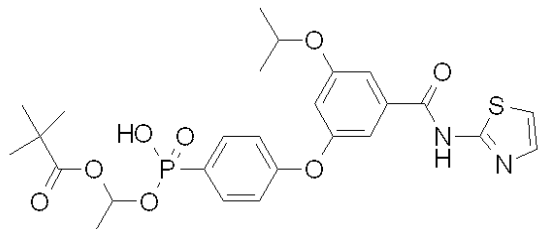
10

20

30

40

【化 1 5 6】



{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル -) フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸 (250 mg、0.58 mmol) および DIEA (0.193 mL、1.16 mmol) のアセトニトリル混合溶液 (6 mL) を 15 分間攪拌し、次いでピバル酸 1 - ヨードエチル (177 mg、0.69 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 で希釈し、 NaHSO_4 水 (1 M) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発させた。残渣をアセトニトリル / 水 (3 : 1) に溶解し、% アセトニトリルの水溶液 (時間) : 15 ~ 50 (15 分) で溶離する C18 カラム (25 g) を通して MPLC 精製に供した。目的の生成物を含む溶離液の凍結乾燥によって、非晶質固形物として、標題の化合物 (31 mg、10%) を得た：

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 0.91 (s, 9H), 1.29 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.30 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 4.73 (七重線, 1H, $J = 6$ Hz), 6.34 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.45 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.63 (br s, 2H), 12.61 (br s, 1H); LCMS (m/z) : 563.4 [$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS} + \text{H}$] $^+$. ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS} + 1 \text{ H}_2\text{O}$) についての元素分析 : C, 53.79; H, 5.73; N, 4.82.

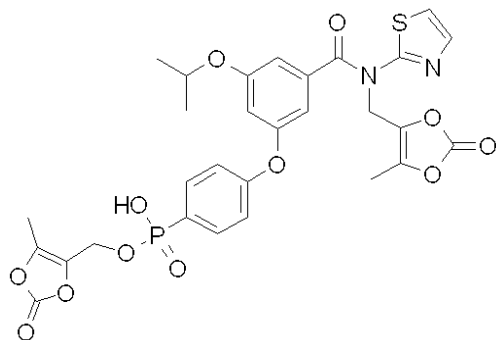
実測値 : C, 52.93; H, 5.93; N, 5.92.

【 0 2 2 8 】

実施例 178 :

(4 - { 3 - イソプロポキシ - 5 - [(5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - チアゾール - 2 - イル - カルバモイル] - フェノキシ } - フェニル) - ホスホン酸 モノ (5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) エステル

【化 1 5 7】



実施例 177 に記載した方法に従うが、当業者にとって明らかな変更を加えて、標題の化合物を { 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル -) フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸および 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチルプロミドから製造した。

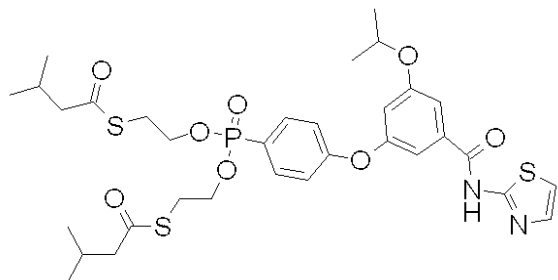
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.29 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 2.07 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.71 (七重線, 1H, $J = 6$ Hz), 4.76 (d, 2H, $J = 10$ Hz), 5.40 (s, 2H), 6.84 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.11 (dd, 2H, $J = 8, 3$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7.43 (dd, 1H, $J = 2, 1$ Hz), 7.59 (dd, 2H, $J = 2, 1$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7.70 (dd, 2H, $J = 12, 8$ Hz); LCMS (m/z) : 658.8 [$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{PS} + \text{H}$] $^+$. ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{PS}$) についての元素分析 : C, 52.89; H, 4.13; N, 4.25. 実測値 : C, 52.83; H, 4.43; N, 4.10.

【 0 2 2 9 】

実施例 1 7 9 :

3 - メチル - チオ酪酸 2 - { { 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } [2 (3 メチルブチリルスルファニル) エトキシ] ホスフィノイルオキシ } エチルエステル

【 化 1 5 8 】



10

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸 (実施例 3) (8 0 0 m g 、 1 . 8 4 m m o l) の T H F 溶液 (2 0 m L) に、トリフェニルホスフィン (1 . 2 1 g 、 4 . 6 0 m m o l) 、 3 - メチル - チオ酪酸 S - (2 - ヒドロキシ - エチル) エステル (7 4 6 m g 、 4 . 6 0 m m o l) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (9 0 6 μ L 、 4 . 6 0 m m o l) を加えた。生じた混合物を室温で 3 時間攪拌した。クルードの反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、標題の化合物 (8 2 m g 、 6 %) を得た :

20

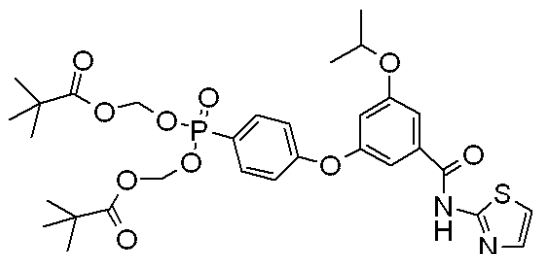
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12.70 (bs, 1 H), 7.73 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.55 (t, 2 H), 7.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1 H), 7.18 (t, J = 4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.06 (m, 4 H), 3.15 (m, 4H), 4.95 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 7 Hz, 12H); LCMS m/z = 723.4 $[\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS}_3 + \text{H}]^+$; ($\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS}_3$) についての元素分析: C, 54.83; H, 6.00; N, 3.88. 実測値: C, 55.49; H, 5.36; N, 3.92.

【 0 2 3 0 】

実施例 1 8 0 :

2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメトキシ) { 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } ホスフィノイルオキシメチルエステル

【 化 1 5 9 】



40

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸 (実施例 3) (2 0 0 m g 、 0 . 4 5 9 m m o l) のアセトニトリル溶液 (1 0 m L) に、ジイソプロピルエチルアミン (1 5 5 μ L 、 0 . 9 4 1 m m o l) を加えた。混合物が溶液になるまで攪拌した。2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸ヨードメチルエステルを加え、室温で 1 6 時間攪拌した。残渣を SiO_2 上に吸着させ、酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、油として、標題の化合物 (5 0 m g 、 1 6 %) を得た :

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12.68 (bs, 1 H), 7.74 (dd J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.5

50

5 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 7.29 (m, 4 H), 6.85 (s, 1H), 5.66 (m, 4 H), 4.76 (m, 1 H), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.07 (s, 18 H); LCMS $m/z = 663.9$ [$C_{31}H_{39}N_2O_{10}PS + H$]⁺; ($C_{31}H_{39}N_2O_{10}PS$) についての元素分析: C, 56.19; H, 5.93; N, 4.23. 実測値: C, 56.41; H, 6.08; N, 4.00.

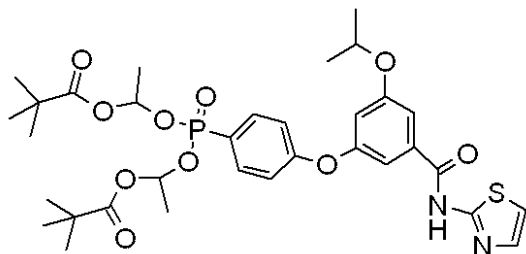
【0231】

実施例 181:

2, 2 - ジメチルプロピオン酸 1 - ([1 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ) エトキシ] { 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } ホスフィノイルオキシ) エチルエステル

【化160】

10



実施例 177 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、適当な中間体から、{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸 (実施例 3) から製造した:

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.68 (bs, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 6.86 (d, $J = 24$ Hz, 1 H), 6.48 (m, 2H), 4.75 (m, 1 H), 1.49 (dd, $J = 14, 5$ Hz, 6 H), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.01 (m, 18 H); LCMS $m/z = 691.9$ [$C_{33}H_{43}N_2O_{10}PS + H$]⁺; ($C_{33}H_{43}N_2O_{10}PS$) についての元素分析: C, 57.38; H, 6.27; N, 4.06. 実測値: C, 57.16; H, 6.32; N, 3.89.

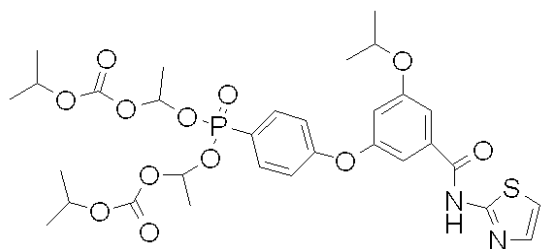
【0232】

実施例 182:

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } ホスホン酸 ビス - (1 - イソプロポキシカルボニルオキシエチル) エステル

30

【化161】



実施例 177 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、適当な中間体から、{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸 (実施例 3) から製造した:

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.70 (bs, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.55 (d, $J = 3$ Hz, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.17 (m, 2H), 6.87 (m, 1 H), 6.40 (m, 2 H), 4.77 (m, 2 H), 4.60 (m, 1 H), 1.52 (m, 6 H), 1.15 (m, 18 H); LCMS $m/z = 695.4$ [$C_{31}H_{39}N_2O_{12}PS + H$]⁺; ($C_{31}H_{39}N_2O_{12}PS$) についての元素分析: C, 53.60; H, 5.66; N, 4.03. 実測値: C, 53.67; H, 5.75; N, 3.77.

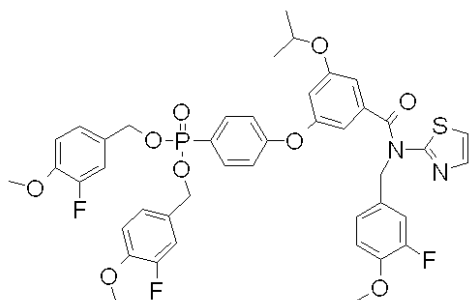
【0233】

実施例 183:

(4 - { 3 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) チアゾール - 2 - イル - カルバモイル] - 5 - イソプロポキシフェノキシ } フェニル) - ホスホン酸 ビス - (3 - フル

50

オロ - 4 - メトキシ - ベンジル) エステル
【化 1 6 2】



10

実施例 1 7 7 に類似する方法であるが、当業者にとって明らかな変更を加えて、適当な中間体から、{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸 (実施例 3) から製造した :

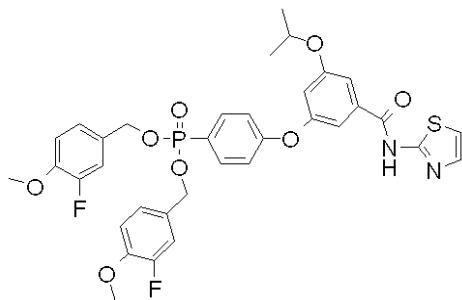
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7.75 (m, 3 H), 7.57 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 12, 2$ Hz, 1H), 7.13 (m, 11 H), 6.87 (t, $J = 3$ Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.93 (m, 4 H), 4.70 (m, 1 H), 3.80 (s, 6 H), 3.77 (s, 3 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H); LCMS $m/z = 849.9$ [$\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9\text{PS} + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9\text{PS}$) についての元素分析: C, 60.85; H, 4.75; N, 3.30. 実測値: C, 60.70; H, 4.59; N, 3.16.

20

【 0 2 3 4 】

実施例 1 8 4 :

{ 4 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェノキシ] フェニル } ホスホン酸 ビス - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) エステル
【化 1 6 3】



30

3 - { 4 - [ビス - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ホスホリル] - フェノキシ } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 (3 5 0 m g 、 0 . 5 5 7 m m o l) の DMF 溶液 (6 m L) に、2 - アミノチアゾール (7 0 m g 、 0 . 6 9 6 m m o l) 、 H A T U (2 6 5 m g 、 0 . 6 9 6 m m o l) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (3 6 8 μ L 、 2 . 2 3 m m o l) を加えた。室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を Et O A c で希釈し、 H_2O (2 \times) および食塩水 (2 \times) で洗浄した。M g S O $_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、標題の化合物 (1 6 4 m g 、 4 2 %) を得た :

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.68 (bs, 1H), 7.75 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.16 (m, 9H), 6.91 (s, 1 H), 4.97 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 4 H), 4.76 (m, 1 H), 3.82 (s, 6 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H); LCMS $m/z = 711.6$ [$\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_8\text{PS} + \text{H}$] $^+$; ($\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_8\text{PS} + 1.2 \text{ H}_2\text{O}$) についての元素分析: C, 57.41; H, 4.87; N, 3.83. 実測値: C, 57.06; H, 4.24; N, 3.91.

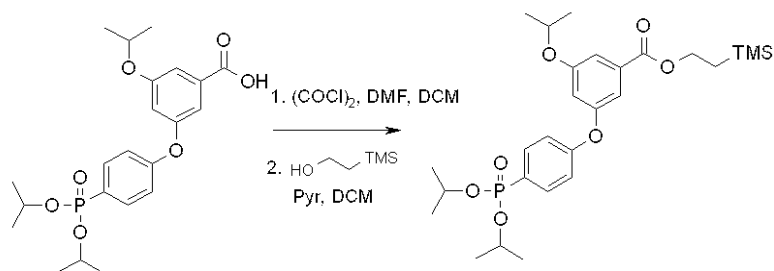
【 0 2 3 5 】

下記のように、経路 1 1 に従って、実施例 1 8 4 を製造するための中間体を製造した。

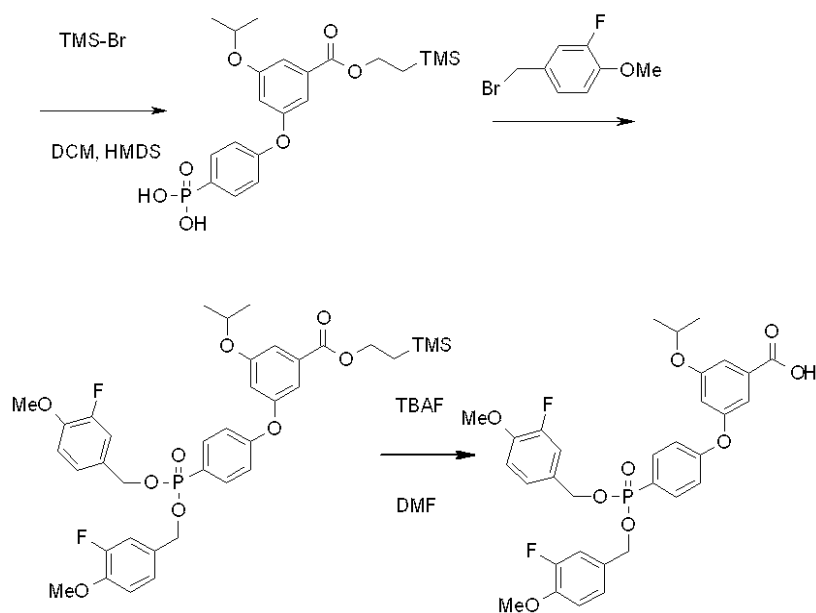
経路 1 1

50

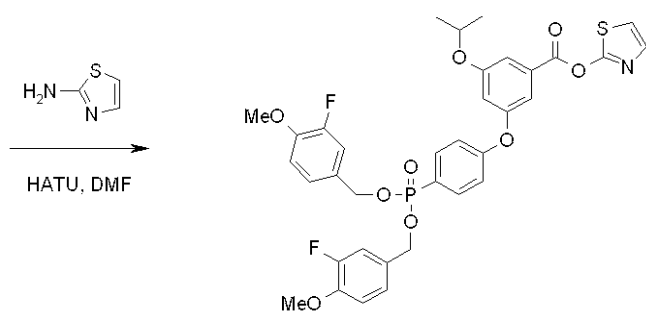
【化 1 6 4】



10



20



30

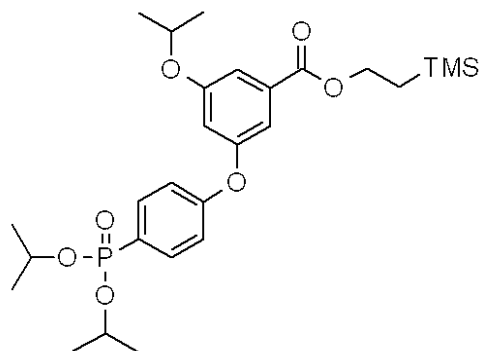
【 0 2 3 6 】

段階 A :

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 2 - トリメチルシリニル - エチルエステル

40

【化 1 6 5】



10

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 (実施例 3 , 経路 3 , 段階 E) (10 g 、 22.9 mmol) の DCM 溶液 (115 mL) に、DMF (0.09 mL 、 1.15 mmol) およびシュウ酸クロリド (4.0 mL 、 45.8 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮した。生じた残渣を無水トルエン (50 mL) と共沸させ、次いで DCM (40 mL) に再溶解し、0 に冷却した。ピリジン (3.1 mL 、 36.6 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) をゆっくりと反応フラスコに加え、続いて 2 - トリメチルシラニルエタノール (3.6 mL 、 25.2 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で終夜撹拌した。2 日目に溶媒を除去し、残渣を EtOAc と飽和炭酸水素ナトリウムの間で分液した。有機層を分離し、食塩水 (1 ×) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル (5.0 g 、 41 %) を得た。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 7.72 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.26 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 7.06 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 3 Hz, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 1.28 (dd, J = 8, 3 Hz, 12 H), 1.18 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.04 (t, 2 H), -0.16 (s, 9 H).

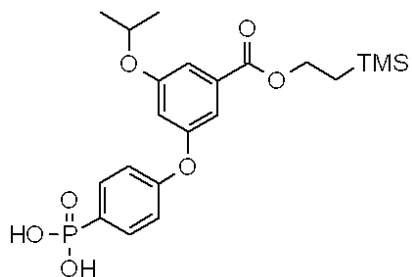
【 0 2 3 7 】

段階 B :

30

3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - ホスホノ - フェノキシ) - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル

【化 1 6 6】



40

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル (5.0 g 、 9.30 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (100 mL) に、HMDS (31.7 mL 、 149 mmol) 、および TMS - Br (9.8 mL 、 74.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、HCl 水で pH 2 ~ 3 に酸性化した。EtOAc (2 ×) 中に抽出した。抽出物を希 HCl 、水、および食塩水で洗浄した。乾燥し (MgSO₄) 、蒸発させて、3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - ホスホノ - フェノキシ) - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル (2.74 g) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 7.71 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.22 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 7.06 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 3 Hz, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 1.28 (dd, J = 8, 3 Hz, 12 H), 1.18 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.04 (t, 2 H), -0.16 (s, 9 H).

50

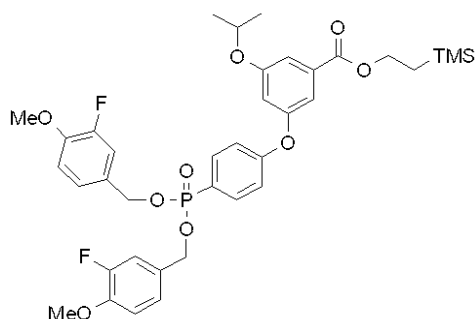
z, 1 H), 7.11 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 7.03 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 6.92 (t, J = 3 Hz, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 4.34 (t, 2 H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.05 (t, 2 H), 0.01 (s, 9 H).

【0238】

段階C:

3 - { 4 - [ビス - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ホスホリル] - フェノキシ } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル

【化167】



3 - イソプロポキシ - 5 - (4 - ホスホノ - フェノキシ) - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル (532 mg、1.17 mmol) の ACN 溶液 (15 mL) に、ジイソプロピルエチルアミン (425 μ L、2.57 mmol)、および臭化ベンジル (640 mg、2.92 mmol) を加えた。55 で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、SiO₂上に吸着させ、酢酸エチル - ヘキサンのグラジエントを用いたシリカゲルクロマトグラフィに供して、3 - { 4 - [ビス - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ホスホリル] - フェノキシ } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル (536 mg、63%) を得た。

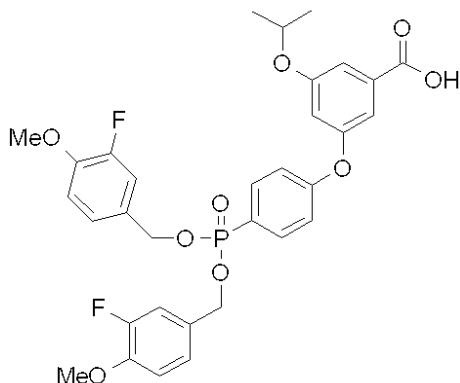
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.74 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.26 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 (m, 7 H), 7.07 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 4.97 (dd, J = 8, 2 Hz, 4 H), 4.67 (m, 1 H), 4.34 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.03 (t, J = 9 Hz, 2 H), 0.01 (s, 9 H).

【0239】

段階D:

3 - { 4 - [ビス - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ホスホリル] - フェノキシ } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸

【化168】



3 - { 4 - [ビス - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ホスホリル] - フェノキシ } - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル (536 mg、0.735 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 M THF 溶液) (1.84 mL、1.84 mmol) を加えた。

室温で16時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂O(2×)および食塩水(2×)で洗浄した。MgSO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させて、3-{4-[ビス-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンジルオキシ)-ホスホリル]-フェノキシ}-5-イソプロポキシ-安息香酸(462mg、100%)を得た。

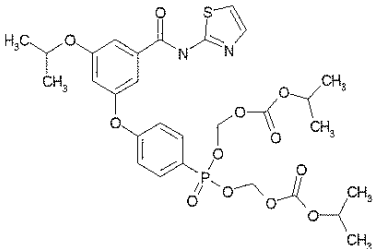
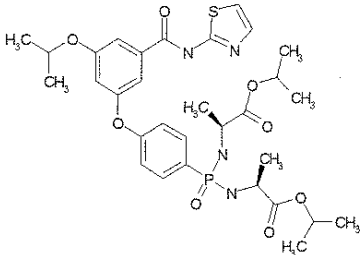
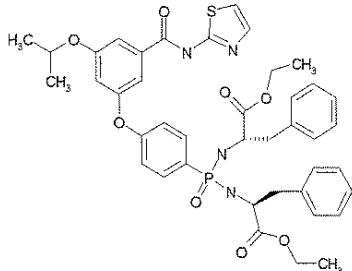
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.20 (bs, 1 H), 7.74 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.27 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 7.13 (m, 9 H), 6.94 (t, J = 2 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J = 9, 2 Hz, 4 H), 4.67 (m, 1 H), 3.82 (s, 6 H), 1.27 (s, J = 6 Hz, 6 H).

【0240】

実施例185～212:

実施例177～184に用いた方法に従うが、当業者にとって明らかな変更を加えて、以下の実施例を適当な中間体から製造した:

【表13-1】

実施例	構造	質量スペクトル (モード)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
185		667.6 (+)	7.82 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 5.74 (m, 4H), 4.85 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 1.36 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 1.25 (m, 12H). (C ₂₉ H ₃₅ N ₂ O ₁₂ PS) についての元素分析: C, 52.25; H, 5.29; N, 4.20. 実測値: C, 52.06; H, 5.51; N, 4.17.
186		661.9 (+)	7.86 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 1.35 (m, 12H), 1.26 (m, 6H), 1.14 (m, 6H). (C ₃₁ H ₄₁ N ₄ O ₈ PS) についての元素分析: C, 56.35; H, 6.25; N, 8.48. 実測値: C, 56.17; H, 6.04; N, 8.51.
187		785.9 (+)	7.48 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 10H), 7.04 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.23 (m, 3H), 1.11 (m, 3H). (C ₄₁ H ₄₅ N ₂ O ₈ PS) についての元素分析: C, 62.74; H, 5.78; N, 7.14. 実測値: C, 62.55; H, 5.55; N, 6.92.

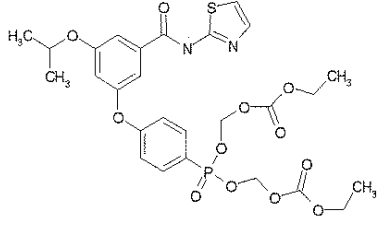
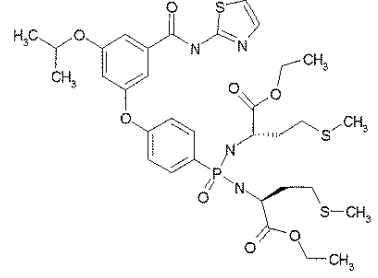
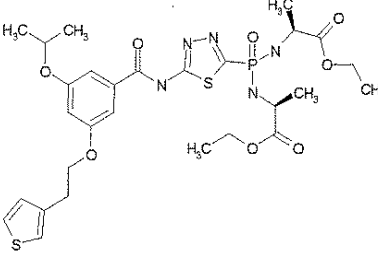
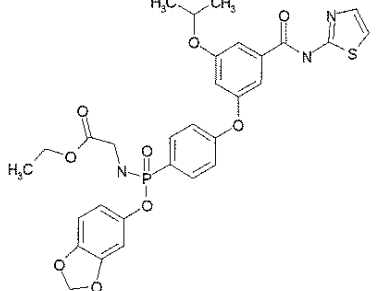
10

20

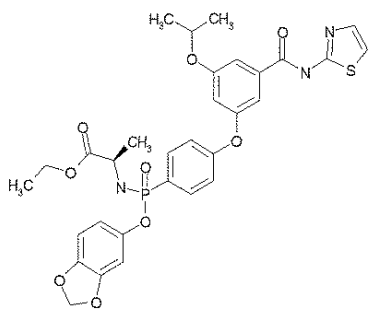
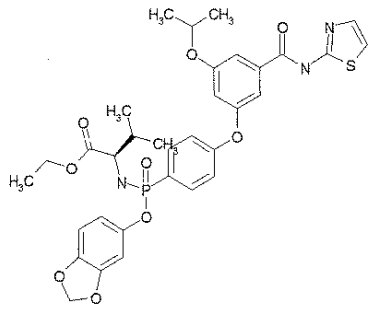
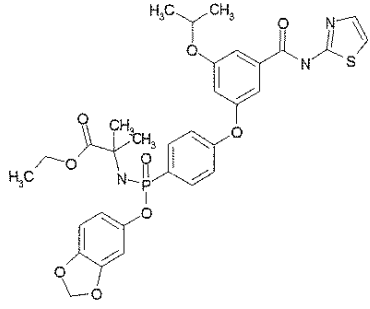
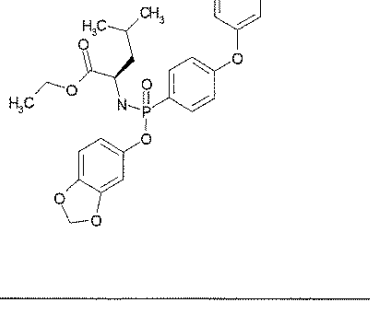
30

40

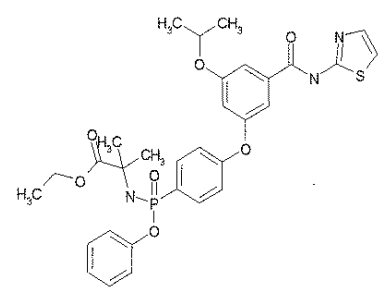
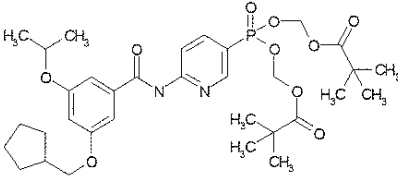
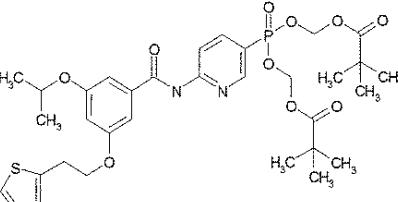
【表 1 3 - 2】

188		639.6 (+)	<p>7.82 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 5.74 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 4.19 (m, 4H), 1.36 (m, 6H) 1.27 (m, 12H).</p> <p>(C₂₇H₃₁N₂O₁₂PS) についての元素分析: C, 50.78; H, 4.89; N, 4.39. 実測値: C, 50.70; H, 5.13; N, 4.28.</p>	10
189		753.4 (+)	<p>7.87 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.06 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.05 (m, 9H), 1.90 (m, 2H), 1.32 (m, 12 H), 1.16 (m, 3H).</p> <p>(C₃₃H₄₅N₄O₈PS₃) についての元素分析: C, 52.64; H, 6.02; N, 7.44. 実測値: C, 53.20; H, 6.31; N, 7.38.</p>	20
190		668.3 (+)	<p>13.20 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.98 (m, 6H), 3.10 (m, 2H), 1.31 (m, 12H), 1.16 (m, 6H).</p> <p>(C₂₈H₃₈N₅O₈PS₂) についての元素分析: C, 50.37; H, 5.74; N, 10.49. 実測値: C, 50.42; H, 6.02; N, 10.24.</p>	30
191		640.4 (+)	<p>12.67 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.89 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H) 1.10 (m, 3H). LC-MS $m/z = 640.4$ [C₃₀H₃₀N₃O₉PS + H]⁺; (C₃₀H₃₀N₃O₉PS + 0.4 CH₂Cl₂) についての元素分析: C, 54.21; H, 4.61; N, 6.24. 実測値: C, 54.10; H, 4.49; N, 6.20.</p>	40

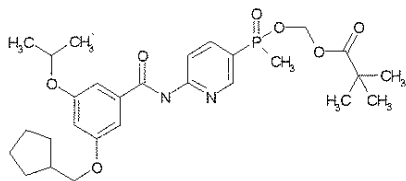
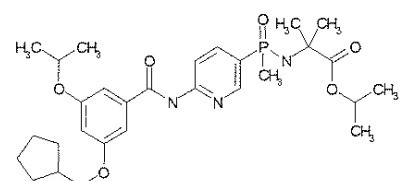
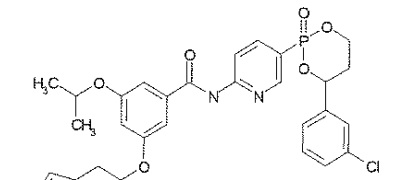
【表 1 3 - 3】

192		654.6 (+)	12.67 (s, 1H), 7.83(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.92 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.92 (m, 3H), 1.28 (d, $J=6.3$ Hz, 6H) 1.17(m, 3H), 1.02 (m, 3H). (C ₃₁ H ₃₂ N ₃ O ₉ PS + 0.1 CH ₂ Cl ₂) についての元素分析: C, 56.41; H, 4.90; N, 6.35. 実測値: C, 56.19; H, 4.92; N, 6.26.	10
193		682.6 (+)	12.66 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.79 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.02 (m, 3H), 0.71 (m, 6H). (C ₃₃ H ₃₆ N ₃ O ₉ PS) についての元素分析: C, 58.14; H, 5.32; N, 6.16. 実測値: C, 58.13; H, 5.39; N, 5.88.	20
194		668.4 (+)	12.66 (s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.81 (m, 3H), 6.60 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 1.28 (m, 12H), 1.02 (m, 3H). (C ₃₂ H ₃₄ N ₃ O ₉ PS) についての元素分析: C, 57.57; H, 5.13; N, 6.28. 実測値: C, 57.28; H, 5.05; N, 6.08.	30
195		696.4 (+)	12.67 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.86 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.04 (m, 6H), 0.72 (m, 5H). (C ₃₄ H ₃₈ N ₃ O ₉ PS) についての元素分析: C, 58.70; H, 5.51; N, 6.04. 実測値: C, 58.45; H, 5.63; N, 5.78.	40

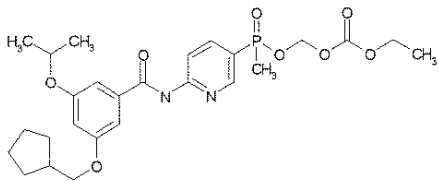
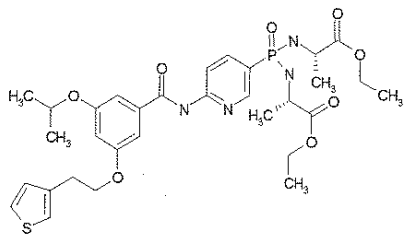
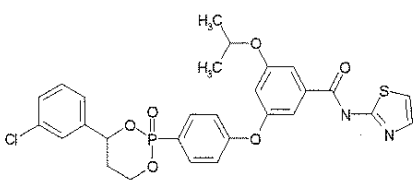
【表 1 3 - 4】

196		624.6 (+)	<p>12.67 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.17 (m, 4H), 6.85 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 1.30 (m, 12H), 1.03 (m, 3H). (C₃₁H₃₄N₃O₇PS + 3.2 H₂O + 0.1 EtOAc) についての元素分析: C, 54.65; H, 6.02; N, 6.17. 実測値: C, 54.34; H, 5.23; N, 5.94.</p>	10
197		663.9 (+)	<p>8.95 (s, 1 H), 8.66-8.69 (m, 1 H), 8.47-8.51 (m, 1 H), 8.11 (ddd, $J = 13, 8, 2$ Hz, 1 H), 7.01-7.03 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 5.72-5.81 (m, 4 H), 4.58-4.66 (m, 1 H), 3.87 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.32-2.42 (m, 1 H), 1.64-1.88 (m, 2 H), 1.54-1.63 (m, 4 H), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.30-1.45 (m, 2 H), 1.15 (s, 18 H). (C₃₃H₄₇N₂O₁₀P) についての元素分析: C, 59.81; H, 7.15; N, 4.23. 実測値: C, 59.98; H, 7.07; N, 4.01.</p>	20
198		691.3 (+)	<p>8.91 (s, 1 H), 8.68 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 1 H), 8.48 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1 H), 8.11 (ddd, $J = 13, 9, 2$ Hz, 1 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.03-7.05 (m, 2 H), 6.92-6.97 (m, 2 H), 6.66 (m, 1 H), 5.72-5.81 (m, 4 H), 4.58-4.66 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 1.35 (d, $J = 5$ Hz, 6 H), 1.15 (s, 18 H). (C₃₃H₄₃N₂O₁₀PS + 1.0 H₂O) についての元素分析: C, 55.92; H, 6.40; N, 3.95. 実測値: C, 55.76; H, 6.02; N, 4.09.</p>	30

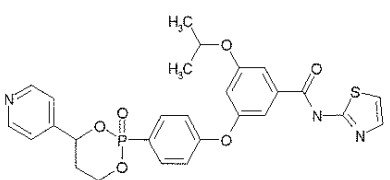
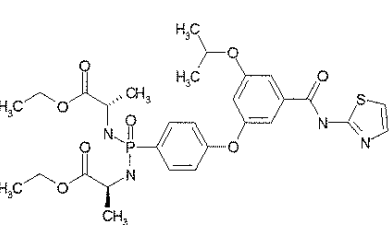
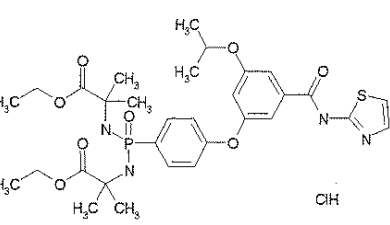
【表 1 3 - 5】

199		547.3 (+)	8.68-8.72 (m, 2 H), 8.48 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 1 H), 8.10 (ddd, $J = 11$, 9, 2 Hz, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 5.64-5.74 (m, 2 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 3.85 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.32-2.39 (m, 1 H), 1.80-1.87 (m, 2 H), 1.77 (d, $J = 12$ Hz, 3 H), 1.55-1.70 (m, 4 H), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.30-1.41 (m, 2 H), 1.09 (s, 9 H). (C ₂₈ H ₃₉ N ₂ O ₇ P + 1.5 H ₂ O) についての元素分析: C, 58.63; H, 7.38; N, 4.88. 実測値: C, 58.51; H, 7.26; N, 5.01.	10
200		560.3 (+)	8.72-8.75 (m, 2 H), 8.44-8.47 (m, 1 H), 8.10-8.17 (m, 1 H), 6.99-7.26 (m, 2 H), 6.63-6.64 (m, 1 H), 4.98-5.06 (m, 1 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 3.85-3.90 (m, 1 H), 3.86 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.34-2.39 (m, 1 H), 1.71-1.87 (m, 2 H), 1.68 (d, $J = 14$ Hz, 3 H), 1.56-1.66 (m, 7 H), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.31-1.41 (m, 5 H), 1.23-1.29 (m, 6 H). (C ₂₉ H ₄₂ N ₃ O ₆ P + 1.0 H ₂ O) についての元素分析: C, 60.30; H, 7.68; N, 7.27. 実測値: C, 60.48; H, 7.64; N, 7.45.	20
201		613.2, 615.2 (+)	11.23 (s, 1 H), 8.82 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.30-8.42 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J = 5$, 3 Hz, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.35 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.15 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 4.70-4.79 (m, 2 H), 4.40-4.56 (m, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 2.18-2.23 (m, 1 H), 1.90-1.95 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₃₀ H ₃₀ ClN ₂ O ₆ PS + 0.6 H ₂ O) についての元素分析: C, 57.76; H, 5.04; N, 4.49. 実測値: C, 57.88; H, 5.04; N, 4.37.	30 40

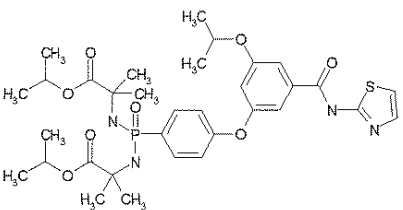
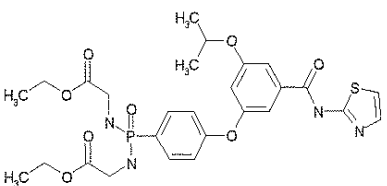
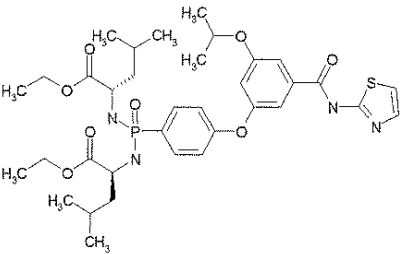
【表 1 3 - 6】

202		535.3 (+)	<p>11.18 (s, 1 H), 8.70-8.73 (m, 1 H), 8.32-8.36 (m, 1 H), 8.14-8.22 (m, 1 H), 7.20 (s, 2 H), 6.68 (m, 1 H), 5.57-5.63 (m, 2 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 4.08 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 3.93 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.28-2.38 (m, 1 H), 1.86 (d, $J = 15$ Hz, 3 H), 1.75-1.83 (m, 2 H), 1.52-1.67 (m, 4 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.29-1.40 (m, 2 H), 1.16 (t, $J = 7$ Hz, 3 H). (C₂₆H₃₅N₂O₈P + 0.4 H₂O) についての元素分析: C, 57.64; H, 6.66; N, 5.17. 実測値: C, 57.31; H, 6.27; N, 5.06.</p>	10
203		661.3 (+)	<p>8.76 (m, 1 H), 8.61 (m, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 7.09 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 6.69 (m, 1 H), 4.64-4.72 (m, 1 H), 4.08-4.28 (m, 5 H), 3.99-4.04 (m, 1 H), 3.60-3.63 (m, 1 H), 3.34-3.38 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 1.44-1.49 (m, 6 H), 1.39 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.21-1.35 (m, 6 H). (C₃₁H₄₁N₄O₈PS + 0.4 H₂O) についての元素分析: C, 55.75; H, 6.31; N, 8.39. 実測値: C, 55.87; H, 6.61; N, 8.65.</p>	20 30
204		585.4 (+)	<p>12.66 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 7.52-7.54 (m, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 5.77-5.80 (m, 1 H), 4.63-4.79 (m, 3 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 2.30-2.40 (m, 1 H), 2.13-2.17 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C₂₈H₂₆ClN₂O₈PS + 0.1 EtOAc + 0.1 CH₂Cl₂) についての元素分析: C, 56.83; H, 4.52; N, 4.65. 実測値: C, 56.90; H, 4.89; N, 4.37.</p>	40

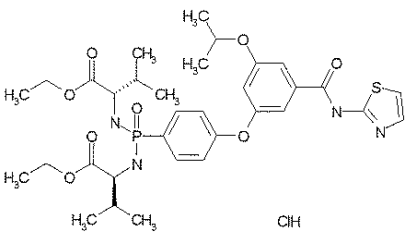
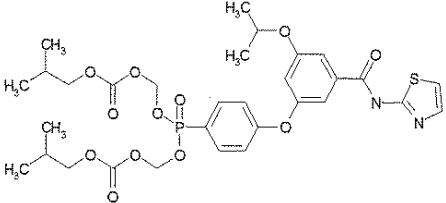
【表 1 3 - 7】

205		552.6 (+)	8.58 (m, 2 H), 7.91 (dd, $J = 13$, 9 Hz, 2 H), 7.53-7.54 (m, 2 H), 7.37-7.41 (m, 3 H), 7.27 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 5.80-5.84 (m, 1 H), 4.65-4.80 (m, 2H), 4.37-4.47 (m, 1 H), 2.24-2.30 (m, 2 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₇ H ₂₆ N ₃ O ₆ PS + 0.2 CH ₂ Cl ₂) についての元素分析: C, 57.46; H, 4.68; N, 7.39. 実測値: C, 57.12; H, 4.79; N, 7.18.	10
206		633.6 (+)	7.76 (dd, $J = 12$, 9 Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.26-7.29 (m, 2 H), 7.14 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 4.70-4.77 (m, 2 H), 3.93-4.09 (m, 4 H), 3.79-3.85 (m, 2 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.06-1.27 (m, 12 H). (C ₂₉ H ₃₇ N ₄ O ₈ PS) についての元素分析: C, 55.05; H, 5.89; N, 8.86. 実測値: C, 54.89; H, 6.16; N, 8.71.	20
207		661.9 (+)	7.76 (dd, $J = 12$, 9 Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.28-7.29 (m, 2 H), 7.34 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.63 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 4.03 (q, $J = 7$ Hz, 4 H), 1.41 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.16 (t, $J = 7$ Hz, 12 H). (C ₃₁ H ₄₁ N ₄ O ₈ PS + 0.1 HCl + 0.80 H ₂ O) についての元素分析: C, 52.32; H, 6.18; N, 7.87. 実測値: C, 52.02; H, 5.84; N, 8.27.	30

【表 1 3 - 8】

208		689.9 (+)	<p>7.76 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.26-7.27 (m, 2 H), 7.11 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.74 (m, 1 H), 4.58 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.17 (s, 6 H), 1.16 (d, $J = 6$ Hz, 12 H). (C₃₃H₄₅N₄O₈PS + 0.5 H₂O) についての元素分析: C, 56.80; H, 6.64; N, 8.03. 実測値: C, 56.82; H, 6.53; N, 8.01.</p>	10
209		605.9 (+)	<p>7.77 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.26-7.27 (m, 2 H), 7.13 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 4.74-4.83 (m, 3 H), 4.04 (q, $J = 7$ Hz, 4 H), 3.56-3.65 (m, 4 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.14 (t, $J = 7$ Hz, 12 H). (C₂₇H₃₃N₄O₈PS) についての元素分析: C, 53.64; H, 5.50; N, 9.27. 実測値: C, 53.42; H, 5.41; N, 9.08.</p>	20
210		718.1 (+)	<p>7.74 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.26 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.12 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 4.71-4.81 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.72 (m, 2 H), 1.29-1.73 (m, 6 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.18 (m, 3 H), 1.00 (m, 3 H), 0.72-0.88 (m, 12 H). (C₃₅H₄₉N₄O₈PS) についての元素分析: C, 58.64; H, 6.89; N, 7.82. 実測値: C, 58.84; H, 6.98; N, 7.53.</p>	30

【表 1 3 - 9】

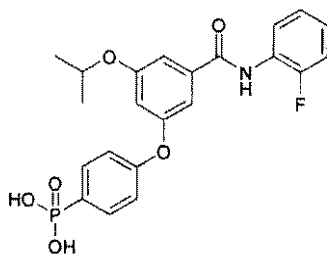
211		690.1 (+)	<p>7.73 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.27 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.11 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.77 (m, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.03-4.14 (m, 2 H), 3.83-3.95 (m, 2 H), 3.52-3.60 (m, 1 H), 3.35-3.44 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.18 (t, 3 H), 1.02 (t, 3 H), 0.89 (t, 6 H), 0.77 (t, 6 H). (C₃₃H₄₅N₄O₈PS + 1.0 HCl, + 0.7 H₂O) についての元素分析: C, 53.72; H, 6.48; N, 7.58. 実測値: C, 53.63; H, 6.23; N, 7.58.</p>	10
212		695.4 (+)	<p>7.73 (dd, $J = 12, 7$ Hz, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.27 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 6.89 (m, 1 H), 5.67 (m, 4 H), 4.75 (m, 1 H), 3.87 (d, $J = 7$ Hz, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 0.83 (d, $J = 7$ Hz, 6 H). (C₃₁H₃₉N₂O₁₂PS) についての元素分析: C, 53.60; H, 5.66; N, 4.03. 実測値: C, 53.32; H, 5.69; N, 3.96.</p>	20

【 0 2 4 1 】

実施例 2 1 3 :

{ 4 - [3 - (2 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - 5 - イソプロポキシ - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸

【 化 1 6 9 】



[1000]

[1001]

3 - [4 - (ジイソプロポキシ - ホスホリル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - 安息香酸 (実施例 3 段階 E のように製造) (530 mg、1.2 mmol) のトルエン溶液 (10 mL) に、塩化チオニル (0.22 mL、3.0 mmol) を加えた。反応液を 1 時間 110 に加熱し、室温に冷却した。回転蒸発によって溶媒を除去し、粗生成物をトルエンに再溶解し、2 - フルオロアニリン (0.11 mL、1.2 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mL、3.6 mmol)、および触媒の DMA P で処理した。反

30

40

50

応液を次いで 1 時間 110℃ に加熱し、その時点で、TLC 分析によって反応が完了したことが示された。反応液を室温に冷却し、シリカにあらかじめロードした (preloaded)。酢酸エチルのヘキサン溶液で溶離するシリカゲルクロマトグラフィの後に、目的の生成物である { 4 - [3 - (2 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - 5 - イソプロポキシ - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸ジイソプロピルエステル (350 mg、54%) を得た。

LC MS $m/z = 530 [C_{28}H_{33}FNO_6P + H]^+$.

実施例 2 に記載した手順に従って、上記で製造した { 4 - [3 - (2 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - 5 - イソプロポキシ - フェノキシ] - フェニル } - ホスホン酸ジイソプロピルエステルを標題の化合物に変換した。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 10.11 (s, 1 H), 7.80-7.70 (q, 2H), 7.50 (t, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.38-7.08 (m, 6 H), 6.83 (s, 1H), 4.65 (m, 1 H), 1.30 (d, 6 H). ^{31}P NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 13.45. ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6): -121.25. LC MS $m/z = 446 [C_{22}H_{21}FN_3O_6P + H]^+$. ($C_{22}H_{21}FN_3O_6P + 1.3 H_2O$) についての元素分析: C, 56.37; H, 5.07; N, 2.99. 実測値: C, 56.40; H, 4.85; N, 2.83.

【 0 2 4 2 】

実施例：生物学的実施例

下記のアッセイを使用して、本発明の化合物を試験することができる。上記の化学実施例において示した化合物を、下記のヒト酵素アッセイを使用してアッセイした (化合物は、さらなるアッセイにおいても同様に試験してもよい)。上記の実施例の化合物を、100 μ M の濃度でヒト酵素アッセイにおいて試験し、50 μ g のヒトグルコキナーゼを少なくとも 150% 活性化することができた。

【 0 2 4 3 】

実施例 A、ヒト酵素アッセイ：

GK の生化学的活性化は、精製した組換えヒト GK (アイソフォーム 1 / 変異体 2) および精製した組換えロイコノストックメセンテロイデスグルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ (Sigma - Aldrich, Inc.) を用いたアッセイで行う。これらのアッセイにおいて、グルコースは GK によって作用を受け、グルコース - 6 - リン酸を形成する。引き続いて、グルコース - 6 - リン酸は、グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼによって作用を受け、6 - ホスホ - D - グルコン酸および - NADPH を形成し、それは分光光度法で定量化することができる。具体的には、化合物を DMSO 中 100 \times の最終濃度に段階希釈する。希釈後、3 μ L の化合物溶液および 277 μ L の反応バッファー (25 mM の HEPES - pH 7.4、25 mM の KCl、2 mM の $MgCl_2$ 、10 mM の ATP、0.5 mM の - NADP、1 mM の DTT、0.1% ウシ血清アルブミン) を、UV / 可視透明な 96 - ウェルマイクロタイタープレート (Falcon Inc.) の各ウェルに加える。次いで、マイクロタイタープレートを、湿った氷上に 10 分間置く。10 μ L のグルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ (約 40 μ g / ウェル) および 10 μ L の GK (約 50 μ g / ウェル) を加えることによって、酵素反応を開始させる。開始後、マイクロタイタープレートを、マイクロタイタープレートリーダー (SpectraMax 190; Molecular Devices Inc.) 中に直ちに置き、- NADPH の生成を 30 分に 20 分間 340 nm でモニターする。

【 0 2 4 4 】

実施例 B、ラット肝細胞アッセイ：

GK の細胞活性化を、[2 - 3H] グルコース (G. E. Healthcare Inc.) および餌を与えた成体雄性 Sprague - Dawley ラット (Harlan Inc.) から単離した初代肝細胞を用いたアッセイで行う。すべての動物処置は、米国立衛生研究所の実験動物の管理および使用に関する指針に従って行い、動物実験委員会の承認を受ける。これらのアッセイにおいて、[2 - 3H] グルコースは肝細胞に取り込まれ、内因性 GK によって作用を受け、[2 - 3H] グルコース - 6 - リン酸を形成する。引き続いて、[2 - 3H] グルコース - 6 - リン酸は、内因性ホスホグルコースイソメ

10

20

30

40

50

ラーゼによって作用を受け、フルクトース - 6 - リン酸および $^3\text{H}_3\text{O}^+$ を形成し、これは肝細胞から培地に拡散する。具体的には、ラット（約300g）を、 $2\mu\text{L}/\text{g}$ 体重の濃度で投与するペントバルビタール（Savemart Inc.）で麻酔する。深部痛刺激に対して反応しないこと確認した後、腹腔を露出する。灌流バッファー[2.5mM の CaCl_2 および1%脂肪酸非含有BSA（Calbiochem Inc.）を添加したKrebs-Ringerピカーボネートバッファー]で門脈を通して約 $25\text{mL}/\text{分}$ で肝臓を灌流し、手順の間に上大静脈を通して排出する。バッファーを 37°C で平衡化し、95%酸素/5%二酸化炭素混合物を通気することによって調製する。2~3分後、灌流バッファーに、 $1\text{mg}/\text{mL}$ のコラゲナーゼ（Sigma-Aldrich Inc.）を添加する。灌流後、生存細胞を通気した灌流バッファー中にて70% Percoll 11勾配で単離する。単離後、肝細胞を、 5.6mM のグルコース、10%ウシ胎児血清（FBS）、 $1\text{U}/\text{mL}$ のペニシリン、 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ のストレプトマイシン、および 2mM のL-グルタミンを添加したダルベッコ最小必須培地（DMEM、Invitrogen Inc.）中で再懸濁させる（ $700,000$ 細胞/ mL ）。再懸濁させた肝細胞を24ウェルプレート（Becton Dickinson Labware Inc.）上に $500\mu\text{L}/\text{ウェル}$ で播き、ウォータジャケットを付けたインキュベーター（Forma Scientific Inc.）中、95% O_2 /5% CO_2 中で 37°C にてインキュベートする。プレートへの付着後（約2時間）、培地を除去し、 5.6mM のグルコース、 $1\text{U}/\text{mL}$ のペニシリン、 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ のストレプトマイシン、および 2mM のL-グルタミンを添加した $500\mu\text{L}$ の無血清DMEMを加える。16~20時間後、 $2\text{uCi}/\text{mL}$ の[$2\text{-}^3\text{H}$]グルコースおよび化合物溶液を、培地に加える。化合物を最初にDMSO中で $100\times$ の最終濃度に段階希釈する、 $5\mu\text{L}$ 容量で加える。3時間後、 $500\mu\text{L}$ の培地を除去し、メーカーの推奨に従ってAG1-X8カラム（Bio Rad Laboratories Inc.）を使用して $^3\text{H}_3\text{O}^+$ を強力なアニオン交換クロマトグラフィーによって単離する。単離した $^3\text{H}_3\text{O}^+$ の定量化は、シンチレーションカクテル（Packard BioScience Inc.）およびシンチレーションカウンター（LS6000IC; Palo Beckman Inc.）を使用したシンチレーション計数によって行う。

【0245】

実施例C、空腹時血糖試験：

化合物の投与後の空腹時血糖への影響を、8~10週齢の範囲の意識がある一晩絶食した雄性Zucker fa/faラット（Harlan Inc.）において決定する。すべての動物処置は、米国国立衛生研究所の実験動物の管理および使用に関する指針に従って行い、動物実験委員会の承認を受ける。全血グルコース値を、グルコースメーター（OneTouch Ultra、Life Scan Inc.）によって決定し、全血を尾静脈切込法（tail vein nick method）によって集める。投与前に、化合物をリン酸バッファー生理食塩水（ pH 約7.4）（PBS）中で配合する。化合物配合物またはPBSの投与の前および後に、グルコース値を、一定の時間間隔で測定する。

【0246】

実施例D、経口グルコース負荷試験（OGTT）：

化合物の投与後のOGTTへの影響を、8~10週齢の範囲の意識がある一晩絶食した雄性Zucker fa/faラット（Harlan Inc.）において決定する。すべての動物処置は、米国国立衛生研究所の実験動物の管理および使用に関する指針に従って行い、動物実験委員会の承認を受ける。全血グルコース値を、グルコースメーター（OneTouch Ultra、Life Scan Inc.）によって決定し、全血を尾静脈切込法によって単離する。投与前に、化合物をリン酸バッファー生理食塩水（ pH 約7.4）（PBS）中で配合する。化合物配合物またはPBSの投与の30分後に、D-グルコースの水溶液を、 $2\text{g}/\text{kg}$ 体重の投与量で経口投与する。化合物配合物またはPBSの投与の前および後に、グルコースおよびインスリン値決定のための血液試料を一定の時間間隔で集める。

【 0 2 4 7 】

実施例 D、インスリン分泌試験：

化合物の投与後のインスリン分泌への影響を、頸静脈を通してカニユーレ処置した意識がある一晩絶食した成体雄 Sprague - Dawley (Harlan Inc.) ラットにおいて決定する。すべての動物処置は、米国国立衛生研究所の実験動物の管理および使用に関する指針に従って行い、動物実験委員会の承認を受ける。全血グルコース値を、グルコースメーター (OneTouch Ultra、Life Scan Inc.) によって決定し、全血をカニユーレから単離する。血漿を、ヘパリン添加血漿分離チューブ (BD Microtainer Inc.) 中で遠心分離によって全血から単離し、血漿インスリン値をインスリン特異的放射線免疫アッセイ検出 (Linco Inc.) によって決定する。投与前に、化合物をリン酸バッファー生理食塩水 (pH 約 7.4) (PBS) 中で配合する。化合物配合物または PBS の投与の前および後に、グルコースおよびインスリン値を一定の時間間隔で決定する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 F 9/6558 (2006.01)	C 0 7 F 9/6558 C S P	
C 0 7 F 9/6539 (2006.01)	C 0 7 F 9/6539	
C 0 7 F 9/58 (2006.01)	C 0 7 F 9/58 A	
C 0 7 F 9/6509 (2006.01)	C 0 7 F 9/6509 Z	
C 0 7 F 9/6541 (2006.01)	C 0 7 F 9/6541	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	C 0 7 F 9/6561	
C 0 7 F 9/6512 (2006.01)	C 0 7 F 9/6512	
C 0 7 F 9/6574 (2006.01)	C 0 7 F 9/6574 Z	

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(72)発明者 ティアン・フェン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、アパートメント・アール 2 0 2、トリー・サークル 4 6 1 9 番

(72)発明者 クン・ダン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、マナー・リッジ・レイン 5 0 2 5 番

(72)発明者 ジー・スリダール・プラサド

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州サンディエゴ、ラグウィード・ストリート 1 2 2 3 6 番

(72)発明者 リ・ウェンユ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、アパートメント 4 1 0 8、コスタ・ベルデ・ブルバード 8 5 4 0 番

(72)発明者 ブレット・シー・ブックサー

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、スタージェオン・コート 4 1 8 6 番

(72)発明者 ニコラス・ブライアン・ラファエル

アメリカ合衆国 9 2 1 1 0 カリフォルニア州サンディエゴ、イリオン・ストリート 2 6 0 6 番

(72)発明者 マーク・ディ・エリオン

アメリカ合衆国 9 2 0 1 4 カリフォルニア州デル・マー、マンゴ・ドライブ 1 3 4 5 5 番

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開昭 5 0 - 0 4 8 9 2 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 5 9 6 4 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 6 4 2 0 (W O , A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 1 9 6 1 8 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 2 9 2 0 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 F

A 6 1 K

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