(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2008-518015

(P2008-518015A)

(43)公表日　平成20年5月29日(2008.5.29)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07F 9/6561	***(2006.01)***	C07F	9/6561	CSP	4C086
C07F 9/40	***(2006.01)***	C07F	9/40	C	4H050
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00		
A61K 31/662	*(2006.01)*	A61K	31/662		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 175 頁）

(21)出願番号　特願2007-539037 (P2007-539037)
(86)(22)出願日　平成17年10月25日 (2005.10.25)
(85)翻訳文提出日　平成19年6月20日 (2007.6.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/038348
(87)国際公開番号　WO2006/047507
(87)国際公開日　平成18年5月4日 (2006.5.4)
(31)優先権主張番号　60/622,943
(32)優先日　平成16年10月26日 (2004.10.26)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/623,098
(32)優先日　平成16年10月26日 (2004.10.26)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/622,942
(32)優先日　平成16年10月26日 (2004.10.26)
(33)優先権主張国　米国 (US)

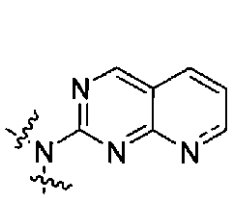
(71)出願人　500029420
ギリアード　サイエンシーズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，フォスター　シティ，　レイクサイド　ドライブ　３３３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

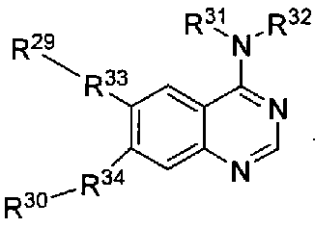
(54)【発明の名称】ホスホネート置換キナーゼ阻害剤

(57)【要約】
本発明は、リン置換キナーゼ阻害抱合体、このような抱合体を含有する組成物、およびこのような抱合体の投与を包含する治療方法だけでなく、このような抱合体を調製するのに有用なプロセスおよび中間体に関する。キナーゼ阻害の存在、不在または量を測定できるアッセイ方法は、キナーゼインヒビターの探索だけでなく、キナーゼ活性に関連した病態の存在を診断するために、実用的に有用である。このようなインヒビターは、例えば、抗癌剤として、治療用途を有する。

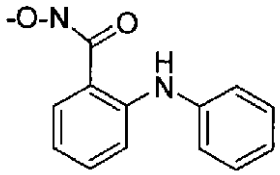
【特許請求の範囲】
【請求項１】
少なくとも１個のホスホネート基と式１００～式１０６のいずれか１つの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩：
【化１】



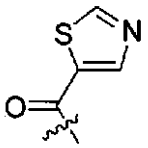
100



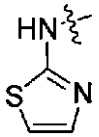
101



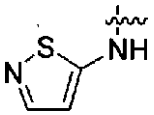
102



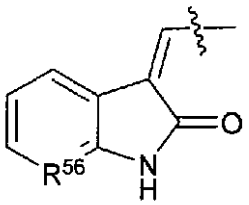
103



104



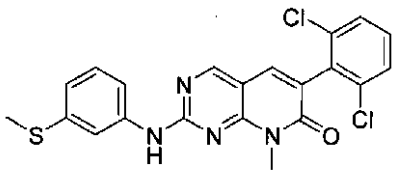
105



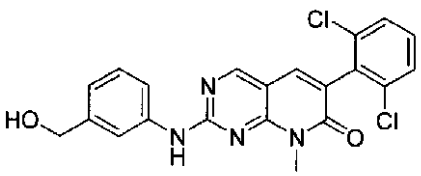
106

ここで：
【化２】
═
で表わされる結合は、単結合または二重結合である；
Ｒ２９は、水素、アルキル、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ３６である；
Ｒ３０は、水素または置換アルキルである；そして
Ｒ３１およびＲ３２は、別個に、水素、アルキル、または置換アリールである；あるいはＲ３１およびＲ３２は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換または非置換複素環を形成する；
Ｒ３３は、－Ｏ－、－ＮＲ３５－または存在しない；
Ｒ３４は、－Ｏ－または存在しない；
Ｒ３５は、水素またはアルキルである；
Ｒ３６は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルである；
Ｒ５６は、－Ｎ－、または－ＣＲ６８である；そして
Ｒ６８は、水素またはアルキルである、
化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩。
【請求項２】
式ＩＩ～式ＸＶＩＩのいずれか１つの下部構造を含む、請求項１に記載の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩：

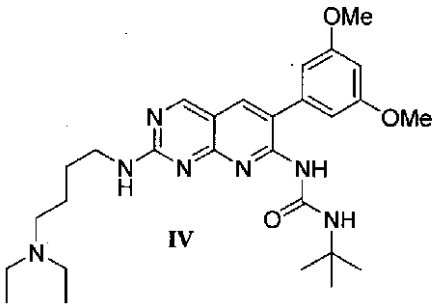
【化３】



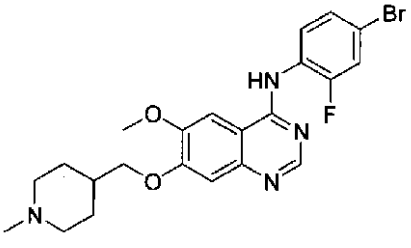
II



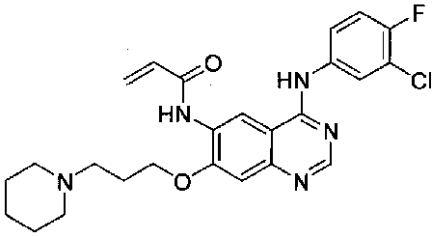
III



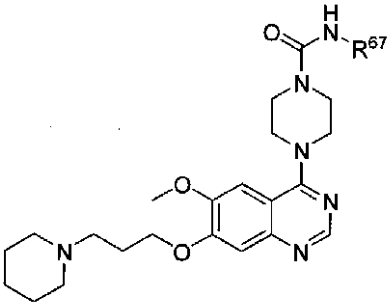
IV



V

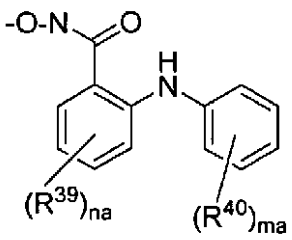


VI

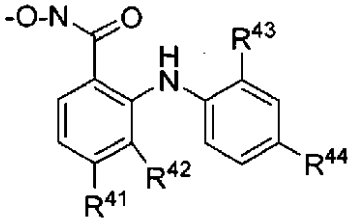


VII

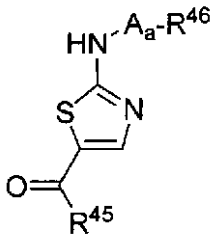
【化４】



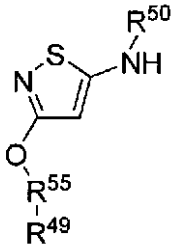
VIII



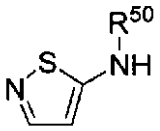
IX



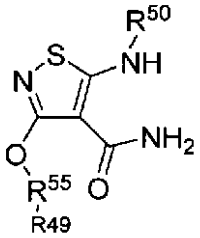
X



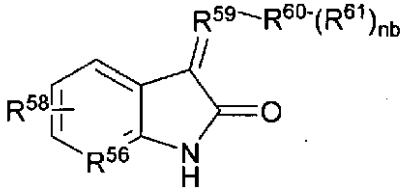
XI



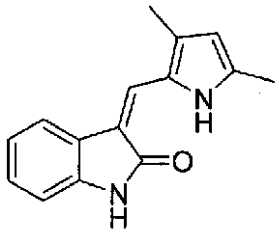
XII



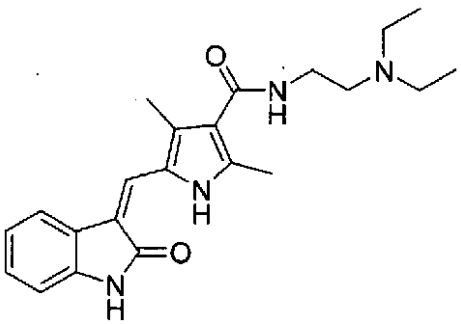
XIII



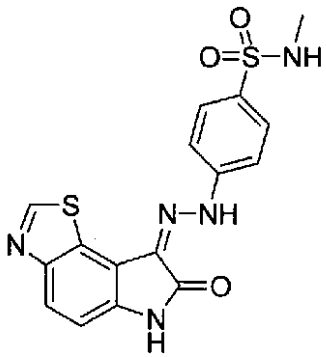
XIV



XV



XVI



XVII

ここで：

各Ｒ^{39}およびＲ^{40}は、別個に、水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である；

ｎａおよびｍａは、それぞれ別個に、１、２、３または４である；

Ｒ^{41}、Ｒ^{42}、Ｒ^{43}およびＲ^{44}は、別個に、水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である；

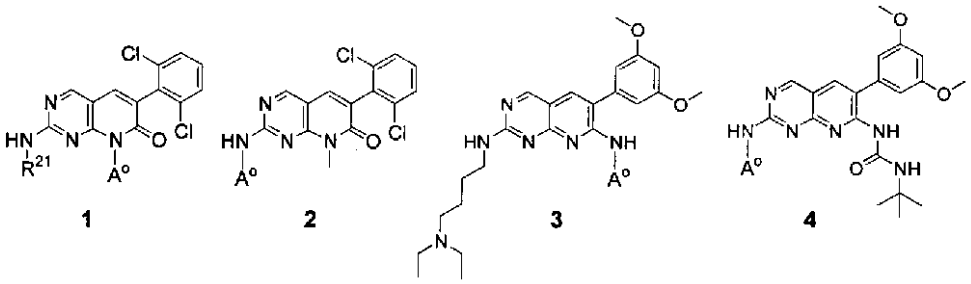
Ｒ^{45}は、水素、－ＮＨ－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$）アリールまたは－ＮＨ－置換（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$）アリールである；

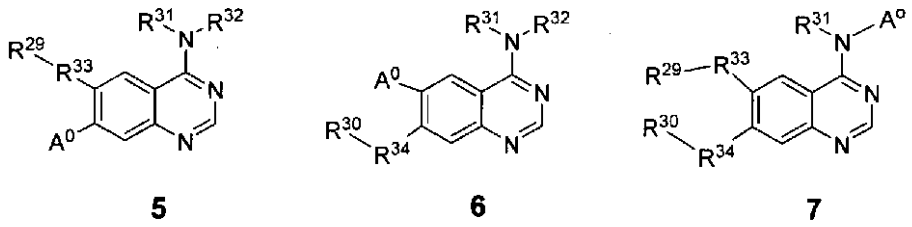
Ａ$_{a}$は、炭素環または複素環である；

Ｒ^{46}は、置換複素環である；

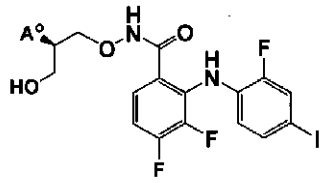
R^{49}は、水素、－（C_6～C_{20}）アリールまたは－（C_6～C_{20}）置換アリールである；
R^{50}は、水素、置換アルキル、または－C（＝O）$NR^{51}R^{52}$である；
R^{51}およびR^{52}は、別個に、水素、アルキル、または置換アルキルである；
R^{55}は、結合またはアルキレンである；
R^{56}は、－N－、または－CR^{57}－である；
R^{57}は、水素またはアルキルである；
R^{58}は、水素、ハロ、アルキル、縮合炭素環または縮合複素環である；
R^{59}は、＝CR^{64}－または＝N－NR^{64}－である；
R^{60}は、フェニルまたはピロリルである；
各R^{61}は、別個に、アルキル、または極性基である；；
各R^{64}は、別個に、水素またはアルキルである；；
R^{67}は、置換アリールである；そして
nbは、0、1、2または3である、
化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項３】
式１～２４の下部構造を含む、請求項１に記載の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩：
【化５】

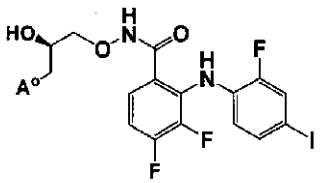




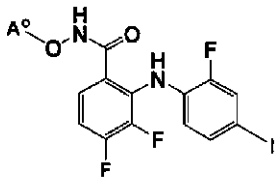
【化６】



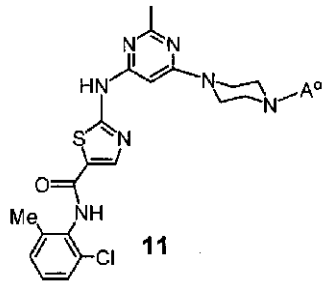
8



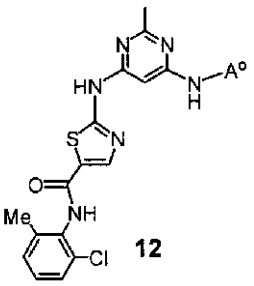
9



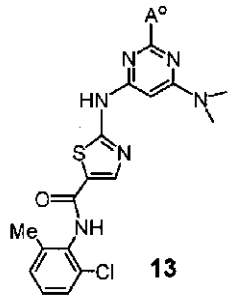
10



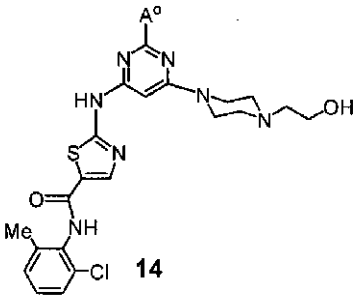
11



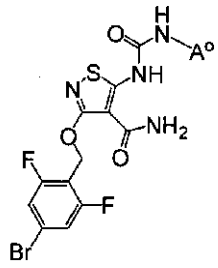
12



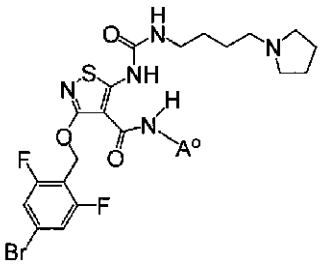
13



14

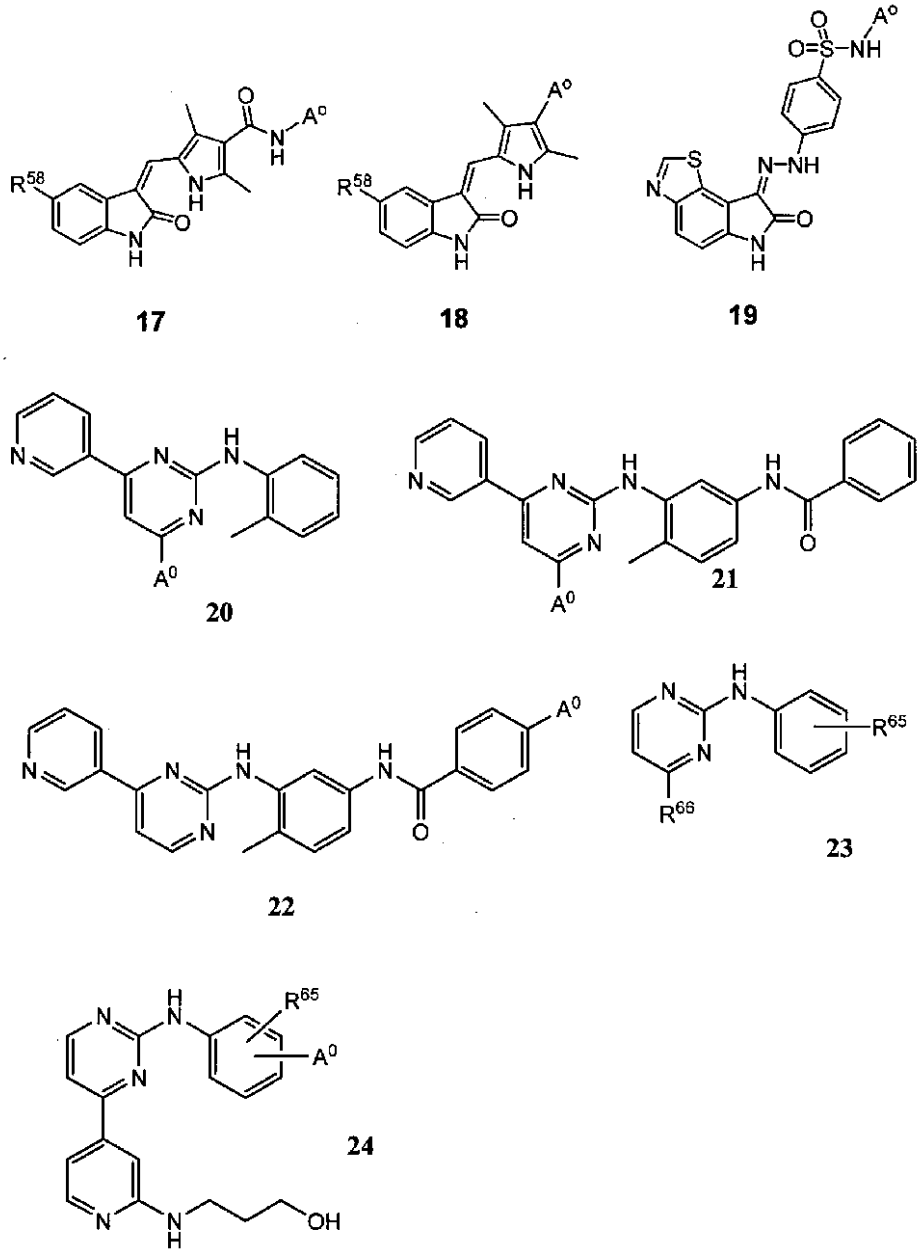


15



16

【化７】

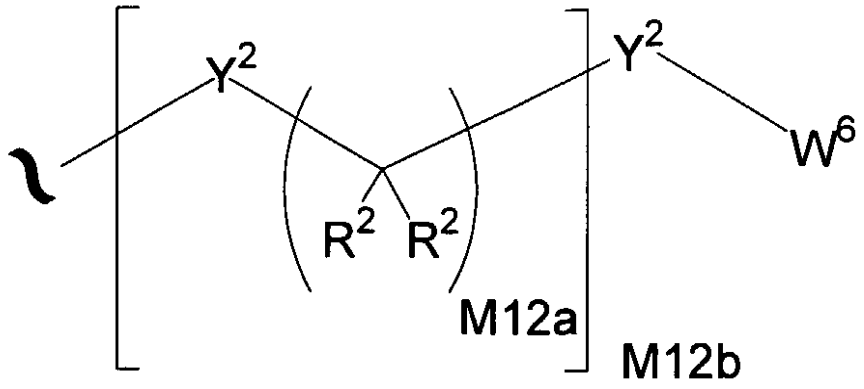


ここで：

Ａ^{0}は、Ａ^{1}である；

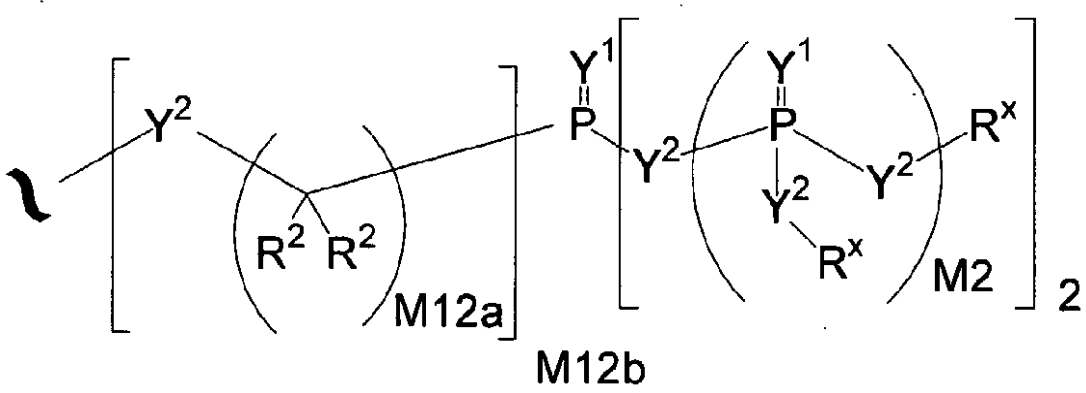
Ａ^{1}は、以下である：

【化８】



Ａ[3]は、以下である：

【化９】

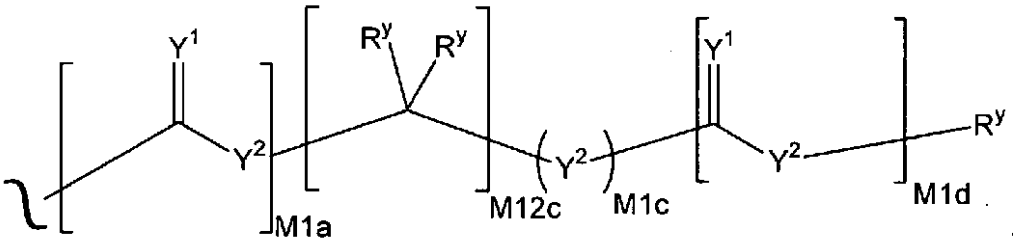


Ｙ[1]は、別個に、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、またはＮ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｙ[2]は、別個に、結合、Ｏ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、Ｎ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、または－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－である；そしてＹ[2]が２個のリン原子と結合するとき、Ｙ[2]はまた、Ｃ（Ｒ[2]）（Ｒ[2]）であり得る；

Ｒ[x]は、別個に、Ｈ、Ｒ[2]、Ｗ[3]、保護基、または次式である：

【化１０】



Ｒ[y]は、別個に、Ｈ、Ｗ[3]、Ｒ[2]または保護基である；

Ｒ[2]は、別個に、Ｈ、Ｒ[3]またはＲ[4]であり、ここで、各Ｒ[4]は、別個に、０個～３個のＲ[3]基で置換されている；

Ｒ[3]は、Ｒ[3a]、Ｒ[3b]、Ｒ[3c]またはＲ[3d]であるが、但し、Ｒ[3]がヘテロ原子に結合されているとき、Ｒ[3]は、Ｒ[3c]またはＲ[3d]である；

Ｒ[3a]は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、Ｎ$_3$または－ＮＯ$_2$である；

Ｒ[3b]は、Ｙ[1]である；

Ｒ[3c]は、－Ｒ[x]、－Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]）、－ＳＲ[x]、－Ｓ（Ｏ）Ｒ[x]、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ[x]、－Ｓ（Ｏ）（ＯＲ[x]）、－Ｓ（Ｏ）$_2$（ＯＲ[x]）、－ＯＣ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－ＯＣ（

Y^1）OR^x、－OC（Y^1）（N（R^x）（R^x））、－SC（Y^1）R^x、－SC（Y^1）OR^x、－SC（Y^1）（N（R^x）（R^x））、－N（R^x）C（Y^1）R^x、－N（R^x）C（Y^1）OR^x、または－N（R^x）C（Y^1）（N（R^x）（R^x））である；

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

R^4は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；

R^5は、R^4であり、ここで、各R^4は、０個～３個のR^3基で置換されている；

W^3は、W^4またはW^5である；

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

W^5は、炭素環または複素環であり、ここで、W^5は、別個に、０個～３個のR^2基で置換されている；

W^6は、W^3であり、別個に、１個、２個または３個のA^3基で置換されている；

Ｍ２は、０、１または２である；

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

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

Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびＭ１ｄは、別個に、０または１である；

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

R^{21}は、置換アルキルまたは置換アリールである；

R^{29}は、水素、アルキル、または－C（＝O）R^{36}である；

R^{30}は、水素または置換アルキルである；

R^{31}およびR^{32}は、別個に、水素、アルキル、または置換アリールである；あるいはR^{31}およびR^{32}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換または非置換複素環を形成する；

R^{33}は、－Ｏ－、－NR^{35}－または存在しない；

R^{34}は、－Ｏ－または存在しない；

R^{35}は、水素またはアルキルである；

R^{36}は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルである；

R^{58}は、水素またはハロである；

R^{65}は、水素、アルキルまたはハロである；そして

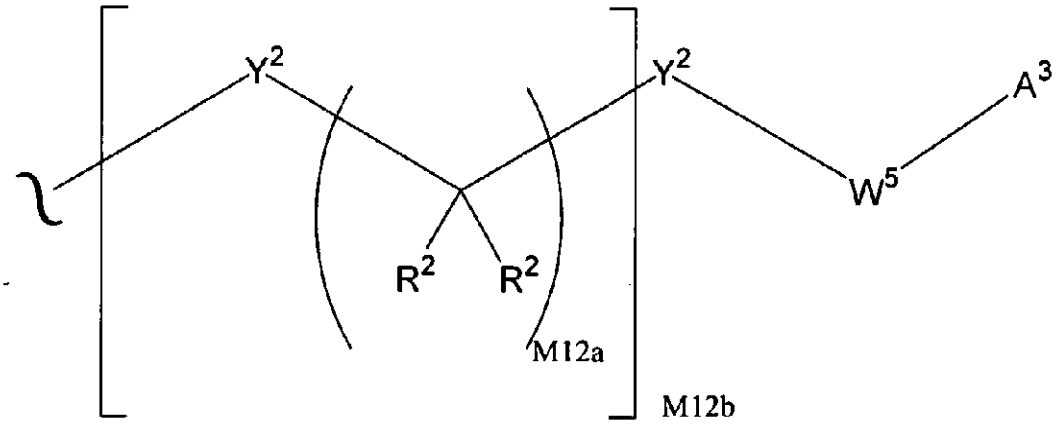
R^{66}は、炭素環、複素環、置換炭素環、または置換複素環であり、そして１個またはそれ以上のA^0で置換されている；

化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

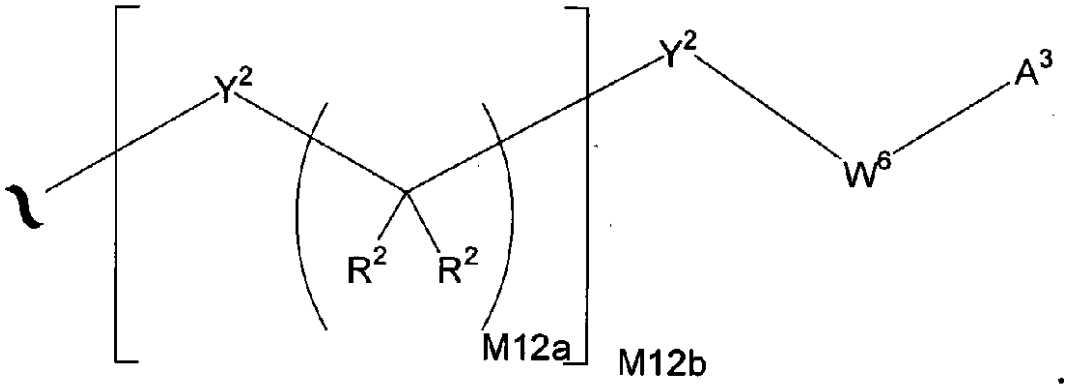
【請求項４】

A^1が、次式である、請求項３に記載の化合物：

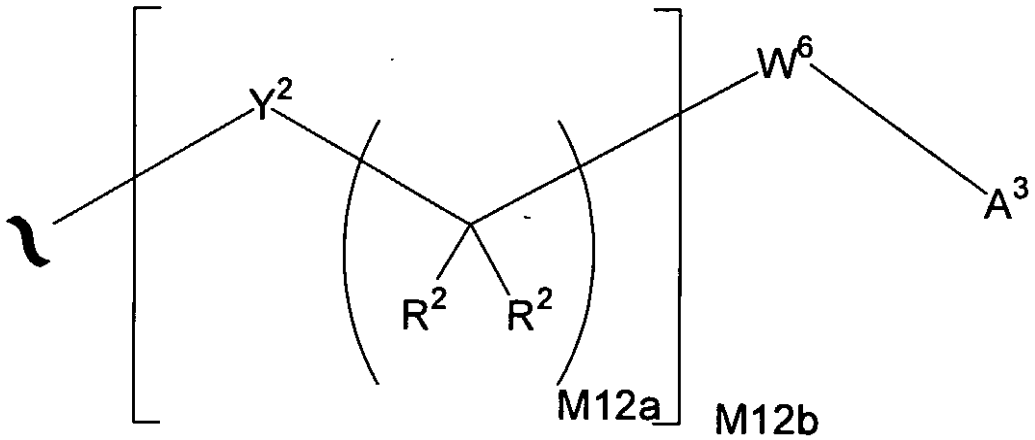
【化１１】



【請求項５】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化１２】

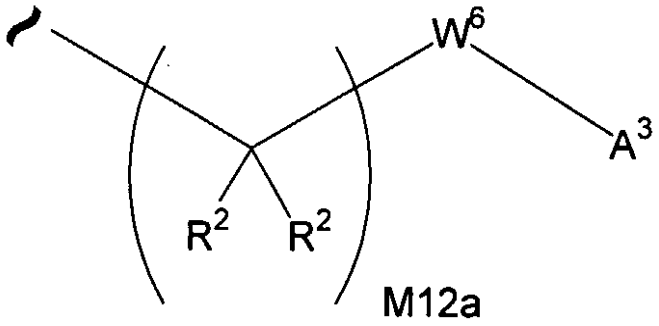


【請求項６】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化１３】

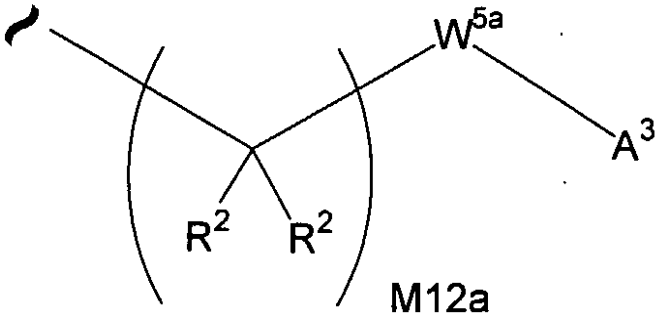


【請求項７】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：

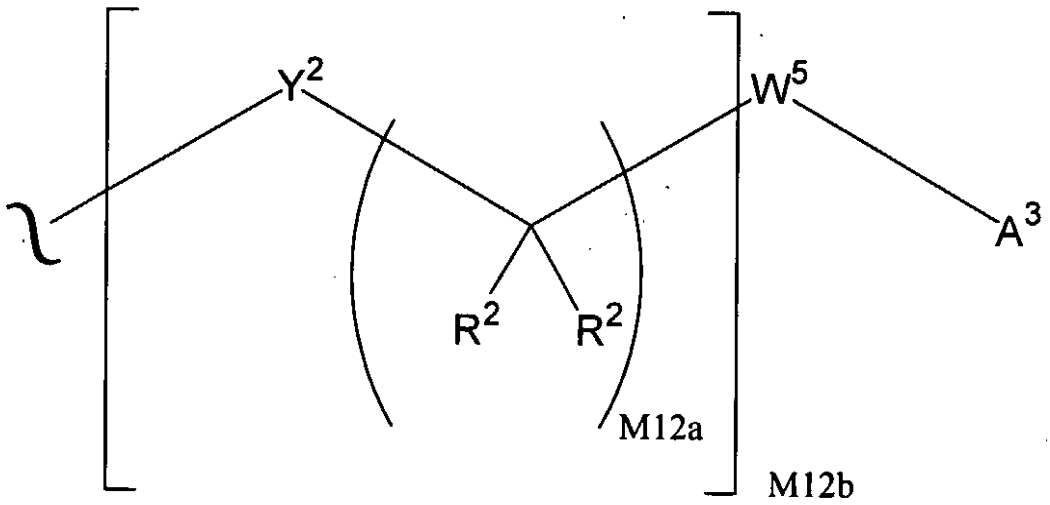
【化１４】



【請求項８】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化１５】

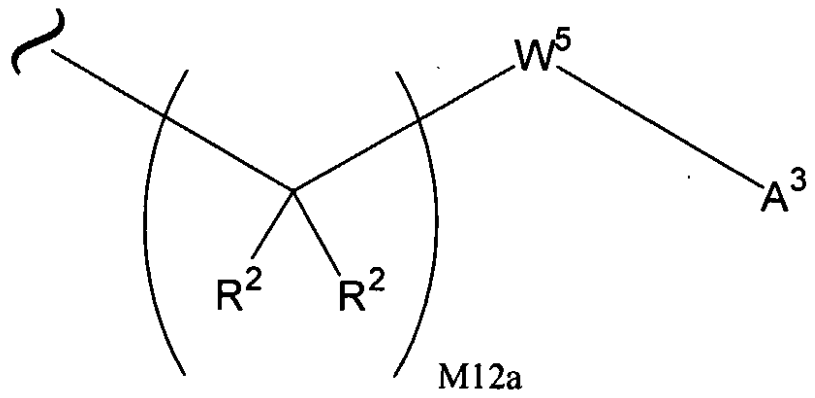


そしてＷ[5 a]は、炭素環または複素環であり、ここで、Ｗ[5 a]は、別個に、０個または１個のＲ[2]基で置換されている、
化合物。
【請求項９】
Ｍ１２ａが、１である、請求項３に記載の化合物。
【請求項１０】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化１６】



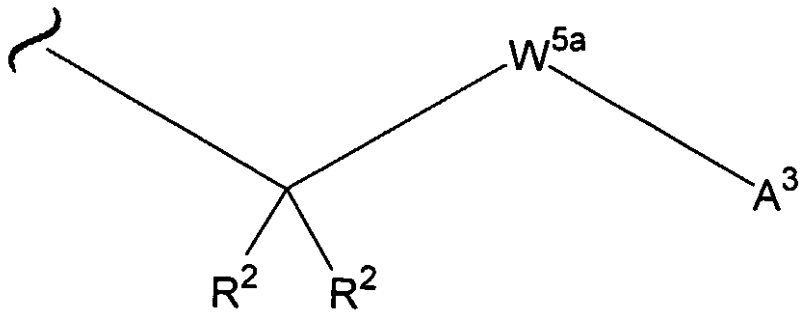
【請求項１１】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：

【化１７】

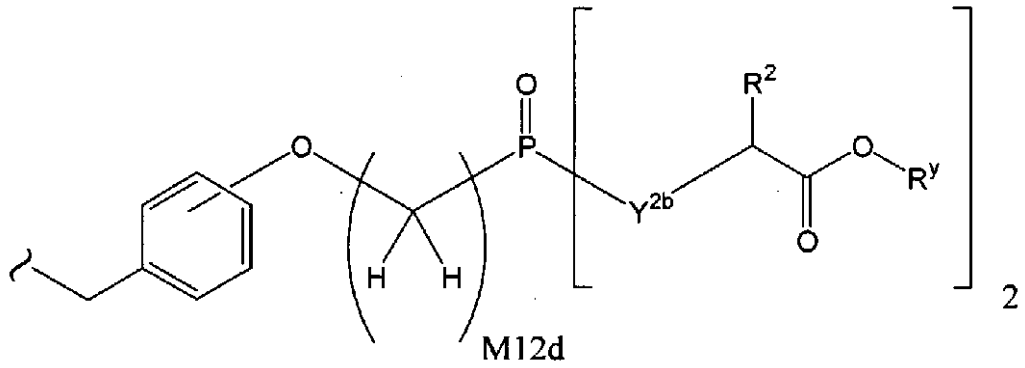


M12a

【請求項１２】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化１８】



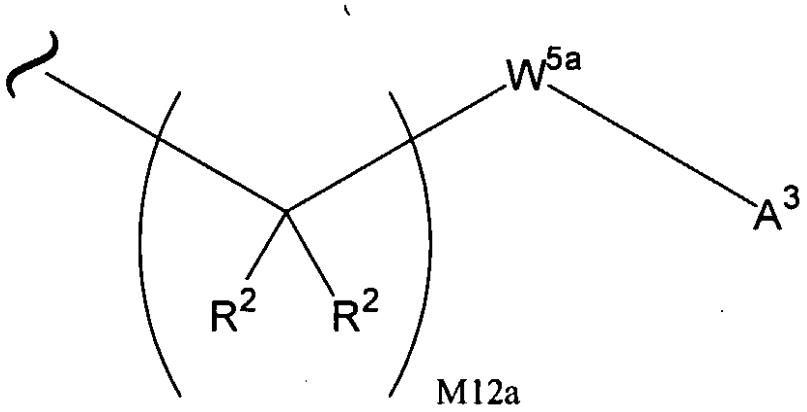
そしてＷ[5 a]は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、０個または１個のＲ[2]基で置換されている、
化合物。
【請求項１３】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化１９】



M12d

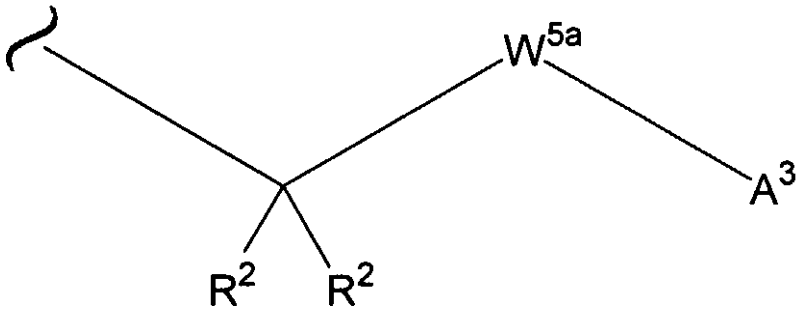
Ｙ[2 b]は、ＯまたはＮ（Ｒ[2]）である；そして
Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である、
化合物。
【請求項１４】
Ａ[1]が、次式である、請求項３に記載の化合物：

【化２０】

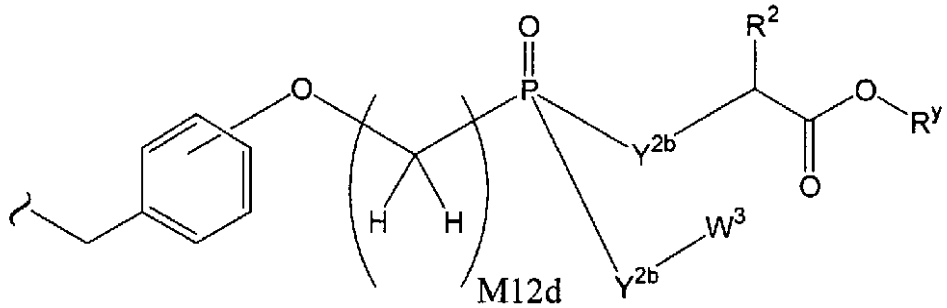


M12a

そしてＷ$^{5\ a}$は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、０個または１個のＲ^{2}基で置換されている、
化合物。
【請求項１５】
Ａ^{1}が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化２１】



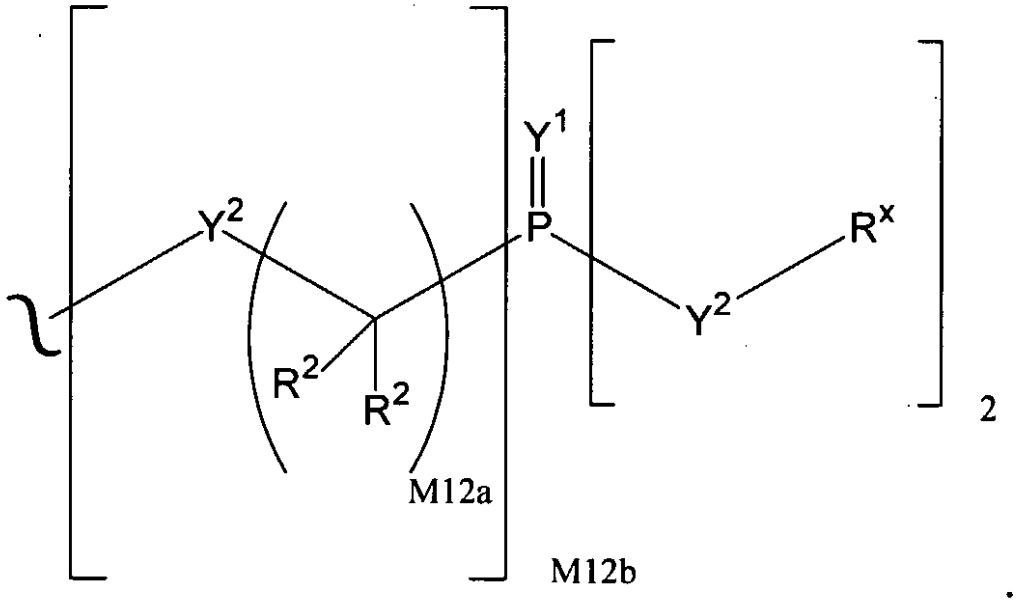
そしてＷ$^{5\ a}$は、炭素環または複素環であり、ここで、Ｗ$^{5\ a}$は、別個に、０個または１個のＲ^{2}基で置換されている、
化合物。
【請求項１６】
Ａ^{1}が、次式である、請求項３に記載の化合物：
【化２２】



M12d

Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；そして
Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である、
化合物。
【請求項１７】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

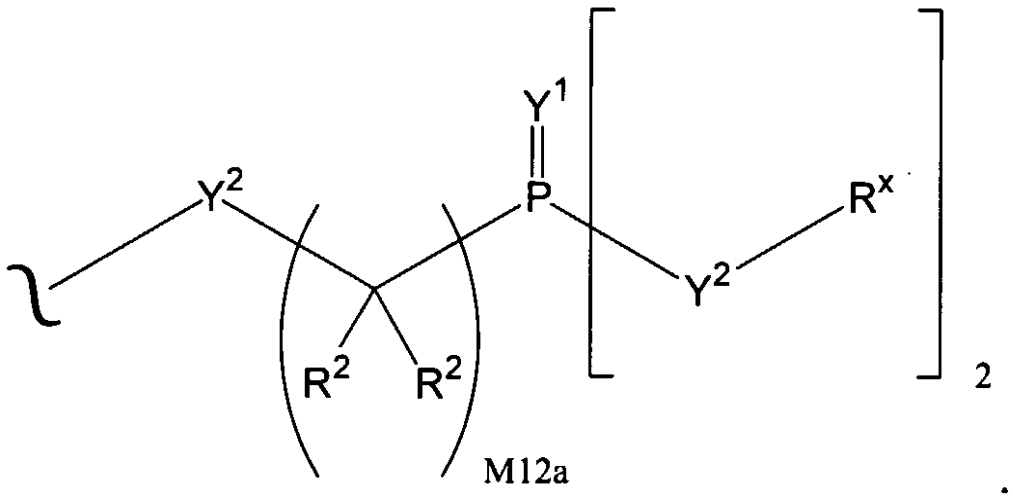
【化２３】



【請求項１８】

Ａ[3]が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

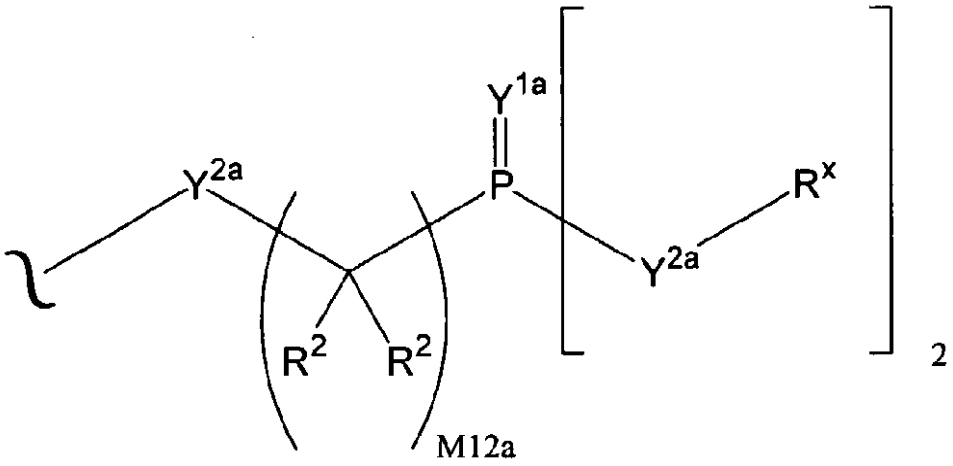
【化２４】



【請求項１９】

Ａ[3]が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化２５】

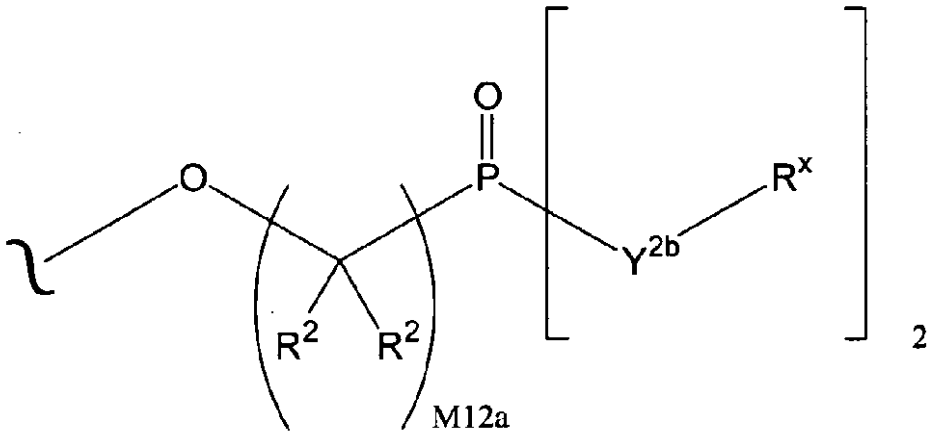


Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；そして
Ｙ$^{2\ a}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{x}）またはＳである、
化合物。

【請求項２０】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化２６】

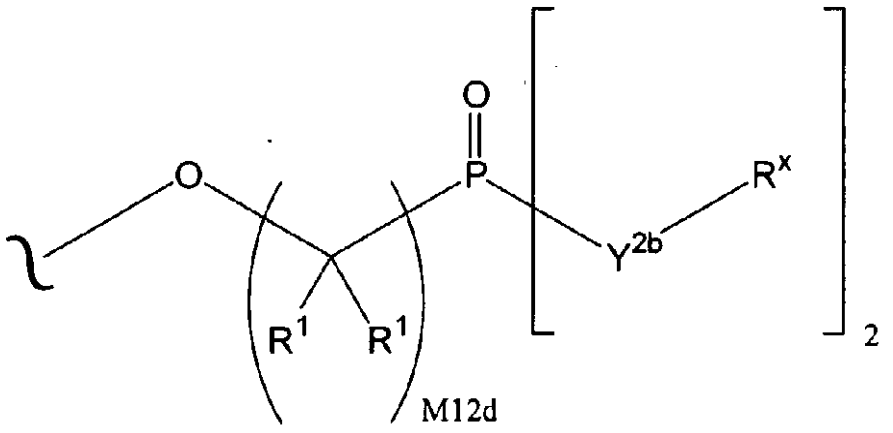


そしてＹ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{x}）である、
化合物。

【請求項２１】

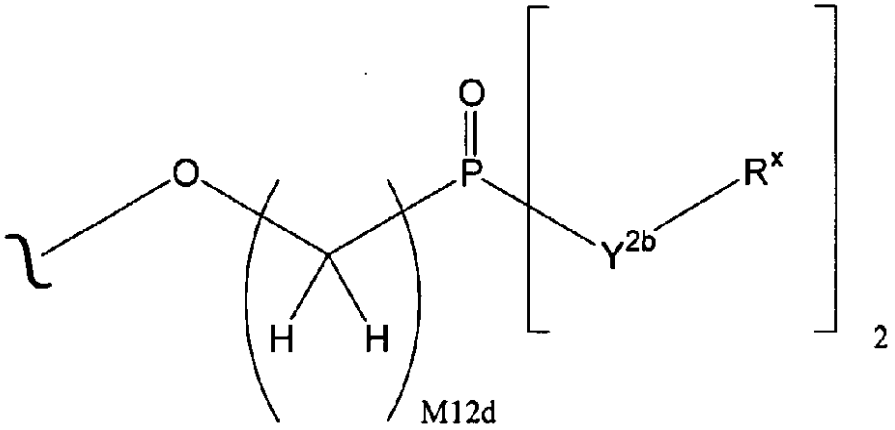
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化２７】

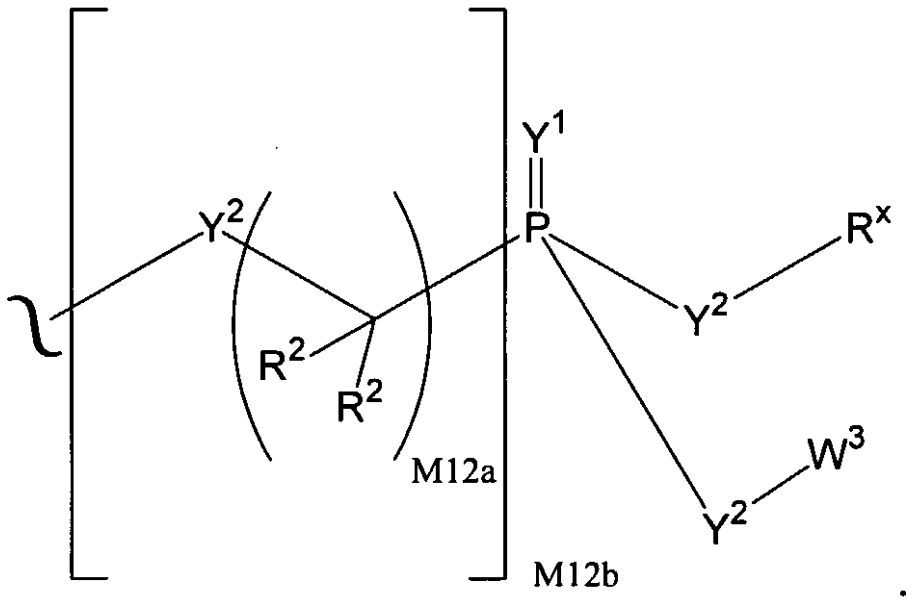


Ｒ^{1}は、別個に、Ｈまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである；

Y^{2b}は、ＯまたはＮ（R^x）である；そして
Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である、
化合物。
【請求項２２】
A^3が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化２８】

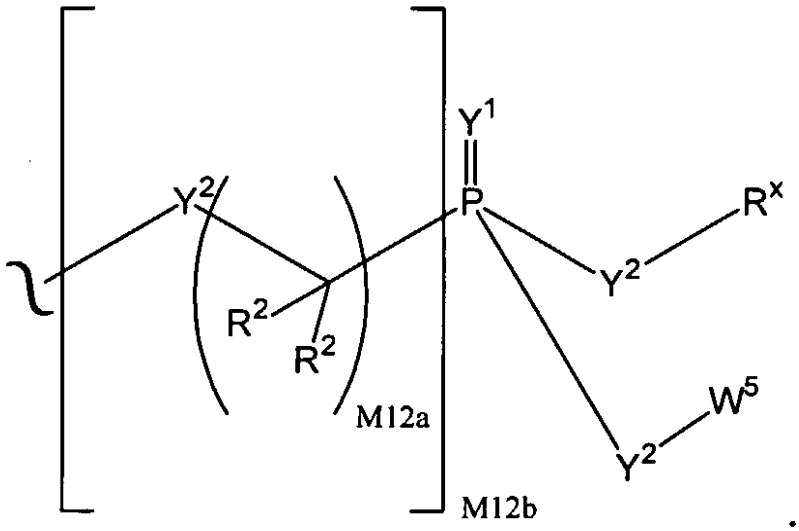


Y^{2b}は、ＯまたはＮ（R^x）である；そして
Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である、
化合物。
【請求項２３】
Ｍ１２ｄが、１である、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
A^3が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化２９】

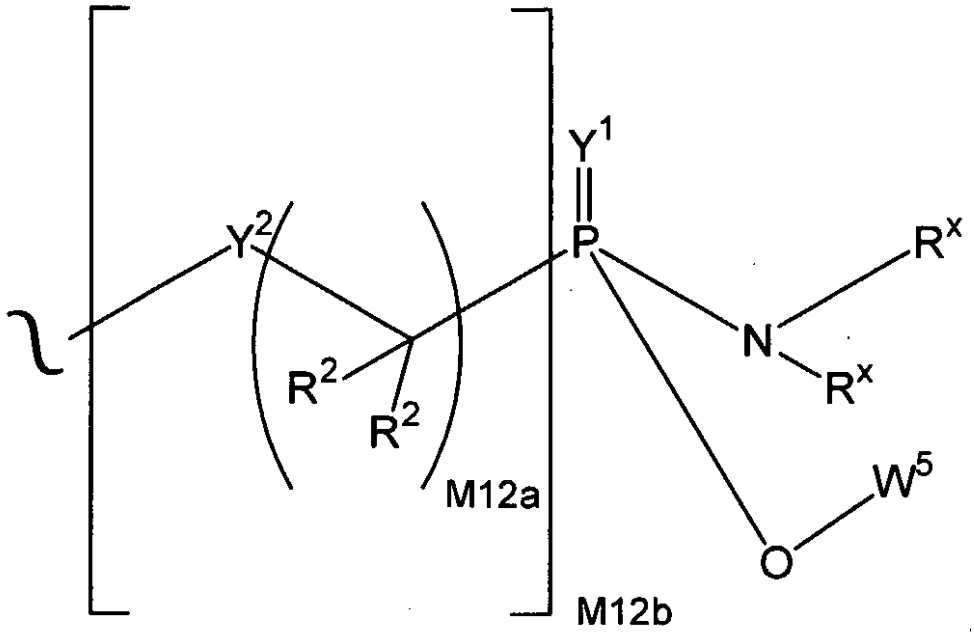


【請求項２５】
A^3が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化３０】

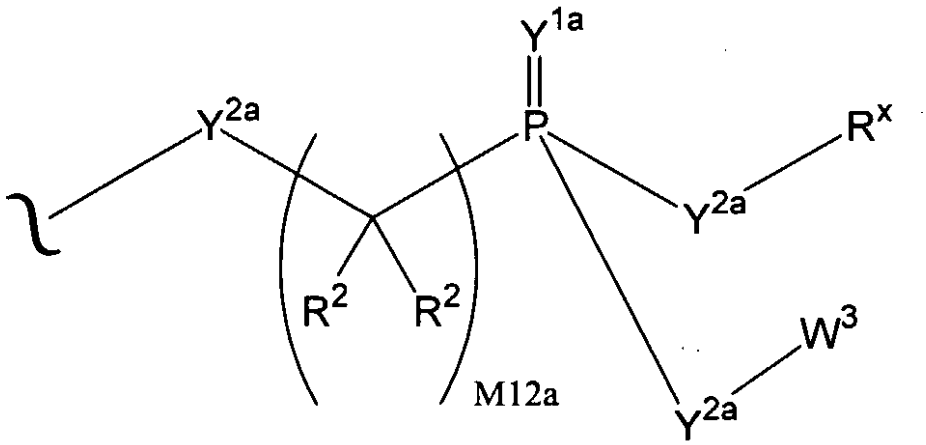


【請求項２６】
Ｗ[5]が、炭素環である、請求項２５に記載の化合物。
【請求項２７】
Ａ[3]が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化３１】



【請求項２８】
Ｗ[5]が、フェニルである、請求項２７に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｍ１２ｂが、１である、請求項２８に記載の化合物。
【請求項３０】
Ａ[3]が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化３２】

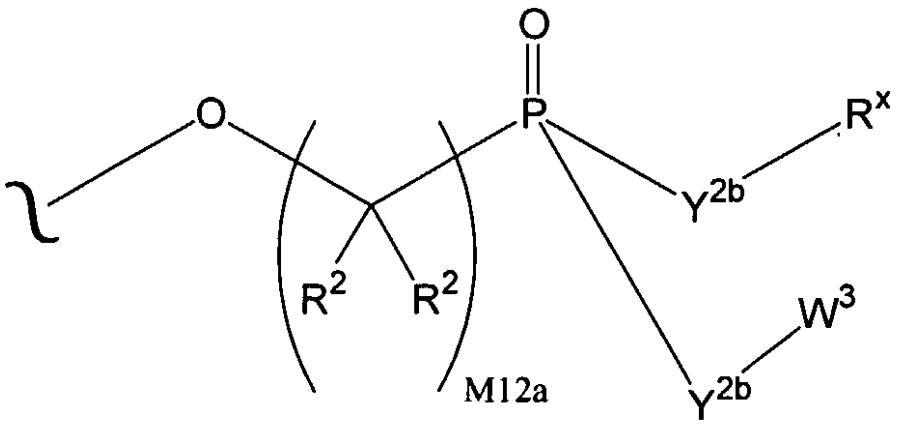


Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；そして
Ｙ$^{2\ a}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{x}）またはＳである、
化合物。

【請求項３１】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化３３】

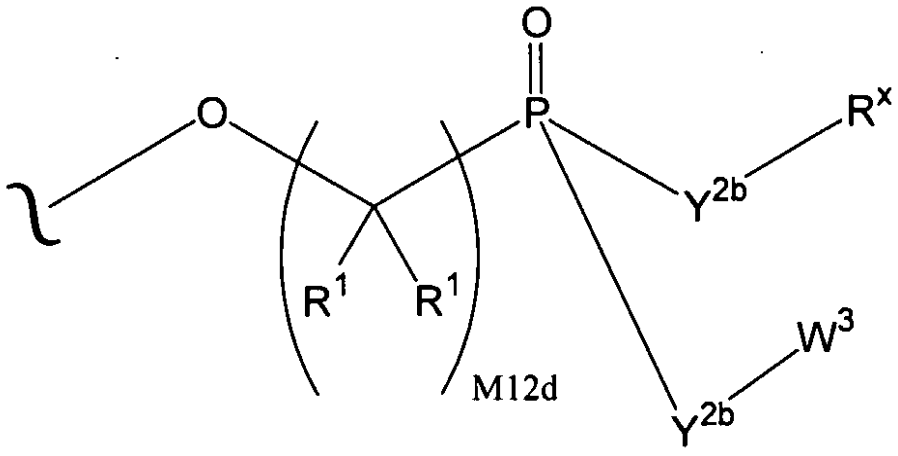


そしてＹ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{x}）である、
化合物。

【請求項３２】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化３４】



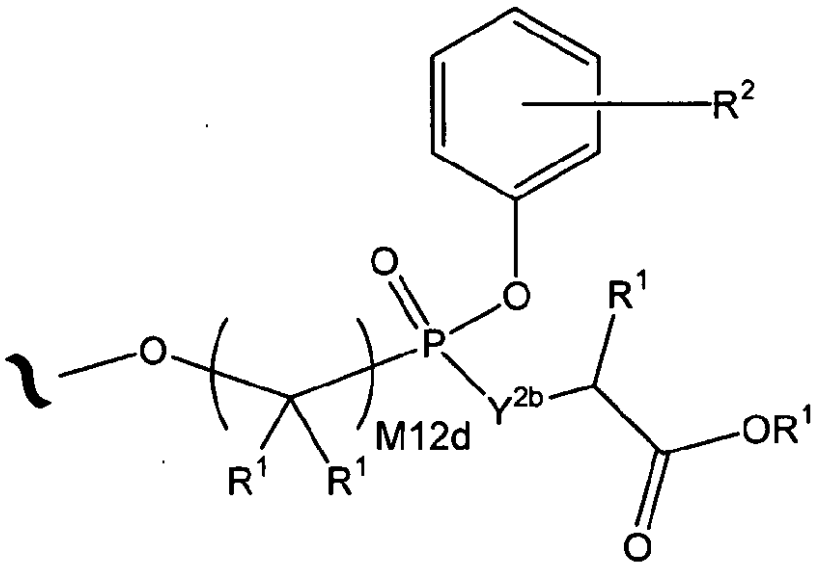
R^1は、別個に、Hまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである；
Y^{2b}は、OまたはN（R^x）である；そして
Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である、
化合物。

【請求項３３】
R^1が、Hである、請求項３２に記載の化合物。

【請求項３４】
Ｍ１２ｄが、１である、請求項３２に記載の化合物。

【請求項３５】
A^3が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

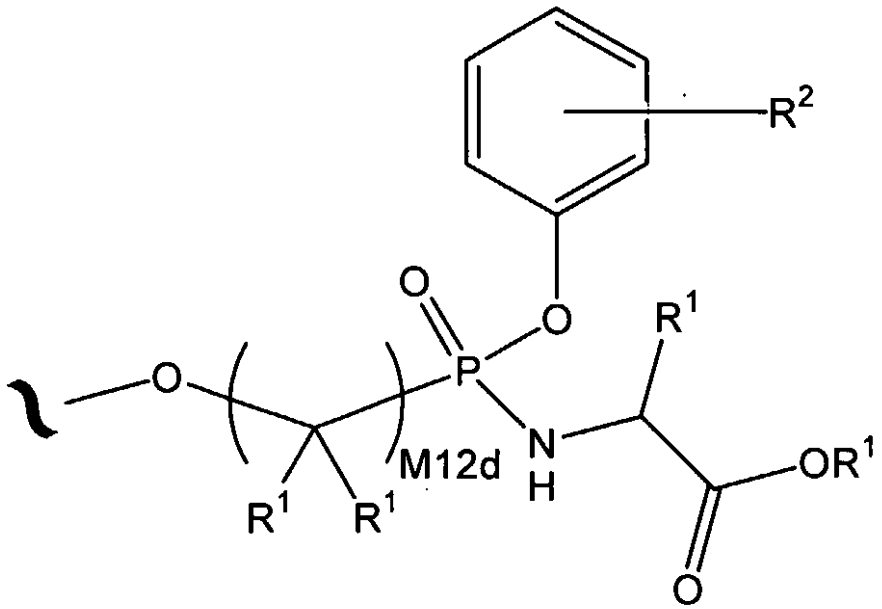
【化３５】



ここで、該フェニル炭素環は、０個、１個、２個または３個のR^2基で置換されている、
化合物。

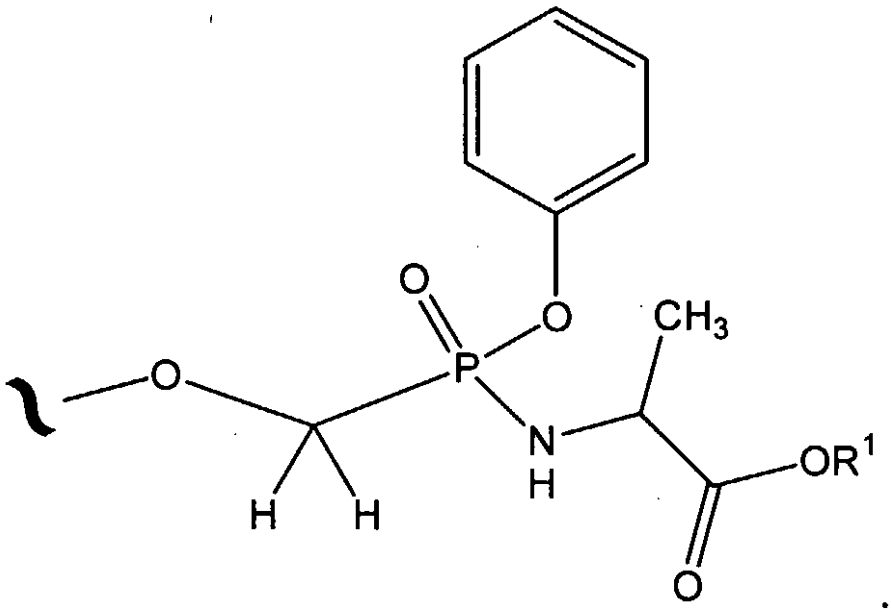
【請求項３６】
A^3が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化３６】

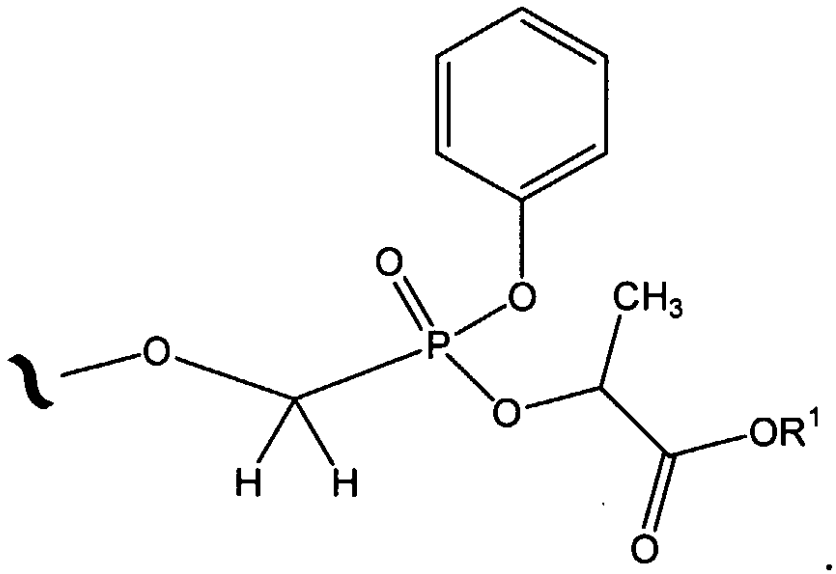


ここで、R^1は、別個に、Hまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである、
化合物。

【請求項３７】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化３７】

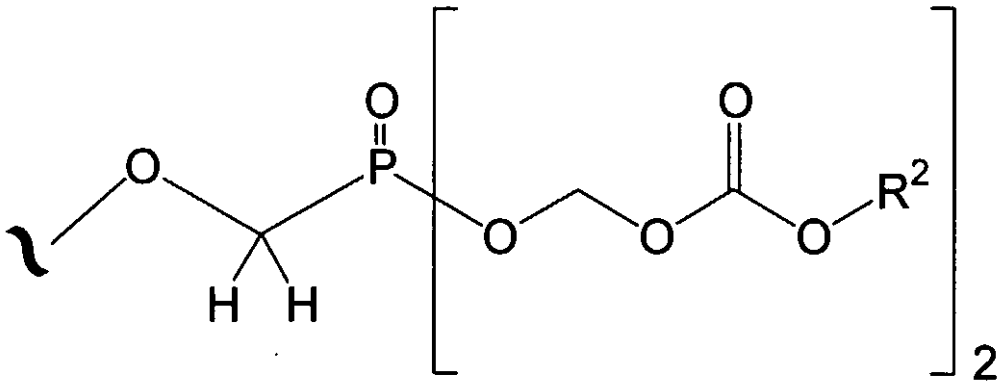


【請求項３８】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化３８】

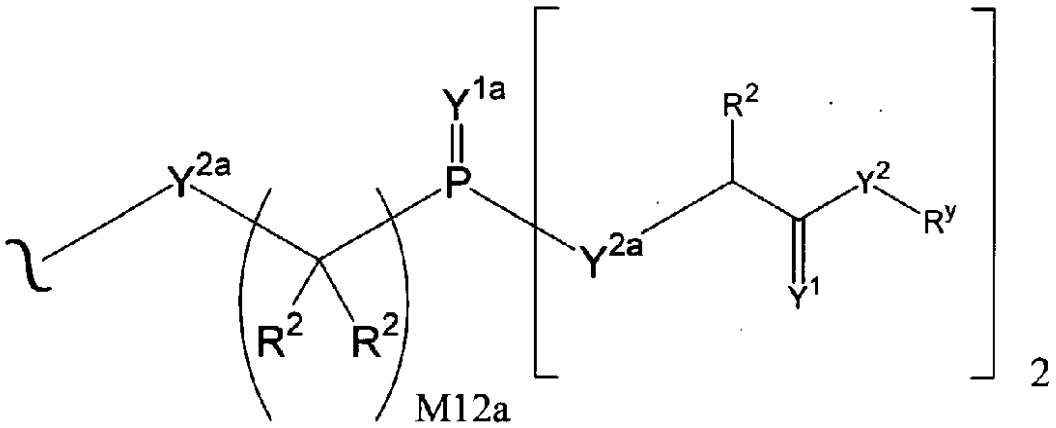


【請求項３９】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化３９】

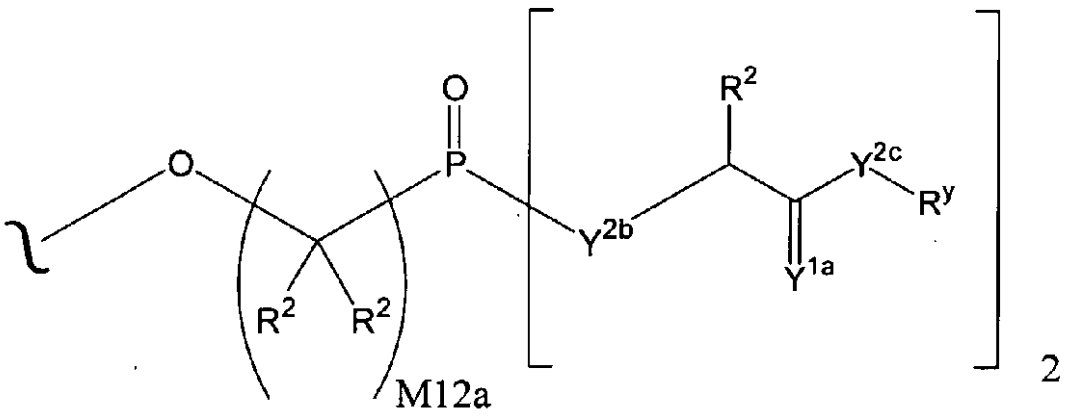


【請求項４０】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化４０】



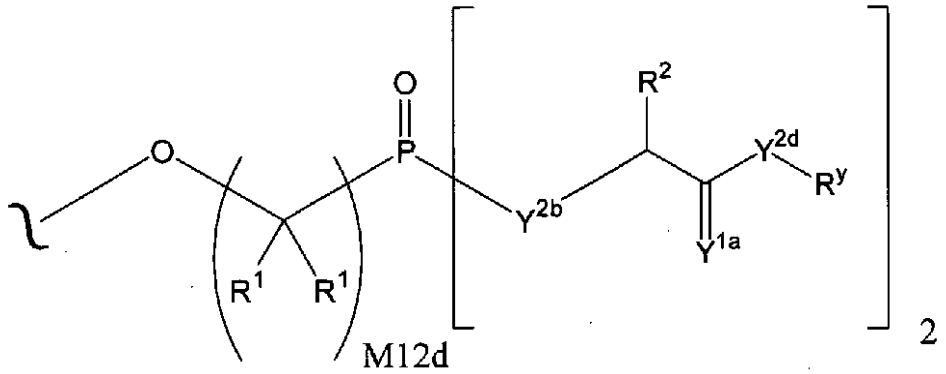
Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；そして
Ｙ$^{2\ a}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{2}）またはＳである、
化合物。

【請求項４１】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化４１】



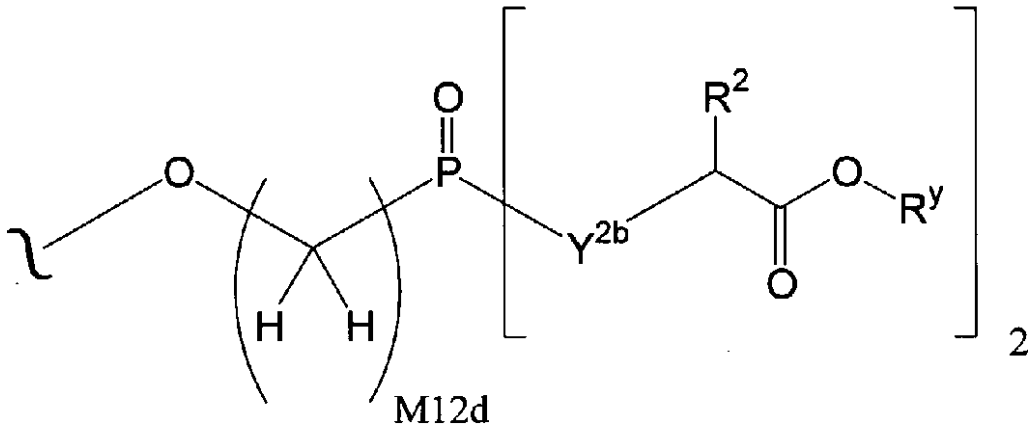
Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；
Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；そして
Ｙ$^{2\ c}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{y}）またはＳである、
化合物。

【請求項４２】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化４２】



Ｒ^{1}は、別個に、Ｈまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである；
Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；
Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；
Ｙ$^{2\ d}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{y}）である；そして
Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である、
化合物。

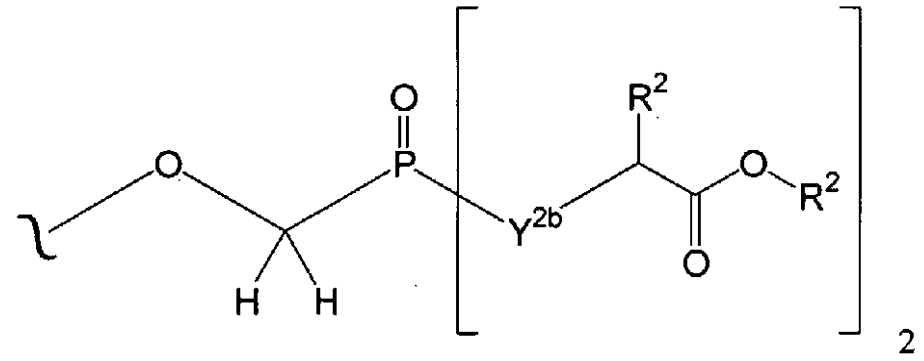
【請求項４３】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：
【化４３】



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

【請求項４４】
Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化４４】

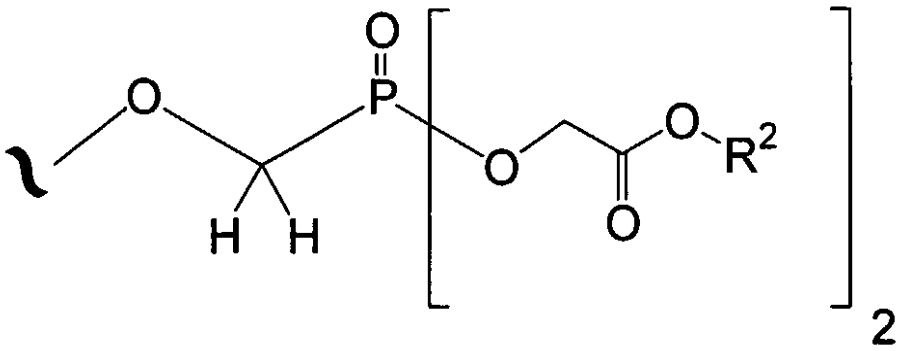


そしてＹ^{2b}は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である、
化合物。

【請求項４５】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

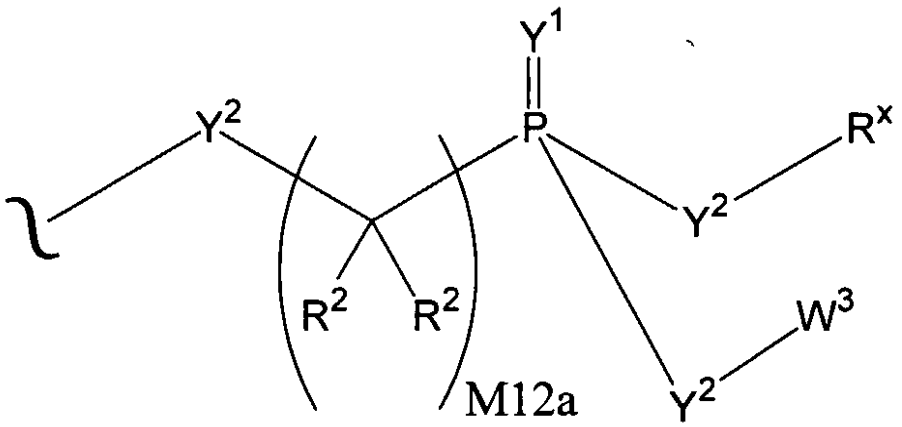
【化４５】



【請求項４６】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

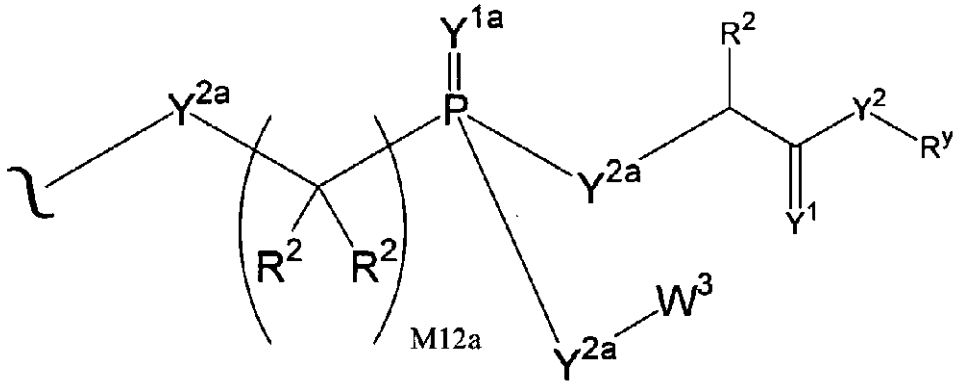
【化４６】



【請求項４７】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化４７】

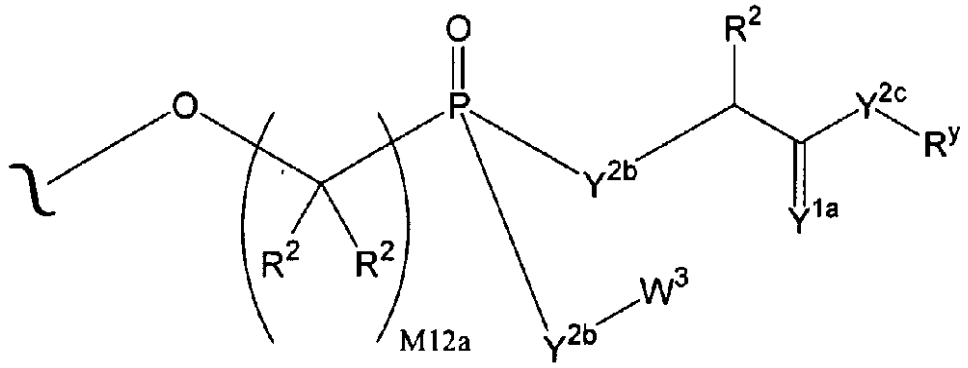


Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；そして
Ｙ$^{2\ a}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{2}）またはＳである、
化合物。

【請求項４８】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化４８】

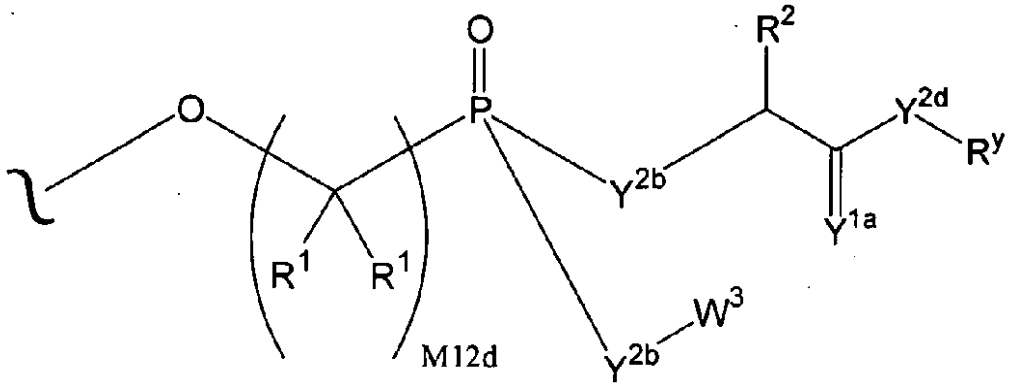


Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；
Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；そして
Ｙ$^{2\ c}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{y}）またはＳである、
化合物。

【請求項４９】

Ａ^{3}が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化４９】



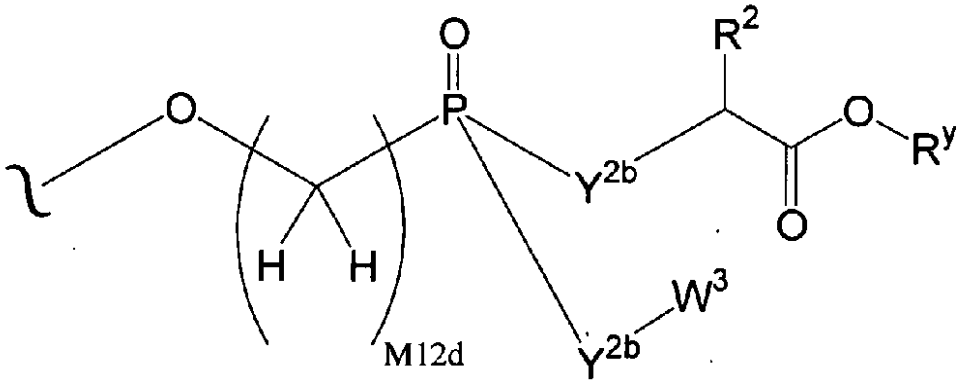
Ｒ^{1}は、別個に、Ｈまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである；
Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；

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

【請求項５０】

A^3が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化５０】

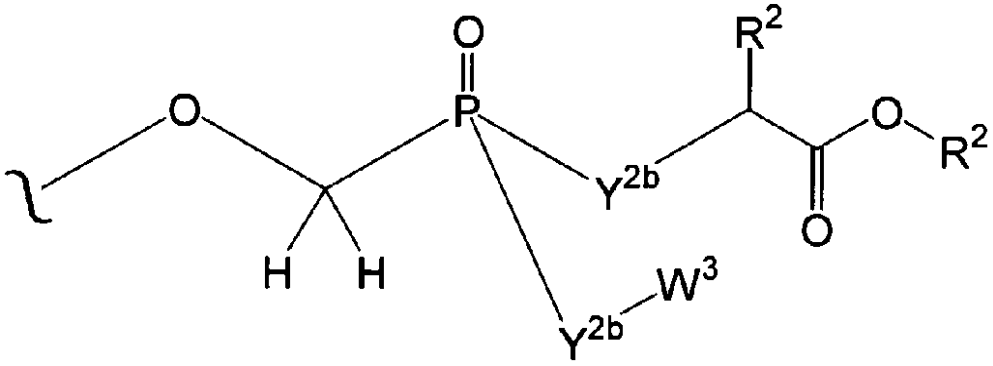


Y^{2b}は、OまたはN（R^2）である；そして
Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である、
化合物。

【請求項５１】

A^3が、次式である、請求項３～１６のいずれか１項に記載の化合物：

【化５１】

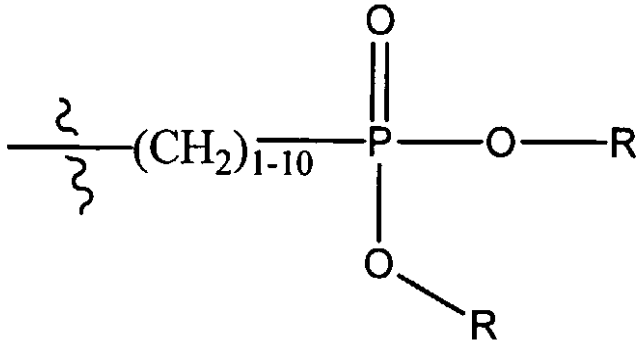


そしてY^{2b}は、OまたはN（R^2）である、
化合物。

【請求項５２】

A^0が、次式である、請求項３に記載の化合物：

【化５２】



ここで、各Ｒは、別個に、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである、
化合物。
【請求項５３】
単離され精製された、請求項１～５２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５４】
セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Ｆｌｔ３チロシンキナーゼ、ＭＡＰ　Ｅｒｋキナーゼ、ＪＡＫ３キナーゼ、ＶＥＧＦレセプタキナーゼ、ＰＤＧＦレセプタチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼＣ、インシュリンレセプタチロシンキナーゼおよび／またはＥＧＦレセプタチロシンキナーゼを阻害する、請求項１～５３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５５】
薬学的に受容可能な賦形剤と、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物とを含有する、医薬組成物。
【請求項５６】
請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する、単位剤形。
【請求項５７】
インビトロまたはインビボでキナーゼを阻害する方法であって、このような治療を必要とする試料を、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。
【請求項５８】
前記接触が、インビボでなされる、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
哺乳動物においてキナーゼを阻害する方法であって、該哺乳動物に、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。
【請求項６０】
前記化合物が、薬学的に受容可能な担体で処方される、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記処方が、第二活性成分を含有する、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記キナーゼが、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Ｆｌｔ３チロシンキナーゼ、ＭＡＰ　Ｅｒｋキナーゼ、ＪＡＫ３キナーゼ、ＶＥＧＦレセプタキナーゼ、ＰＤＧＦレセプタチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼＣ、インシュリンレセプタチロシンキナーゼおよび／またはＥＧＦレセプタチロシンキナーゼである、請求項５７～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６３】
このような治療を必要とする患者における癌を治療する方法であって、該患者に、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。
【請求項６４】
医学療法で使用する、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６５】
動物においてキナーゼを阻害する医薬を調製するための、請求項６５に記載の化合物の使用。
【請求項６６】
前記キナーゼが、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Ｆｌｔ３チロシンキナーゼ、ＭＡＰ　Ｅｒｋキナーゼ、ＪＡＫ３キナーゼ、ＶＥＧＦレセプタキナーゼ、ＰＤＧＦレセプタチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼＣ、インシュリンレセプタチロシンキナーゼおよび／またはＥＧＦレセプタチロシンキナーゼである、請求項６５に記載の使用。
【請求項６７】

動物において癌を治療する医薬を調製するための、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物の使用。
【請求項６８】
本明細書中のスキームおよび実施例で記述された化合物を調製する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願）
本特許文献は、以下の米国仮特許出願から優先権を主張し、これらの全ては、２００４年１０月２６日に出願され、これらの全ての内容は、本明細書中で参考として援用されている：６０／６２３，０９８；６０／６２２，９９２；６０／６２２，８８１；６０／６２２，９６０；６０／６２２，８１１；６０／６２２，９４２；および６０／６２２，９４３。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、一般に、キナーゼ阻害活性を有するホスホネート含有化合物、すなわち、少なくとも１種のキナーゼを阻害する化合物に関する。
【背景技術】
【０００３】
（発明の背景）
標的細胞および標的組織への薬物および他の薬剤の送達の改善は、長年の多くの研究の焦点である。インビボおよびインビトロの両方における生物活性分子の細胞への有効な移入方法の開発が多く試みられているにもかかわらず、完全に満足のいくものは証明されていない。例えば周辺細胞への薬物の細胞間再分布を最小にしながら、阻害性薬物とその細胞内標的との結合を最適化することは、しばしば困難であるか非効率的である。
【０００４】
現在患者に非経口投与されるほとんどの薬剤は標的化されず、それにより、不必要であり、しばしば望ましくない体内の細胞および組織に薬剤が全身送達される。この全身送達は、薬物の副作用をもたらし得、しばしば、投与され得る薬物の用量がしばしば制限され得る。比較によると、薬物の経口投与は一般に簡便で経済的な投与方法として認識されている。しかしながら、薬物の経口投与は、（ａ）細胞および組織障壁（例えば、血液／脳関門、上皮、細胞膜）を介して薬物を取り込み、望ましくない全身分布を生じること、および／または（ｂ）胃腸管内に薬物が一過性に存在すること、のいずれかをもたらし得る。従って、主要な目的は、薬物を細胞および組織に特異的に標的化する方法を開発することである。このような治療の利点としては、このような薬剤の、他の細胞および組織（例えば、未感染細胞）への不適切な送達による一般的な生理学的影響を回避することが挙げられる。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
それゆえ、改善された薬理特性（例えば、改善されたキナーゼ阻害活性および／または薬理特性（改善された経口生物学的利用能を含めて））、より大きな作用強度およびインビボでの長くされた効果的な半減期を有する治療薬（例えば、少なくとも１種のキナーゼを阻害する薬剤）に対する必要性が存在する。このようなインヒビターは、例えば、抗癌剤として、治療用途を有する。それゆえ、新しいキナーゼインヒビターは、副作用がより少なく、投薬スケジュールがより複雑でなく、そして経口的に活性でなければならない。特に、より面倒でない投薬レジメン（例えば、１日に１回、１つの丸剤）に対する必要性が存在する。
【０００６】
キナーゼ阻害の存在、不在または量を測定できるアッセイ方法は、キナーゼインヒビタ

ーの探索だけでなく、キナーゼ活性に関連した病態の存在を診断するために、実用的に有用である。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

（本発明の特定の実施態様の要旨）

細胞内標的化は、生物学的活性因子の細胞内への蓄積または保持を可能にする方法および組成物によって達成され得る。本発明の特定の実施態様は、キナーゼ阻害性化合物の新規類似物、すなわち、少なくとも１種のキナーゼの活性を阻害する化合物を提供する。このような新規キナーゼ阻害性類似物は、キナーゼ阻害性化合物の有用性を有し、必要に応じて、細胞蓄積を与える。それに加えて、本発明の特定の実施態様は、キナーゼ活性に関連した疾患（例えば、癌）に対して治療活性を有し得る少なくとも１種のキナーゼを阻害するのに有用な組成物および方法を提供する。

【０００８】

本発明は、一般に、治療的化合物の細胞内への蓄積または保持に関する。より具体的には、本発明は、標的細胞における高濃度のホスホネート含有分子の獲得に関する。このような有効な標的化は、種々の治療処方物および手順に適用可能であり得る。

【０００９】

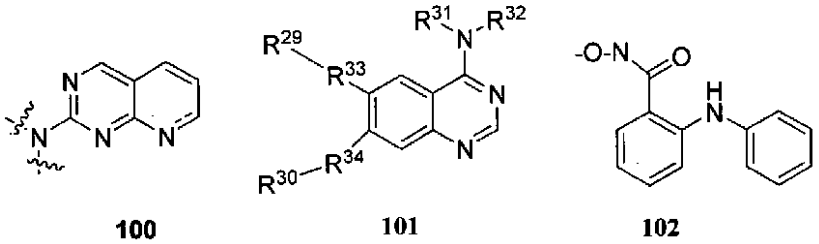
本発明の組成物は、少なくとも１個のホスホネート基を有するキナーゼ阻害性化合物を含有する。従って、１実施態様では、本発明は、１個またはそれ以上のホスホネート基に連結された化合物を含有する抱合体；あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を提供する。

【００１０】

別の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネート基と式１００～式１０６のいずれか１つの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【００１１】

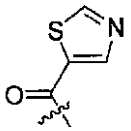
【化５３】



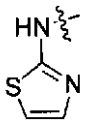
100

101

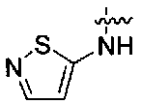
102



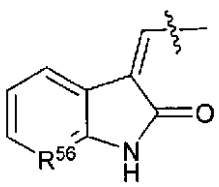
103



104



105



106

ここで：

【００１２】
【化５４】

で表わされる結合は、単結合または二重結合である；
Ｒ２９は、水素、アルキル、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ３６である；
Ｒ３０は、水素または置換アルキルである；そして
Ｒ３１およびＲ３２は、別個に、水素、アルキル、または置換アリールである；あるいはＲ３１およびＲ３２は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換または非置換複素環を形成する；
Ｒ３３は、－Ｏ－、－ＮＲ３５－または存在しない；
Ｒ３４は、－Ｏ－または存在しない；
Ｒ３５は、水素またはアルキルである；
Ｒ３６は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルである；
Ｒ５６は、－Ｎ－、または－ＣＲ６８である；そして
Ｒ６８は、水素またはアルキルである、
化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【００１３】
本発明は、薬学的に受容可能な希釈剤または担体と併用して、本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩の有効量を含有する医薬組成物を提供する。

【００１４】
本発明は、細胞蓄積および薬剤化合物の保持を高めて、それにより、それらの治療および診断価値を向上させる方法を提供し、該方法は、前記化合物を、１個またはそれ以上（例えば、１個、２個、３個または４個）のホスホネート基に連結する工程を包含する。

【００１５】
本発明はまた、少なくとも１種のキナーゼの活性を阻害する方法を提供し、該方法は、哺乳動物に、本発明の化合物の一定量を投与する工程を包含する。

【００１６】
本発明はまた、薬物療法における使用（好ましくは、キナーゼ活性（例えば、高いキナーゼ活性）に関連した病態を治療する際における使用）のための本発明の化合物だけでなく、キナーゼ活性に関連した病態（例えば、高いキナーゼ活性に関連した病態）を治療するのに有用な医薬を製造するための本発明の化合物の使用を提供する。本発明はまた、動物における癌を治療する医薬を調製するための本発明の化合物の使用を提供する。

【００１７】
本発明はまた、本発明の化合物を調製するのに有用な本明細書中で開示した方法および新規中間体を提供する。本発明の化合物のいくつかは、本発明の他の化合物を調製するのに有用である。

【００１８】
本発明の別の局面では、キナーゼの活性は、キナーゼを含む疑いのある試料を本発明の化合物または組成物で処理する工程を包含する方法により、阻害される。

【００１９】
（発明の詳細な説明）
さて、本発明の特定の実施態様を詳細に言及するが、それらの例は、添付の記載、構造および式で説明されている。本発明は、列挙した請求の実施態様に関連して記述されているものの、それらは、本発明をこれらの実施態様に限定するとは解釈されないことが分かる。逆に、本発明は、全ての代替物、改良および同等物を含むと解釈され、これらは、実施態様で規定した本発明の範囲内に含まれ得る。

【００２０】
細胞増殖疾患（例えば、乾癬および癌）のための現在の治療レジメンの多くは、ＤＮＡ合成を阻止する化合物を利用する。このような化合物は、細胞一般に対して毒性であるが

、急速に分裂している細胞（例えば、腫瘍細胞）に対するそれらの毒性効果は、有益であり得る。ＤＮＡ合成の阻止以外の機構により作用する抗増殖剤への代替アプローチは、高い作用感度を示す可能性がある。

【００２１】

近年は、細胞が、そのＤＮＡの一部が発癌遺伝子（すなわち、活性化すると、悪性腫瘍細胞の形成を引き起こす遺伝子）に形質変換することによって、癌性となり得ることが発見された（Ｂｒａｄｓｈａｗ，Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　１９８６，１，９１）。いくつかのこのような発癌遺伝子は、成長因子のためのレセプターであるペプチドの産生を引き起こす。この成長因子レセプター錯体は、引き続いて、細胞の増殖を高める。例えば、いくつかの発癌遺伝子は、チロシンキナーゼ酵素をコード化し、そして特定の成長因子レセプターもまた、チロシンキナーゼ酵素である（Ｙａｒｄｅｎら，，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１９８８，５７，４４３；Ｌａｒｓｅｎら，，Ａｎｎ．Ｒｅｐｏｒｔｓ　ｉｎ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８９，Ｃｈｐｔ．１３）。

【００２２】

レセプターチロシンキナーゼは、細胞の複製を開始する生化学信号の伝達において、重要である。それらは、大きな酵素であり、これは、細胞膜に架かり、成長因子（例えば、上皮成長因子（ＥＧＦ））の細胞外結合ドメインと、タンパク質においてキナーゼまたはリン酸化チロシンアミノ酸として機能する細胞内部分とを有し、それゆえ、細胞増殖に影響を与える。異なるレセプターチロシンキナーゼに結合する成長因子のファミリーに基づいた多様な種類のレセプターチロシンキナーゼは、公知である（Ｗｉｌｋｓ，Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９３，６０，４３－７３）。この分類には、クラスＩレセプターチロシンキナーゼ（これは、レセプターチロシンキナーゼのＥＧＦファミリー（例えば、ＥＧＦ、ＴＧＦａ、ＮＥＵ、ｅｒｂＢ、Ｘｍｒｋ、ＨＥＲおよびｌｅｔ２３レセプター）を含む）、クラスＩＩレセプターチロシンキナーゼ（これは、レセプターチロシンキナーゼのインスリンファミリー（例えば、インスリン、ＩＧＦＩおよびインスリン関連レセプター（ＩＲＲ））を含む）、およびクラスＩＩＩレセプターチロシンキナーゼ（これは、レセプターチロシンキナーゼの血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）ファミリー（例えば、ＰＤＧＦα、ＰＤＧＦβおよびコロニー刺激因子１（ＣＳＦ１）レセプター）を含む）が挙げられる。

【００２３】

クラスＩキナーゼ（例えば、レセプターチロシンキナーゼのＥＧＦファミリー）は、しばしば、通例のヒトの癌、例えば、乳癌（Ｓａｉｎｓｂｕｒｙら、Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１９８８，５８，４５８；Ｇｕｅｒｉｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　Ｒｅｓ．，１９８８，３，２１　ａｎｄ　Ｋｌｉｊｎら、Ｂｒｅａｓｔ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．Ｔｒｅａｔ．，１９９４，２９，７３）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）（腺癌（Ｃｅｒｎｙら、Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１９８６，５４，２６５；Ｒｅｕｂｉら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１９９０，４５，２６９；およびＲｕｓｃｈら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９３，５３，２３７９）および肺の扁平上皮癌（Ｈｅｎｄｌｅｒら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌｓ，１９８９，７，３４７）を含めて）、膀胱癌（Ｎｅａｌら、Ｌａｎｃｅｔ，１９８５，３６６）、食道癌（Ｍｕｋａｉｄａら、Ｃａｎｃｅｒ，１９９１，６８，１４２）、消化器の癌（例えば、大腸癌、直腸癌または胃癌）（Ｂｏｌｅｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　Ｒｅｓ．，１９８７，１，１４９）、前立腺癌（Ｖｉｓａｋｏｒｐｉら、Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．Ｊ．，１９９２，２４，４８１）、白血病（Ｋｏｎａｋａら、Ｃｅｌｌ，１９８４，３７，１０３５）ならびに卵巣癌、気管支癌または膵癌（Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｐａｔｅｎｔ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｏ．０４００５８６）において、存在している。レセプターチロシンキナーゼのＥＧＦファミリーについて、さらに他のヒト腫瘍組織が試験されているので、さらに別の癌（例えば、甲状腺癌および子宮癌）において、それらの広汎な罹患率が確立されていると予想される。ＥＧＦ型チロシンキナーゼの活性は、正常な細胞では、滅多に検出されないのに対して、それは、悪性細胞において、より頻繁に検出されている。（Ｈｕｎｔｅｒ，Ｃｅｌｌ，１９８７，５０，８２３）。

チロシンキナーゼ活性を有するＥＧＦレセプターは、多くのヒトの癌（例えば、脳腫瘍、肺扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、乳癌、頭部および頸部の腫瘍、食道癌、婦人科の癌および甲状腺癌）において、過剰発現される（Ｗ．Ｊ．Ｇｕｌｌｉｃｋ，Ｂｒｉｔ．Ｍｅｄ．Ｂｕｌｌ．，１９９１，４７，８７）。

【００２４】

従って、したがって、レセプターチロシンキナーゼのインヒビターは、哺乳動物の癌細胞の成長の選択的インヒビターとして、価値がある（Ｙａｉｓｈら、Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９８８，２４２，９３３）。この見方を裏付けるものは、ＥＧＦレセプターチロシンキナーゼであるエルブスタチンが、胸腺欠損ヌードマウスにおいて、ＥＧＦレセプターチロシンキナーゼを発現する移植されたヒト乳癌の成長を特異的に減らすが、ＥＧＦレセプターチロシンキナーゼを発現しない他の癌の成長には効果がないとの証明により、提供される（Ｔｏｉら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，１９９０，２６，７２２）。スチレンの種々の誘導体もまた、チロシンキナーゼ阻害特性を有し（ヨーロッパ特許出願第０　２１１　３６３号、第０　３０４　４９３号および第０　３２２　７３８号）、そして抗癌剤として使用され得る。ＥＧＦレセプターチロシンキナーゼインヒビターであるこのような２種のスチレン誘導体のインビボ阻害効果は、ヌードマウスに接種されたヒト扁平上皮癌の成長に対して、立証されている（Ｙｏｎｅｄａら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９１，５１，４４３０）。種々の公知のチロシンキナーゼインヒビターは、Ｔ．Ｒ．Ｂｕｒｋｅ　Ｊｒ．による最近の概説（Ｄｒｕｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｕｔｕｒｅ，１９９２，１７，１１９）に開示されている。

【００２５】

キナーゼインヒビターは、貴重な薬理学的特性を有し、例えば、抗癌剤として、また、アテローム性動脈硬化症に対する薬剤として、使用できる。タンパク質のリン酸化は、長い間、細胞の分化および増殖における重要な段階として、知られている。リン酸化は、セリン／スレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼ分類されるプロテインキナーゼにより、触媒される。これらのセリン／スレオニンキナーゼには、プロテインキナーゼＣが挙げられ、そしてチロシンキナーゼには、ＰＤＧＦ（血小板由来成長因子）レセプターチロシンキナーゼおよびＢｃｒ－Ａｂｌキナーゼが挙げられる。

【００２６】

慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）は、フィラデルフィア染色体（これは、ＣＭＬに罹った患者の９５％および急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）に罹った患者の２０％で検出されている）として知られている特異的染色体転座に関連した血液学的幹細胞障害である。この転座の分子結果は、ａｂｌプロトオンコジーンｂｃｒ遺伝子への融合であり、その結果、活性化形状のＡｂｌチロシンプロテインキナーゼが産生する。このＢｃｒ－Ａｂｌタンパク質は、マウスにおいて、白血病を誘発でき、それゆえ、これらの疾患の原因として、このタンパク質が関係する。それゆえ、キナーゼインヒビターは、疾患状態に関与している細胞キナーゼ（例えば、Ｂｃｒ－Ａｂｌ）を阻害する。このＢｃｒ－Ａｂｌタンパク質のチロシンキナーゼ活性は、その変換活性に必須であるので、インヒビターは、これらの障害の有用な治療法である。

【００２７】

それに加えて、キナーゼインヒビターは、他の化学療法薬を使う癌治療における耐性（例えば、多剤耐性）の発現を防止するか、あるいは、他の化学療法薬に対する既存の耐性を除く。

【００２８】

２つのプロセス、すなわち、発生している胚における分化している内皮細胞または血管芽細胞からの血管の新規形成（脈管形成）および既存の血管からの新規毛細血管の成長（血管新生）は、動物の臓器および組織の血管系の発生に関与している。新しい血管形成（新血管形成）の過渡的段階もまた、成人の身体において、例えば、月経周期、妊娠および創傷治癒中にて、起こる。他方、多数の疾患は、調節解除された血管新生（例えば、網膜症、乾癬、血管芽腫、血管腫、および新生物病（例えば、固形腫瘍））に関連して、知ら

れている。脈管形成および血管新生の複雑なプロセスは、全範囲の分子、特に、血管原性成長因子およびそれらの内皮レセプターだけでなく、細胞接着分子に関与することが発見されている。

【００２９】

最近の発見では、血管系およびその成分の成長および分化を調節するネットワークの中心にて、胚発生中および正常な成長中の両方にて、広範な数の生理学的異常および疾患では、その細胞レセプターと共に、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）として知られている血管新生因子が存在することが明らかとなっている（Ｂｒｅｉｅｒ，Ｇ．ら、Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ６，４５４－６（１９９６）およびその中で引用された参考文献を参照のこと）。

【００３０】

ＶＥＧＦは、二量体のジスルフィド連結４６－ｋＤａ糖タンパク質であり、そして血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）に関連している。それは、正常な細胞系および腫瘍細胞系により産生され、内皮細胞特異的分裂促進因子であり、インビボ試験系（例えば、ウサギ角膜）において血管新生作用を示し、内皮細胞および単球に対して走化性であり、そして内皮細胞において、プラスミノーゲン活性化因子を誘発し、これは、次いで、毛細管の形成中にて、細胞外マトリックスのタンパク質分解に関与する。ＶＥＧＦの多数のアイソフォームは、類似の生物活性を示すが、それらを分泌する細胞の種類およびそれらのヘパリン結合能が異なる。それに加えて、ＶＥＧＦファミリーの他のメンバー（例えば、胎盤成長因子（ＰＬＧＦ）およびＶＥＧＦ－Ｃ）が存在している。

【００３１】

ＶＥＧＦレセプターは、膜貫通レセプターチロシンキナーゼである。それらは、７個の免疫グロブリン様ドメインと細胞内チロシンキナーゼドメインとを備えた細胞外ドメインにより、特徴付けられる。様々な種類のＶＥＧＦレセプター（例えば、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２およびＶＥＧＦＲ－３）が知られている。

【００３２】

多数のヒト腫瘍（特に、神経膠腫および癌腫）は、高いレベルのＶＥＧＦおよびそのレセプターを発現する。これにより、腫瘍細胞により遊離されたＶＥＧＦが毛細血管の成長およびパラクリン様式での腫瘍内皮の増殖を刺激し、それゆえ、改善された血液供給によって、腫瘍の成長を加速する。

【００３３】

ＶＥＧＦ発現の増加は、神経膠腫に罹った患者における脳浮腫の出現を説明できる。インビボでの腫瘍血管新生因子としてのＶＥＧＦの役割の直接的な証拠は、ＶＥＧＦ発現またはＶＥＧＦ活性が阻止された研究において、得られた。このことは、ＶＥＧＦ活性を阻害する抗体、シグナル伝達を抑制したドミナントネガティブＶＥＧＦＲ－２変異体、またはアンチセンス－ＶＥＧＦＲＮＡ技術の使用と共に、達成された。全てのアプローチは、抑制された腫瘍血管新生の結果として、神経膠腫細胞系または他の腫瘍細胞系の成長の低下を引き起こした。

【００３４】

それに加えて、低酸素、多数の成長因子およびサイトカイン（例えば、上皮細胞成長因子、形質転換成長因子ａ、形質転換成長因子Ａ、インターロイキン１、およびインターロイキン６）は、細胞実験において、ＶＥＧＦの発現を誘発する。血管新生は、約１～２ｍｍの最大直径を超えて成長する腫瘍細胞の必要条件と見なされる；この限界まで、酸素および栄養分は、拡散により、この腫瘍細胞に供給され得る。それゆえ、いずれの腫瘍も、その起源およびその原因とは関係なく、一定の大きさに達した後、その成長のために血管新生に依存していると考えられる。

【００３５】

以下の３つの主要な機構は、腫瘍に対する血管新生インヒビターの活性において、重要な役割を果たす：１）アポトーシスと増殖との間で達成されるバランスが原因で、正味の腫瘍成長が存在しない結果、血管（特に、毛細管）の無血管静止腫瘍（ａｖａｓｃｕｌａ

ｒ　ｒｅｓｔｉｎｇ　ｔｕｍｏｒｓ）への成長の阻止；２）腫瘍からおよび腫瘍への血流の不在が原因で、腫瘍細胞の移動の防止；および３）内皮細胞増殖の阻止（それにより、血管を正常に並べる内皮細胞により周囲の細胞に加えられるパラクリン成長刺激効果を回避する）。

【００３６】

サイクリン依存性キナーゼのインヒビター（例えば、Ａｌｖｏｃｉｄｉｂ（米国特許第４，９００，７２７号；これはまた、フラボピリドールとして知られている）は、種々の癌（消化管の癌および大腸癌、白血病および骨髄腫を含めて）に有用である可能性がある治療薬として、同定されている（例えば、Ｉｎｔｌ．Ｊ．Ｏｎｃｏｌ．，１９９６，９，１１４３を参照のこと）。

【００３７】

チロシンキナーゼのインヒビター（Ｂｃｒ－Ａｂｌ（例えば、Ｇｌｅｅｖｅｃ）を含めて）は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）の治療、および潜在的に、これらのキナーゼを発現する他の癌（急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）およびある種の固形腫瘍を含めて）の治療に有用である。Ｇｌｅｅｖｅｃは、手術不能および／または転移性悪性消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴｓ）の治療に認可された。

【００３８】

Ｆｌｔ３チロシンキナーゼのインヒビター（例えば、ＣＥＰ－７０１（米国特許第４，９２３，９８６号）およびＭｉｄｏｓｔａｕｒｉｎ（米国特許第５，０９３，３３０号）は、種々の癌の治療に有用である可能性がある（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，１９９９，５９，１０）。

【００３９】

ＭＡＰ　Ｅｒｋキナーゼのインヒビター（例えば、ＰＤ－１８４３５２）（米国特許第６，２５１，９４３号）は、種々の腫瘍学的障害（大腸癌、乳癌、膵臓癌および非小細胞肺癌を含めて）に有用である可能性がある治療薬として、同定されている（例えば、Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，２００３，２２，ａｂｓｔｒａｃｔ　８１６を参照のこと）。

【００４０】

他のキナーゼインヒビター（例えば、ドラマピモド（ｄｏｒａｍａｐｉｍｏｄ）（米国特許第６，３１９，９２１号））は、炎症性疾患（例えば、関節リウマチ、乾癬およびクローン病）の治療に有用である可能性がある治療薬として、同定されている。

【００４１】

他のキナーゼインヒビター（例えば，ＢＡＹ－４３－９００６）（米国公開第２００２／０１６５３９４号）は、種々の癌（消化管の癌および大腸癌、白血病および癌腫を含めて）の治療に有用である可能性がある治療薬として、同定されている（Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓｉｇｎ，２００２，８，２２６９）。

【００４２】

サイトカインレセプターは、免疫細胞の発生および恒常性に重要である。これらのレセプターには、全て、シグナル伝達のための細胞質チロシンキナーゼＪＡＫ３が必要である（Ｃｈａｎｇｅｌｉａｎ，Ｐ．Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００３，３０２，８７５）。ＣＰ－６９０，５５０（ＷＯ　０２，０９６，９０９）は、移植片拒絶および乾癬の潜在的な治療のために、経口的に利用可能なＪａｎｕｓキナーゼ（ＪＡＫ）－３インヒビターである。

【００４３】

それゆえ、改善された薬理特性（例えば、改善されたキナーゼ阻害活性および／または薬理特性（改善された経口生物学的利用能を含めて）を有する薬剤）、より大きな作用強度およびインビボでの長くされた効果的な半減期を有するを備えたキナーゼインヒビターである治療薬に対する必要性が存在する。このようなインヒビターは、例えば、抗癌剤として、治療可能性を有する。本明細書中で提供されたキナーゼ阻害化合物は、例えば、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣｓ）、腺癌、肺の扁平上皮癌、食道癌、消化器癌、大腸癌

、直腸癌、胃癌、前立腺癌、白血病、卵巣癌、気管支癌、膵癌、甲状腺癌、子宮癌、脳腫瘍、肺の扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、頭頸部癌、婦人科の癌および甲状腺癌を治療するために、他の化学療法薬を使う癌治療における耐性（例えば、多剤耐性）の発現を防止するために、あるいは、他の化学療法薬、網膜症、血管芽腫、血管腫および新生物病、神経膠腫に対する耐性を除くために、腫瘍血管新生、骨髄腫、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、手術不能および／または転移性悪性消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴｓ）を阻止するために、炎症性疾患（例えば、関節リウマチ、クローン病）の治療、細胞増殖疾患の治療、ならびに移植片拒絶および乾癬の治療；およびこのような治療のための医薬を調製するために使用され得る。

【００４４】

（定義）

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

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

【００４５】

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

【００４６】

「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、１）炭素に単結合しており、２）ヘテロ原子に二重結合しており、３）ヘテロ原子に単結合しており、そして４）他のヘテロ原子に単結合しており、ここで、各ヘテロ原子は、同一または異なり得る）を含有する分子内の官能基または部分を含む。「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語はまた、上記リンと同じ酸化状態のリンを含有する官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。例えば、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン酸、リン酸モノエステル、リン酸ジエステル、ホスホンアミデートおよびホスホンチオエート官能基を含む。本発明の特定の１実施態様では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、１）炭素に単結合しており、２）酸素に二重結合しており、３）酸素に単結合しており、そして４）他の酸素に単結合している）を含有する分子内の官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。本発明の他の特定の１実施態様では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、１）炭素に単結合しており、２）酸素に二重結合しており、３）酸素または窒素に単結合しており、そして４）他の酸素または窒素に単結合している）を含有する分子内の官能基または部分だけでなく、その化合物がこのような特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。

【００４７】

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

【００４８】

「プロドラッグ部分」とは、代謝中、全身的、細胞内部において、加水分解、酵素開裂またはある種の他のプロセスにより、活性阻害剤化合物から分離する不安定な官能基を意味する。（Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈａｎｓ，「Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」 ｉｎ Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄ

esign and Development（１９９１），Ｐ．Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｄｓ．Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ｐｐ．１１３－１９１）。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物で酵素活性化機構を可能にする酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼおよびホスファーゼが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、薬剤の送達、バイオアベイラビリティーおよび効能を最適にするために、溶解度、吸収および親油性を高めるように働くことができる。プロドラッグ部分は、活性代謝物または薬剤それ自体を含み得る。

【００４９】

代表的なプロドラッグ部分には、加水分解感受性または不安定なアシルオキシメチルエステル－$CH_2OC(=O)R$およびアシルオキシメチルカーボネート－$CH_2OC(=O)OR$が挙げられ、ここで、Ｒは、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6置換アルキル、C_6～C_{20}アリールまたはC_6～C_{20}置換アリールである。このアシルオキシアルキルエステルは、最初は、カルボン酸用のプロドラッグ計画として使用され、次いで、Ｆａｒｑｕｈａｒら（１９８３）Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．７２：３２４；また、米国特許第４８１６５７０号、第４９６８７８８号、第５６６３１５９号および第５７９２７５６号により、ホスフェートおよびホスホネートに適用された。引き続いて、このアシルオキシアルキルエステルは、細胞膜にわたってホスホン酸を送達して経口バイオアベイラビリティーを高める使用された。このアシルオキシアルキルエステルに近い変種であるアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル（カーボネート）もまた、本発明の配合の化合物において、プロドラッグ部分として、経口バイオアベイラビリティーを高め得る。代表的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、（ＰＯＭ）-$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$である。代表的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート（ＰＯＣ）-$CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$である。

【００５０】

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

【００５１】

リン基のアリールエステル（特に、フェニルエステル）は、経口バイオアベイラビリティーを高めることが報告されている（ＤｅＬａｍｂｅｒｔら（１９９４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７：４９８）。そのホスフェートに対してオルトにカルボン酸エステルを含有するフェニルエステルもまた、記述されている（Ｋｈａｍｎｅｉ ａｎｄ Ｔｏｒｒｅｎｃｅ，（１９９６）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３９：４１０９－４１１５）。ベンジルエステルは、その親ホスホン酸を生じることが報告されている。ある場合には、そのオルト位置またはパラ位置にある置換基は、加水分解を促進し得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジル類似物は、酵素（例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど）の作用により、このフェノール性化合物を生じる得、これは、順に、ベンジルＣ－Ｏ結合で開裂を受けて、リン酸およびキノンメチド中間体を生じる。この種のプロドラッグの例は、Ｍｉｔｃｈｅｌｌら（１９９２）Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓ．ＩＩ３４５；Ｇｌａｚｉｅｒ ＷＯ ９１／１９７２１により記述されている。さらに他のベンジルプロドラッグが記述されており、これらは、そのベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含有する（Ｇｌａｚｉｅｒ ＷＯ ９１／１９７２１）。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬剤の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含有し、ここで、そのチオール基は、アシル基でエステル化されるか、または他のチオール基と組み合わされて、ジスルフィドを形成する。このジスルフィドの脱エステル化または還元により、遊離のチオ中

間体が生じ、これは、引き続いて、リン酸およびエピスルフィドに分解する（Ｐｕｅｃｈら（１９９３）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓ．，２２：１５５－１７４；Ｂｅｎｚａｒｉａら（１９９６）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３９：２５ ４９５８）。環状ホスホネートエステルもまた、リン含有化合物のプロドラッグとして、記述されている（Ｅｒｉｏｎら、米国特許第６，３１２，６６２号）。

【００５２】

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

【００５３】

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

【００５４】

本発明の化合物のいずれかの言及は、それらの生理学的に受容可能な塩の言及を含む。本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩には、適切な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよびＮＸ$_4$$^+$（ここで、Ｘは、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである））から誘導した塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩には、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびｐ－トルエンスルホン酸）；および無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。水酸基を有する化合物の生理学的に受容可能な塩には、適切なカチオン（例えば、Ｎａ$^+$およびＮＸ$^{4+}$（ここで、Ｘは、別個に、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基から選択される））と組み合わせた該化合物のアニオンが挙げられる。

【００５５】

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

【００５６】

本明細書中で使用する「下部構造」との用語は、任意の水素原子または置換可能基がホスホネート基を含む基の置換のための開放原子価を与えるように除去されたか除去できる

残基を意味し、例えば、この下部構造は、足場であり、そこに、置換基－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{1}）$_{2}$が結合される。これらの下部構造は、結合された追加基を有し得る。少なくとも１個のホスホネート基と下部構造とを含むキナーゼ阻害化合物について、この化合物は、その化合物の全体的な構造の少なくとも一部として、この下部構造を含むことが理解される。

【００５７】

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

【００５８】

「アルケニル」は、少なくとも１個の不飽和部位（すなわち、炭素－炭素、ｓｐ^{2}二重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{18}$炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：エチレンまたはビニル（－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$）、アリル（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$）、シクロペンテニル（－Ｃ$_{5}$Ｈ$_{7}$）および５－ヘキセニル（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$）。

【００５９】

「アルキニル」は、少なくとも１個の不飽和部位（すなわち、炭素－炭素、ｓｐ三重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{18}$炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレニック（－Ｃ≡ＣＨ）およびプロパルギル（－ＣＨ$_{2}$Ｃ≡ＣＨ）。

【００６０】

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

【００６１】

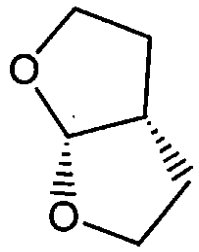
「アルケニレン」とは、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルケンの同じまたは２個の異なる炭素原子から２個の水素原子を除去することにより誘導された２個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルケニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：１，２－エチレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）。

【００６２】
「アルキニレン」とは、C_2～C_{18}炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルキンの同じまたは２個の異なる炭素原子から２個の水素原子を除去することにより誘導された２個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレン（－C≡C－）、プロパルギル（－CH_2C≡C－）および４－ペンチニル（－$CH_2CH_2CH_2$C≡CH－）。
【００６３】
「アリール」とは、親芳香環系の単一炭素原子から１個の水素原子を除去することにより誘導された６個～２０個の炭素原子の一価炭化水素ラジカルを意味する。典型的なアリール基には、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６４】
「アリールアルキル」とは、炭素原子（典型的には、末端炭素原子またはsp^3炭素原子）に結合した水素原子の１個をアリールラジカルで置き換えた非環式アルキルラジカルを意味する。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、６個～２０個の炭素原子を含有し、例えば、そのアルキル部分（例えば、アリールアルキル基のアルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基）は、１個～６個の炭素原子を有し、そしてアリール部分は、５個～１４個の炭素原子を有する。
【００６５】
「置換アルキル」、「置換アリール」および「置換アリールアルキル」とは、それぞれ、１個またはそれ以上の水素原子をそれぞれ別個に非水素置換基で置き換えたアルキル、アリールおよびアリールアルキルを意味する。典型的な置換基には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：－X、－R、－O－、－OR、－SR、－S^-、－NR_2、－NR_3、＝NR、－CX_3、－CN、－OCN、－SCN、－N＝C＝O、－NCS、－NO、－NO_2、＝N_2、－N_3、NC（＝O）R、－C（＝O）R、－C（＝O）NRR－S（＝O）$_2O^-$、－S（＝O）$_2$OH、－S（＝O）$_2$R、－OS（＝O）$_2$OR、－S（＝O）$_2$NR、－S（＝O）R、－OP（＝O）O_2RR、－P（＝O）O_2RR－P（＝O）（O^-）$_2$、－P（＝O）（OH）$_2$、－C（＝O）R、－C（＝O）X、－C（S）R、－C（O）OR、－C（O）O－、－C（S）OR、－C（O）SR、－C（S）SR、－C（O）NRR、－C（S）NRR、－C（NR）NRRであって、ここで、各Xは、別個に、ハロゲン：F、Cl、BrまたはIである；そして各Rは、別個に、－H、アルキル、アリール、複素環、またはプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基もまた、同様に、置換され得る。
【００６６】
本明細書中で使用する「複素環」には、限定ではなく例として、以下の文献で記述された複素環が挙げられる：Paquette, Leo A.；「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」（W. A. Benjamin、New York、１９６８）、特に、１、３、４、６、７および９章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」（John Wiley & Sons, New York, 1950 to present）、特に、１３、１４、１６、１９および２８巻；およびJ. Am. Chem. Soc.（１９６０）８２：５５６６。本発明の特定の１実施態様では、「複素環」は、本明細書中で定義した炭素環を含み、ここで、１個またはそれ以上（例えば、１個、２個、３個または４個）の炭素原子は、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置き換えられている。
【００６７】
複素環の例には、限定ではなく例として、以下が挙げられる：ピリジル、ジヒドロキシ

ピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、イオウ酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、２－ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、チエニル、チアンスレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、２Ｈ－ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、１Ｈ－インダゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、４ａＨ－カルバゾリル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニル、イサチノイルおよびビス－テトラヒドロフラニル：

【００６８】

【化５５】



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

【００６９】

限定ではなく例として、窒素が結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾールの１位置、イソインドールまたはイソインドリンの２位置、モルホリンの４位置、カルバゾールまたはβ－カルボリンの９位置で結合されている。さらに典型的には、窒素が結合した複素環には、１－アジリジル、１－アゼテジル、１－ピロリル、１－イミダゾリル、１－ピラゾ

リルおよび１－ピペリジニルが挙げられる。

【００７０】

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

【００７１】

「リンカー」または「リンク」とは、共有結合または原子鎖または基（これは、ホスホネート基または薬剤に共有結合する）を含む化学部分を意味する。リンカーには、置換基A^1およびA^3の部分が挙げられ、これには、例えば、以下の繰り返し単位部分が挙げられる：アルキルオキシ（例えば、ポリエチレンオキシ、ＰＥＧ、ポリメチレンオキシ）およびアルキルアミノ（例えば、ポリエチレンアミノ、Ｊｅｆｆａｍｉｎｅ（登録商標））；および二酸エステルおよびアミド（スクシネート、スクシンアミド、ジグリコレート、マロネートおよびカプロアミドを含めて）。

【００７２】

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

【００７３】

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

【００７４】

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

【００７５】

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

【００７６】

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

【００７７】

本明細書中で使用する立体化学的な定義および規定は、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；およびＥｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（１９９４）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに従う。多くの有機化合物は、光学活性形状で存在しており、すなわち、それらは、平面偏光面を回転させる性能を有する。光学活性化合

物を記述する際に、接頭辞ＤおよびＬまたはＲおよびＳは、そのキラル中心の周りにある分子の絶対立体配置を示すのに使用される。接頭辞ｄおよびｌ、または（＋）および（－）は、その化合物による平面偏光の回転の徴候を指定するのに使用され、（－）またはｌは、この化合物が左旋性であることを意味する。（＋）またはｄの接頭辞を付けた化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像体であること以外は、同じである。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体とも呼ばれ、このような異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ばれ、これは、化学反応またはプロセスにおいて、立体選択性または立体特異性がない場合に生じる得る。鏡像異性体の５０：５０の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれる。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」との用語は、２種の鏡像異性体種の等モル混合物を意味し、これは、光学活性を欠いている。

【００７８】

（保護基）

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

【００７９】

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

【００８０】

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

【００８１】

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

が挙げられる。

【００８２】

（エーテルおよびエステル保護基）

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

【００８３】

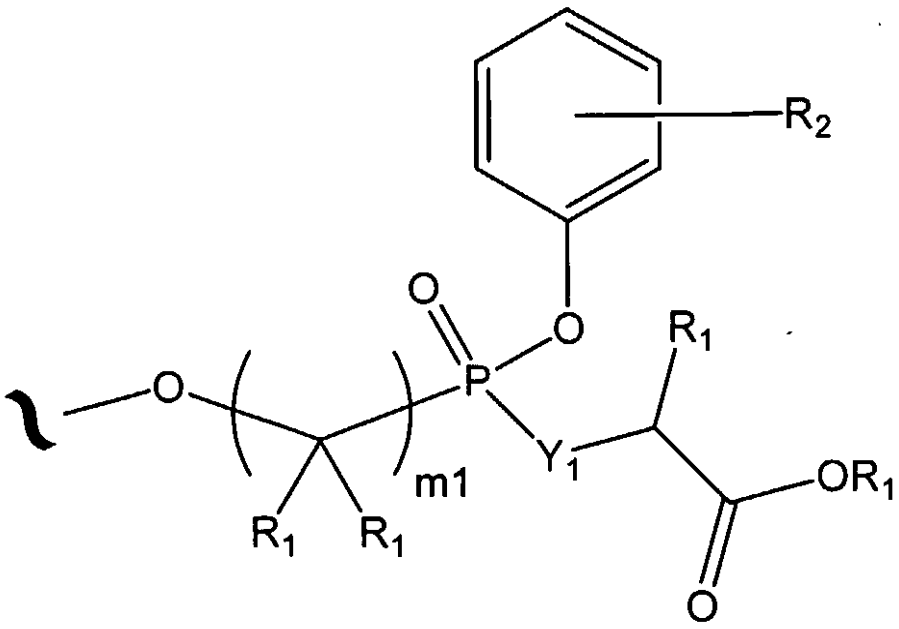
本発明の化合物のホスホネート部分は、プロドラッグ部分であり得るかあり得ず、すなわち、それらは、加水分解開裂または酵素開裂または変性を受け得るか受け得ない。特定のホスホネート部分は、殆どまたはほぼ全ての代謝条件下にて、安定である。例えば、ホスホン酸ジアルキル（ここでも、そのアルキル基は、２個またはそれ以上の炭素である）は、加水分解の速度が遅いために、インビボで、適切な安定性を有し得る。

【００８４】

ホスホネートプロドラッグ部分に関連して、ホスホン酸について、多数の構造的な多様なプロドラッグが記述されており（Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｒｏｓｓ ｉｎ Ｐｒｏｇｒｅｓｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３４：１１２－１４７（１９９７））、これらは、本発明の範囲内に含まれる。代表的なホスホネートエステル形成基は、以下の式を有する下部構造A_3におけるフェニル炭素環である：

【００８５】

【化５６】



ここで、R_1は、ＨまたはC_1～C_{12}アルキルであり得る；ｍ１は、１、２、３、４、５、６、７または８であり、そして該フェニル炭素環は、０個～３個のR_2基で置換されている。また、Y_1がＯである実施態様では、乳酸エステルが形成され、Y_1がＮ（R_2）、Ｎ（OR_2）またはＮ（Ｎ（R_2）$_2$である場合、ホスホンアミデートエステルが得られる。

【００８６】

そのエステル形成の役割では、保護基は、典型的には、任意の酸性基（例えば、限定ではなく例として、－CO_2Ｈまたは－Ｃ（Ｓ）ＯＨ基）に結合され、それにより、－CO_2R^xが得られ、ここで、R^xには、例えば、ＷＯ９５／０７９２０で列挙したエステル基が挙げられる。

【００８７】

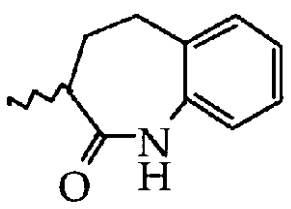
保護基の例には、以下が挙げられる：

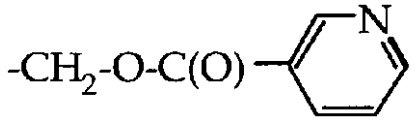
C_3～C_{12}複素環（上記）またはアリール。これらの芳香族基は、必要に応じて、多環式または単環式である。例には、フェニル、スピリル、２－および３－ピロリル、２－および３－チエニル、２－および４－イミダゾリル、２－、４－および５－オキサゾリル、３－および４－イソキサゾリル、２－、４－および５－チアゾリル、３－、４－および５－イソチアゾリル、３－および４－ピラゾリル、１－、２－、３－および４－ピリジニル、および１－、２－、４－および５－ピリミジニルが挙げられる；

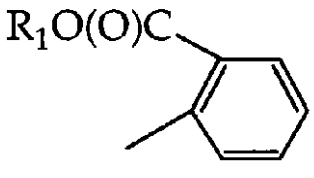
以下で置換されたC_3～C_{12}複素環またはアリール：ハロ、R^1、R^1－O－C_1～C_{12}アルキレン、C_1～C_{12}アルコキシ、ＣＮ、NO_2、ＯＨ、カルボキシ、カルボキシエステル、チオール、チオエステル、C_1～C_{12}ハロアルキル（１個～６個のハロゲン原子）、C_2～C_{12}アルケニルまたはC_2～C_{12}アルキニル。このような基には、２－、３－および４－アルコキシフェニル（C_1～C_{12}アルキル）、２－、３－および４－メトキシフェニル、２－、３－および４－エトキシフェニル、２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－および３，５－ジエトキシフェニル、２－および３－カルボエトキシ－４－ヒドロキシフェニル、２－および３－エトキシ－４－ヒドロキシフェニル、２－および３－エトキシ－５－ヒドロキシフェニル、２－および３－エトキシ－６－ヒドロキシフェニル、２－、３－および４－Ｏ－アセチルフェニル、２－、３－および４－ジメチルアミノフェニル、２－、３－および４－メチルメルカプトフェニル、２－、３－および４－ハロフェニル（２－、３－および４－フルオロフェニル、および２－、３－および４－クロロフェニルを含めて）、２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－および３，５－ジメチルフェニル、２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－および３，５－ビスカルボキシエチルフェニル、２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－および３，５－ジメトキシフェニル、２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－および３，５－ジハロフェニル（２，４－ジフルオロフェニルおよび３，５－ジフルオロフェニルを含めて）、２－、３－および４－ハロアルキルフェニル（１個～５個のハロゲン原子、C_1～C_{12}アルキル（４－トリフルオロメチルフェニルを含めて））、２－、３－および４－シアノフェニル、２－、３－および４－ニトロフェニル、２－、３－および４－ハロアルキルベンジル（１個～５個ハロゲン原子、C_1～C_{12}アルキル（４－トリフルオロメチルベンジル、および２－、３－および４－トリクロロメチルフェニル、および２－、３－および４－トリクロロメチルフェニルを含めて））、４－Ｎ－メチルピペリジニル、３－Ｎ－メチルピペリジニル、１－エチルピペラジニル、ベンジル、アルキルサリチルフェニル（C_1～C_4アルキル、２－、３－および４－エチルサリチルフェニルを含めて）、２－、３－および４－アセチルフェニル、１，８－ジヒドロキシナフチル（－$C_{10}H_6$－ＯＨ）およびアリールオキシエチル［C_6～C_9アリール（フェノキシエチルを含めて）］、２，２’－シヒドロキシビフェニル、２－、３－および４－Ｎ、Ｎ－ジアルキルアミノフェノール、－$C_6H_4CH_2$－Ｎ（CH_3）$_2$、トリメトキシベンジル、トリエトキシベンジル、２－アルキルピリジニル（$C_{1\sim4}$アルキル）；

【００８８】

【化５７】



；


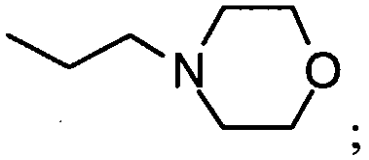
；


；２－カルボキシフェニルのC_4～C_8エステル；および置換C_1～C_4アルキレン－C_3～C_6アリール（ベンジル、－CH_2－ピロリル、－CH_2－チエニル、－CH_2－イ

ミダゾリル、－ＣＨ$_2$－オキサゾリル、－ＣＨ$_2$－イソキサゾリル、－ＣＨ$_2$－チアゾリル、－ＣＨ$_2$－イソチアゾリル、－ＣＨ$_2$－ピラゾリル、－ＣＨ$_2$－ピリジニルおよび－ＣＨ$_2$－ピリミジニルを含めて）であって、これは、そのアリール部分において、３個～５個のハロゲン原子または１個～２個の以下から選択される原子または基で置換されている：ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$アルコキシ（メトキシおよびエトキシを含めて）、シアノ、ニトロ、ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$ハロアルキル（１個～６個のハロゲン原子）；－ＣＨ$_2$ＣＣｌ$_3$を含めて）、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル（メチルおよびエチルを含めて）、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$アルケニルまたはＣ$_2$～Ｃ$_{12}$アルキニル；アルコキシエチル［Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$（メトキシエチル）を含めて）］；置換アルキルであって、これは、アリールについて上で示した基のいずれか、特に、ＯＨまたは１個～３個のハロ原子で置換されている（－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_4$ＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_5$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$および－ＣＨ$_2$ＣＣｌ$_3$を含めて）；

【００８９】

【化５８】



；

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

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

トリグリセリド（例えば、α－Ｄ－β－ジグリセリド）（ここで、グリセリド脂質を構成する脂肪酸は、一般に、天然に生じる飽和または不飽和Ｃ$_{6～26}$、Ｃ$_{6～18}$またはＣ$_{6～10}$脂肪酸（例えば、リノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パルミトイル酸、リノレン酸などの脂肪酸）である）であって、これらは、そのトリグリセリドのグリセリル酸素を介して、その親化合物のアシルに結合している；

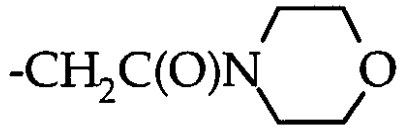
リン脂質であって、これは、リン脂質のホスフェートを介して、カルボキシル基に結合している；

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

環状カーボネート（例えば、（５－Ｒ$_d$－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル（Ｓａｋａｍｏｔｏら、Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．（１９８４）３２（６）２２４１－２２４８）であって、ここで、Ｒ$_d$は、Ｒ$_1$、Ｒ$_4$またはアリールである）；および

【００９０】

【化５９】



本発明の化合物の水酸基は、必要に応じて、ＷＯ９４／２１６０４で開示されたＩＩＩ基、ＩＶ基またはＶ基の１個で置換されているか、またはイソプロピルで置換されている。

【００９１】

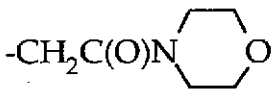
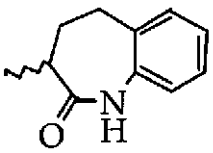
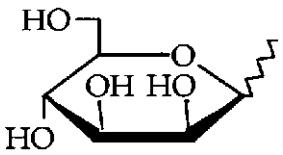
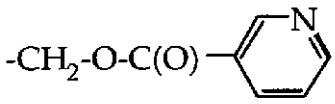
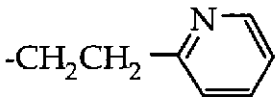
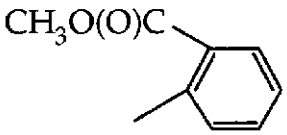
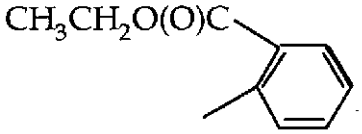
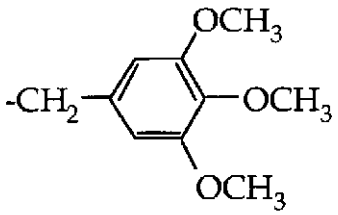
表Ａは、保護基エステル部分（これは、例えば、酸素を介して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－）$_2$基に結合できる）の例を列挙している。いくつかのアミデートもまた示され、これらは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｐ（Ｏ）$_2$に直接結合される。構造１～５、８～１０および１６、１７、１９～２２のエステルは、ＤＭＦ（または他の溶媒（例えば、アセトニトリルまたはＮ－メチルピロリドン））中にて、遊離水酸基を有する本明細書中の化合物を、対応するハロゲン化物（塩化物または塩化アシルなど）およびＮ，Ｎ－ジシクロヘキシル－Ｎ－モルホリンカルボキサミジン（または他の塩基（例えば、ＤＢＵ、トリエチルアミン、ＣｓＣＯ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリンなど））と反応させることにより、合成される。保護する化合物がホスホネートであるとき、構造５～７、１１、１２、２１および２３～２６のエステルは、そのアルコールまたはアルコキシド塩（または１３、１４および１５のような化合物の場合、対応するアミン）を、モノクロロホスホネートまたはジクロロホスホネート（または他の活性化ホスホネート）と反応させることにより、合成される。

【００９２】

【化６０】

表 A

1. $-CH_2-C(O)-N(R_1)_2$ *
2. $-CH_2-S(O)(R_1)$
3. $-CH_2-S(O)_2(R_1)$
4. $-CH_2-O-C(O)-CH_2-C_6H_5$
5. 3-コレステリル
6. 3-ピリジル
7. N-エチルモルホリノ
8. $-CH_2-O-C(O)-C_6H_5$
9. $-CH_2-O-C(O)-CH_2CH_3$
10. $-CH_2-O-C(O)-C(CH_3)_3$
11. $-CH_2-CCl_3$
12. $-C_6H_5$
13. $-NH-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$
14. $-N(CH_3)-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$
15. $-NHR_1$
16. $-CH_2-O-C(O)-C_{10}H_{15}$
17. $-CH_2-O-C(O)-CH(CH_3)_2$
18. $-CH_2-C\#H(OC(O)CH_2R_1)-CH_2-$
$-(OC(O)CH_2R_1)$*

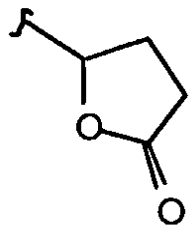
19. 
20. 
21. 
22. 
23. 
24. 
25. 
26. 

＃－キラル中心は、（Ｒ）、（Ｓ）またはラセミ化合物である。

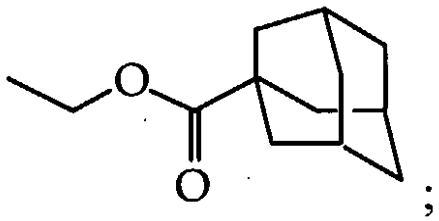
【００９３】

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

【００９４】
保護基はまた、「二重結合」形成プロ官能性（例えば、以下のもの）を含有する：－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、
【００９５】
【化６１】



－ＣＨ$_2$ＳＣＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、または構造－ＣＨ（Ｒ^{1}またはＷ^5）Ｏ（（ＣＯ）Ｒ^{37}）または－ＣＨ（Ｒ^{1}またはＷ^5）（（ＣＯ）Ｒ^{38}）のアルキル－またはアリール－アシルオキシアルキル基（これらは、その酸性基の酸素に結合している）であって、ここで、Ｒ^{37}およびＲ^{38}は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基である（米国特許第４９６８７８８を参照）。しばしば、Ｒ^{37}およびＲ^{38}は、嵩張った基（例えば、分枝アルキル、オルト－置換アリール、メタ－置換アリール、またはそれらの組合せ（１個～６個の炭素原子を有するノルマル、第二級、イソおよび第三級アルキルを含めて））である。一例には、ピバロイルメチル基がある。このような有用な保護基の例には、アルキルアシルオキシメチルエステルおよびそれらの誘導体があり、これらには、（－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$）ＯＣ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、
【００９６】
【化６２】



；

－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{10}$Ｈ$_{15}$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$）ＯＣ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）ＯＣ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_6$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{10}$Ｈ$_{15}$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$および－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_5$が挙げられる。
【００９７】
いくつかの実施態様では、この保護酸性基は、その酸性基のエステルであり、そしてヒドロキシ含有官能基の残基である。他の実施態様では、この酸官能基を保護するために、アミノ化合物が使用される。適切なヒドロキシルまたはアミノ含有官能基の残基は、ＷＯ９５／０７９２０で見られる。アミノ酸、アミノ酸エステル、ポリペプチドまたはアリールアルコールは、特に重要である。典型的なアミノ酸、ポリペプチドおよびカルボキシル－エステル化アミノ酸残基は、Ｌ１基またはＬ２基として、ＷＯ９５／０７９２０の１１～１８ページおよび関連したテキストで記述されている。ＷＯ９５／０７９２０は、ホスホン酸のアミデートを明白に教示しているが、このようなアミデートは、本明細書中で示した酸基のいずれかで形成されることが分かり、そのアミノ酸残基は、ＷＯ９５／０７９２０で示されている。
【００９８】
酸官能基を保護するのに典型的なエステルはまた、ＷＯ９５／０７９２０で記述されて

おり、再度、この’９２０公報のホスホネートと同様に、本明細書中の酸基を使って、同じエステルが形成できることが分かる。典型的なエステル基は、少なくとも、ＷＯ９５／０７９２０の８９～９３ページ（R^{31}またはR^{35}）、１０５ページの表、および２１～２３ページ（Ｒとして）で規定されている。非置換アリール、例えば、フェニルまたはアリールアルキル（例えば、ベンジル）、またはヒドロキシ－、ハロ－、アルコキシ－、カルボキシ－および／またはアルキルエステルカルボキシ－置換アリールまたはアルキルアリール（特に、フェニル、オルト－エトキシフェニルまたはC_1～C_4アルキルエステルカルボキシフェニル（サリチル酸C_1～C_{12}アルキルエステル））は、特に重要である。

【００９９】

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

【０１００】

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

【０１０１】

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

エーテル（メチル、ｔ－ブチル、アリル）；

置換メチルエーテル（メトキシメチル、メチルチオメチル、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル、（４－メトキシフェノキシ）メチル、グアイアコールメチル、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロプチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロプチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル））；

置換エチルエーテル（１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル）；

置換ベンジルエーテル（ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－および４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシ）フェニルジフェニルメチル、４，４’，４”－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４

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

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

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

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

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

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

【０１０２】

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

メチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデン）；シリル誘導体（ジ－ｔ－ブチルシリレン基、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）およびテトラ－ｔ－ブトキシジシロキサン－１，３－ジイリデン）、環状カーボネート、環状ボロネート、ボロン酸エチルおよびボロン酸フェニル。

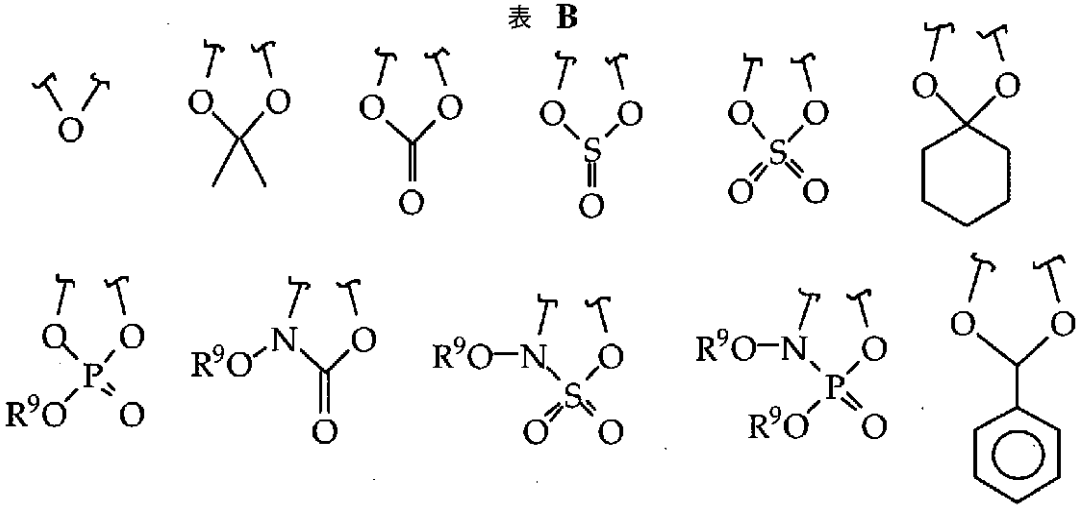
【０１０３】

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

【０１０４】

【化６３】

表 B



ここで、R^9は、C_1～C_6アルキルである。

【０１０５】

（アミノ保護基）

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

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

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

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

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

ロベンジル、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジル、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチル）；尿素型誘導体（フェノチアジニル－（１０）－カルボニル、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル）；

雑多なカーバメート：（ｔ－アミル、Ｓ－ベンジルチオカーバメート、ｐ－シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、ｐ－デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、２，２－ジメトキシカルボニルビニル、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジル、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピル、１，１－ジメチルプロピニル、ジ（２－ピリジル）メチル、２－フラニルメチル、２－ヨードエチル、ヨードボルニル、イソブチル、イソニコチニル、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジル、１－メチルシクロブチル、１－メチルシクロヘキシル、１－メチル－１－シクロプロピルメチル、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチル、１－メチル－１－フェニルエチル、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチル、フェニル、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジル、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニル、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル）；

アミド：（Ｎ－ホルミル、Ｎ－アセチル、Ｎ－クロロアセチル、Ｎ－トリクロロアセチル、Ｎ－トリフルオロアセチル、Ｎ－フェニルアセチル、Ｎ－３－フェニルプロピオニル、Ｎ－ピコリニル、Ｎ－３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル、Ｎ－ベンゾイル、Ｎ－ｐ－フェニルベンゾイル）；

開裂を助けるアミド：（Ｎ－ｏ－ニトロフェニルアセチル、Ｎ－ｏ－ニトロフェノキシアセチル、Ｎ－アセトアセチル、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセチル、Ｎ－３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロピオニル、Ｎ－３－（ｏ－ニトロフェニル）プロピオニル、Ｎ－２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロピオニル、Ｎ－２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロピオニル、Ｎ－４－クロロブチリル、Ｎ－３－メチル－３－ニトロブチリル、Ｎ－ｏ－ニトロシンナモイル、Ｎ－アセチルメチオニン、Ｎ－ｏ－ニトロベンゾイル、Ｎ－ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンゾイル、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン）；

環状イミド誘導体：（Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシノイル、Ｎ－２，３－ジフェニルマレオイル、Ｎ－２，５－ジメチルピロリル、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３－５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドニル）；

Ｎ－アルキルおよびＮ－アリールアミン：（Ｎ－メチル、Ｎ－アリル、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル、Ｎ－３－アセトキシプロピル、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジル、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチル、Ｎ－５－ジベンゾスベリル、Ｎ－トリフェニルメチル、Ｎ－（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル、Ｎ－９－フェニルフルオレニル、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレン、Ｎ－フェロセニルメチル、Ｎ－２－ピコリルアミンＮ’－オキシド）；

イミン誘導体：（Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレン、Ｎ－ベンジリデン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデン、Ｎ－ジフェニルメチレン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレン、Ｎ、（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン、Ｎ，Ｎ－イソプロピリデン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデン、Ｎ－サリチリデン、Ｎ－５－クロロサリチリデン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレン、Ｎ－シクロヘキシリデン）；

エナミン誘導体：（Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル））；

Ｎ－金属誘導体（Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロム－または－タングステン）］カルベニル、Ｎ－銅またはＮ－亜鉛キレート）；

Ｎ－Ｎ誘導体：（Ｎ－ニトロ、Ｎ－ニトロソ、Ｎ－オキシド）；

Ｎ－Ｐ誘導体：（Ｎ－ジフェニルホスフィニル、Ｎ－ジメチルチオホスフィニル、Ｎ－ジフェニルチオホスフィニル、Ｎ－ジアルキルホスホリル、Ｎ－ジベンジルホスホリル、Ｎ－ジフェニルホスホリル）；

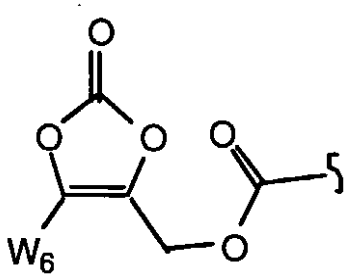
Ｎ－Ｓｉ誘導体、Ｎ－Ｓ誘導体およびＮ－スルフェニル誘導体：（Ｎ－ベンゼンスルフェニル、Ｎ－ｏ－ニトロベンゼンスルフェニル、Ｎ－２，４－ジニトロベンゼンスルフェニル、Ｎ－ペンタクロロベンゼンスルフェニル、Ｎ－２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェニル、Ｎ－トリフェニルメチルスルフェニル、Ｎ－３－ニトロピリジンスルフェニル）；およびＮ－スルホニル誘導体（Ｎ－ｐ－トルエンスルホニル、Ｎ－ベンゼンスルホニル、Ｎ－２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホニル、Ｎ－２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホニル、Ｎ－２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホニル、Ｎ－ペンタメチルベンゼンスルホニ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

【０１０６】

さらに典型的には、保護アミノ基には、カーバメート、アミジンおよびアミド、さらにより典型的には、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ^{1}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{1}または－Ｎ＝ＣＲ^{1}Ｎ（Ｒ^{1}）$_{2}$が挙げられる。アミノまたは－ＮＨ（Ｒ^{5}）用のプロドラッグとして有用な他の保護基には、以下がある：

【０１０７】

【化６４】



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

【０１０８】

（アミノ酸およびポリペプチド保護基および抱合体）

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

【０１０９】

Ｒ^{16}は、低級アルキルまたは低級アルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）であり、これは、アミノ、カルボキシル、アミド、カルボキシルエステル、ヒドロキシル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{7}$アリール、グアニジニル、イミダゾリル、インドリル、スルフヒドリル、スルホキシドおよび／またはリン酸アルキルが挙げられる。Ｒ^{16}はまた、アミノ酸α－Ｎと一緒になって、プロリン残基（Ｒ^{16}＝－ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－）を形成する。しかしながら、Ｒ^{16}は、一般に、天然に生じるアミノ酸（例えば、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨＣＨ$_{3}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ$_{6}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｓ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－ＳＨ、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$－ＣＯ－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＯ－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＯＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－ＮＨ$_{2}$および－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ＮＨ－Ｃ（

NH_2）－NH_2）の側鎖である。R^{16}には、また、１－グアニジノプロプ－３－イル、ベンジル、４－ヒドロキシベンジル、イミダゾール－４－イル、インドール－３－イル、メトキシフェニルおよびエトキシフェニルが挙げられる。

【０１１０】

保護基の他のセットには、アミノ含有化合物、特に、アミノ酸、ポリペプチド、保護基－$NHSO_2R$、NHC（O）R、－N（R）$_2$、NH_2または－NH（R）（H）の残基が挙げられ、それにより、例えば、カルボン酸は、このアミンと反応され（すなわち、カップリングされ）、C（O）NR_2のようにアミドを形成する。ホスホン酸は、このアミンと反応され、－P（O）（OR）（NR_2）のように、ホスホンアミデートを形成し得る、

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

【０１１１】

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

【０１１２】

保護基は、単一のアミノ酸残基またはポリペプチドであるとき、必要に応じて、本発明の化合物における置換基A^1またはA^3のR^3にて置換されている。これらの抱合体は、一般に、そのアミノ酸（または、例えば、ポリペプチドのＣ－末端アミノ酸）のカルボキシル基の間でアミド結合を形成することにより、生成される。同様に、抱合体は、R^3とアミノ酸またはポリペプチドのアミノ基との間で、形成される。一般に、親分子にある任意の部位の１個だけが、本明細書中で記述しているように、アミノ酸でアミド化されるが、１個より多い許容部位でアミノ酸を導入することは、本発明の範囲内である。通常、R^3のカルボキシル基は、アミノ酸でアミド化される。一般に、このアミノ酸のα－アミノまたはα－カルボキシル基またはポリペプチドの末端アミノまたはカルボキシル基は、この親官能基に結合され、すなわち、このアミノ酸側鎖のカルボキシル基またはアミノ基は、一般に、この親化合物とアミド結合を形成するのには使用されない（これらの基は、以下でさらに記述するように、これらの抱合体の合成中に保護される必要があり得るものの

）。

【０１１３】

アミノ酸またはカルボキシ含有ポリペプチドの側鎖に関して、このカルボキシル基は、必要に応じて、例えば、R^1により遮断されるか、R^5とエステル化されるか、またはアミド化されることが分かる。同様に、アミノ側鎖R^{16}は、必要に応じて、R^1で遮断されるか、またはR^5で置換される。

【０１１４】

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

【０１１５】

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

【０１１６】

その残基がR^xまたはR^yで表わされる適切なアミノ酸の例には、以下が挙げられる：

グリシン；

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

アミノ酸アミド（例えば、グルタミンおよびアスパラギン；

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

他の塩基性アミノ酸残基（例えば、ヒスチジン）；

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

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

モノ－またはジ－アルキル（典型的には、C_1～C_8分枝またはノルマル）アミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、アリルグリシン、ブチリン、ノルバリン、ノルロイシン、ヘプチリン、α－メチルセリン、α－アミノ－α－メチル－γ－ヒドロキシ吉草酸、α－アミノ－α－メチル－δ－ヒドロキシ吉草酸、α－アミノ－α－メチル－ε－ヒドロキシカプロン酸、イソバリン、α－メチルグルタミン酸、α－アミノイソ酪酸、α－

アミノジエチル酢酸、α－アミノジイソプロピル酢酸、α－アミノジ－ｎ－プロピル酢酸、α－アミノジイソブチル酢酸、α－アミノジ－ｎ－ブチル酢酸、α－アミノエチルイソプロピル酢酸、α－アミノ－ｎ－プロピル酢酸、α－アミノイソアミル酢酸、α－メチルアスパラギン酸、α－メチルグルタミン酸、１－アミノシクロプロパン－１－カルボン酸、イソロイシン、アロイソロイシン、第三級ロイシン、β－メチルトリプトファンおよびα－アミノ－β－エチル－β－フェニルプロピオン酸；

β－フェニルセリニル；

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

α－アミノ、α－、β－、γ－またはε－ヒドロキシ酸（例えば、ホモセリン、δ－ヒドロキシノルバリン、γ－ヒドロキシノルバリンおよびε－ヒドロキシノルロイシン残基）；カナビンおよびカナリン；γ－ヒドロキシオルニチン；

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

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

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

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

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

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

【０１１７】

ポリペプチドは、アミノ酸の重合体であり、ここで、１個のアミノ酸モノマーのカルボキシル基は、アミド結合により、次のアミノ酸モノマーのアミノまたはイミノ基に結合している。ポリペプチドには、ジペプチド、低級ポリペプチド（約１５００～５０００ ＭＷ）およびタンパク質が挙げられる。タンパク質は、必要に応じて、３個、５個、１０個、５０個、７５個、１００個またはそれ以上の残基を含有し、そして適当には、ヒト、動物、植物または微生物のタンパク質と実質的に配列が相同的である。それらには、酵素（例えば、過酸化水素分解酵素）だけでなく、免疫原（例えば、ＫＬＨ、または免疫応答を高めることが望まれる任意の種類の抗体またはタンパク質）が挙げられる。このポリペプチドの性質および素性は、広く変わり得る。

【０１１８】

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

【０１１９】

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

【０１２０】

本発明のポリペプチド結合体を切断するためのペプチド溶解酵素は、周知であり、特に、カルボキシペプチダーゼが挙げられる。Ｃ末端残基を除去することによりポリペプチドを消化するカルボキシペプチダーゼは、特定のＣ末端配列について多くの場合特異的である。そのような酵素および一般的なその基質要件は、周知である。例えば、ジペプチド（所定の残基対および遊離カルボキシ末端を有する）が、そのα－アミノ基を介して、本明細書中の化合物のリン原子または炭素原子に共有結合される。W_1がホスホネートである実施態様において、このペプチドが適切なペプチド溶解酵素によって切断されて、近位のアミノ酸残基のカルボキシルが残って、そのホスホノアミデート結合が自己触媒切断されると予想される。

【０１２１】

適切なジペプチヂジル基（その１文字コードにより示される）は、ＡＡ、ＡＲ、ＡＮ、ＡＤ、ＡＣ、ＡＥ、ＡＱ、ＡＧ、ＡＨ、ＡＩ、ＡＬ、ＡＫ、ＡＭ、ＡＦ、ＡＰ、ＡＳ、ＡＴ、ＡＷ、ＡＹ、ＡＶ、ＲＡ、ＲＲ、ＲＮ、ＲＤ、ＲＣ、ＲＥ、ＲＱ、ＲＧ、ＲＨ、ＲＩ、ＲＬ、ＲＫ、ＲＭ、ＲＦ、ＲＰ、ＲＳ、ＲＴ、ＲＷ、ＲＹ、ＲＶ、ＮＡ、ＮＲ、ＮＮ、ＮＤ、ＮＣ、ＮＥ、ＮＱ、ＮＧ、ＮＨ、ＮＩ、ＮＬ、ＮＫ、ＮＭ、ＮＦ、ＮＰ、ＮＳ、ＮＴ、ＮＷ、ＮＹ、ＮＶ、ＤＡ、ＤＲ、ＤＮ、ＤＤ、ＤＣ、ＤＥ、ＤＱ、ＤＧ、ＤＨ、ＤＩ、ＤＬ、ＤＫ、ＤＭ、ＤＦ、ＤＰ、ＤＳ、ＤＴ、ＤＷ、ＤＹ、ＤＶ、ＣＡ、ＣＲ、ＣＮ、ＣＤ、ＣＣ、ＣＥ、ＣＱ、ＣＧ、ＣＨ、ＣＩ、ＣＬ、ＣＫ、ＣＭ、ＣＦ、ＣＰ、ＣＳ、ＣＴ、ＣＷ、ＣＹ、ＣＶ、ＥＡ、ＥＲ、ＥＮ、ＥＤ、ＥＣ、ＥＥ、ＥＱ、ＥＧ、ＥＨ、ＥＩ、ＥＬ、ＥＫ、ＥＭ、ＥＦ、ＥＰ、ＥＳ、ＥＴ、ＥＷ、ＥＹ、ＥＶ、ＱＡ、ＱＲ、ＱＮ、ＱＤ、ＱＣ、ＱＥ、ＱＱ、ＱＧ、ＱＨ、ＱＩ、ＱＬ、ＱＫ、ＱＭ、ＱＦ、ＱＰ、ＱＳ、ＱＴ、ＱＷ、ＱＹ、ＱＶ、ＧＡ、ＧＲ、ＧＮ、ＧＤ、ＧＣ、ＧＥ、ＧＱ、ＧＧ、ＧＨ、ＧＩ、ＧＬ、ＧＫ、ＧＭ、ＧＦ、ＧＰ、ＧＳ、ＧＴ、ＧＷ、ＧＹ、ＧＶ、ＨＡ、ＨＲ、ＨＮ、ＨＤ、ＨＣ、ＨＥ、ＨＱ、ＨＧ、ＨＨ、ＨＩ、ＨＬ、ＨＫ、ＨＭ、ＨＦ、ＨＰ、ＨＳ、ＨＴ、ＨＷ、ＨＹ、ＨＶ、ＩＡ、ＩＲ、ＩＮ、ＩＤ、ＩＣ、ＩＥ、ＩＱ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩ、ＩＬ、ＩＫ、ＩＭ、ＩＦ、ＩＰ、ＩＳ、ＩＴ、ＩＷ、ＩＹ、ＩＶ、ＬＡ、ＬＲ、ＬＮ、ＬＤ、ＬＣ、ＬＥ、ＬＱ、ＬＧ、ＬＨ、ＬＩ、ＬＬ、ＬＫ、ＬＭ、ＬＦ、ＬＰ、ＬＳ、ＬＴ、ＬＷ、ＬＹ、ＬＶ、ＫＡ、ＫＲ、ＫＮ、ＫＤ、ＫＣ、ＫＥ、ＫＱ、ＫＧ、ＫＨ、ＫＩ、ＫＬ、ＫＫ、ＫＭ、ＫＦ、ＫＰ、ＫＳ、ＫＴ、ＫＷ、ＫＹ、ＫＶ、ＭＡ、ＭＲ、ＭＮ、ＭＤ、ＭＣ、ＭＥ、ＭＱ、ＭＧ、ＭＨ、ＭＩ、ＭＬ、ＭＫ、ＭＭ、ＭＦ、ＭＰ、ＭＳ、ＭＴ、ＭＷ、ＭＹ、ＭＶ、ＦＡ、ＦＲ、ＦＮ、ＦＤ、ＦＣ、ＦＥ、ＦＱ、ＦＧ、ＦＨ、ＦＩ、ＦＬ、ＦＫ、ＦＭ、ＦＦ、ＦＰ、ＦＳ、ＦＴ、ＦＷ、ＦＹ、ＦＶ、ＰＡ、ＰＲ、ＰＮ、ＰＤ、ＰＣ、ＰＥ、ＰＱ、ＰＧ、ＰＨ、ＰＩ、ＰＬ、ＰＫ、ＰＭ、ＰＦ、ＰＰ、ＰＳ、ＰＴ、ＰＷ、ＰＹ、ＰＶ、ＳＡ、ＳＲ、ＳＮ、ＳＤ、ＳＣ、ＳＥ、ＳＱ、ＳＧ、ＳＨ、ＳＩ、ＳＬ、ＳＫ、ＳＭ、ＳＦ、ＳＰ、ＳＳ、ＳＴ、ＳＷ、ＳＹ、ＳＶ、ＴＡ、ＴＲ、ＴＮ、ＴＤ、ＴＣ、ＴＥ、ＴＱ、ＴＧ、ＴＨ、ＴＩ、ＴＬ、ＴＫ、ＴＭ、ＴＦ、ＴＰ、ＴＳ、ＴＴ、ＴＷ、ＴＹ、ＴＶ、ＷＡ、ＷＲ、ＷＮ、ＷＤ、ＷＣ、ＷＥ、ＷＱ、ＷＧ、ＷＨ、ＷＩ、ＷＬ、ＷＫ、ＷＭ、ＷＦ、ＷＰ、ＷＳ、ＷＴ、ＷＷ、ＷＹ、ＷＶ、ＹＡ、ＹＲ、ＹＮ、

ＹＤ、ＹＣ、ＹＥ、ＹＱ、ＹＧ、ＹＨ、ＹＩ、ＹＬ、ＹＫ、ＹＭ、ＹＦ、ＹＰ、ＹＳ、ＹＴ、ＹＷ、ＹＹ、ＹＶ、ＶＡ、ＶＲ、ＶＮ、ＶＤ、ＶＣ、ＶＥ、ＶＱ、ＶＧ、ＶＨ、ＶＩ、ＶＬ、ＶＫ、ＶＭ、ＶＦ、ＶＰ、ＶＳ、ＶＴ、ＶＷ、ＶＹおよびＶＶがある。

【０１２２】

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

【０１２３】

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

【０１２４】

（発明の特定の実施態様）

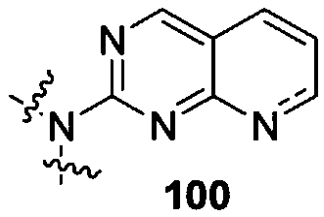
ラジカル、置換基および範囲を記述している特定の値だけでなく、本明細書中で記述した本発明の特定の実施態様は、例としてのみ提示されている；それらは、規定した他の値または規定範囲内の他の値を排除するものではない。

【０１２５】

特定の１実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネート基と式１００の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１２６】

【化６５】



100

ここで：

【０１２７】

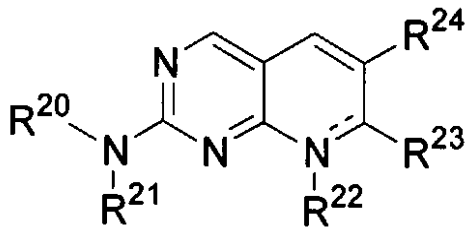
【化６６】

で表わされる結合は、単結合または二重結合である；

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネート基と次式の下部構造とを含む化合物を提供する：

【０１２８】

【化６７】



ここで：

R^{20}およびR^{21}は、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールである；

R^{22}は、存在しない、水素、アルキル、または置換アルキルである；

R^{23}は、Ｏ、または－$NR^{25}R^{26}$である；

R^{24}は、アリールまたは置換アリールである；

R^{25}は、水素またはアルキルである；

R^{26}は、水素、アルキル、または－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{27}R^{28}$である；

R^{27}およびR^{28}は、別個に、水素、アルキル、または置換アルキルである；そして

【０１２９】

【化６８】

で表わされる結合は、単結合または二重結合である；ここで、R^{22}は、

【０１３０】

【化６９】

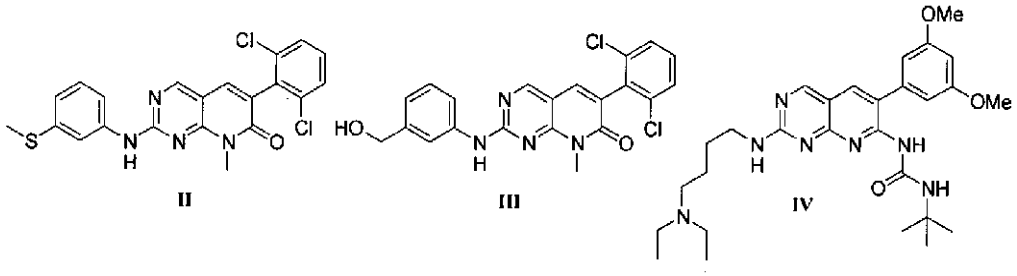
で表わされる結合が二重結合であるとき、存在しない。本発明の別の特定の実施態様では、R^{20}は、水素である；R^{21}は、置換アルキル、または置換アリールである；R^{22}は、アルキルである；R^{23}は、Ｏ、または－NHR^{26}である；R^{26}は、水素、アルキル、または－Ｃ（＝Ｏ）NHR^{27}である；R^{27}は、アルキルである；そしてR^{24}は、置換アリールである。

【０１３１】

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１３２】

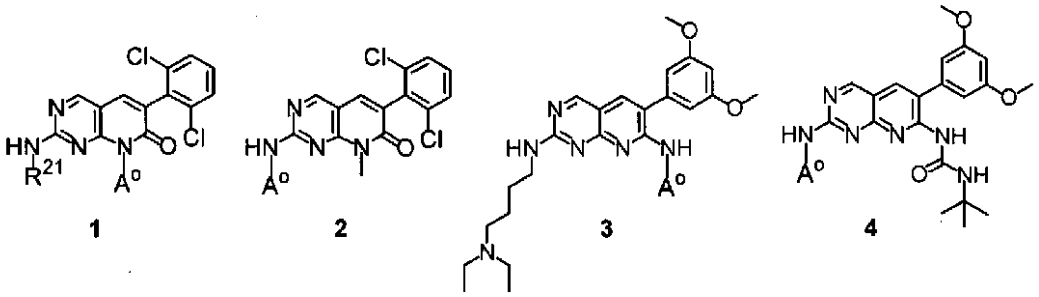
【化７０】



別の特定の実施態様では、本発明は、式１～４のいずれかの化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１３３】

【化７１】



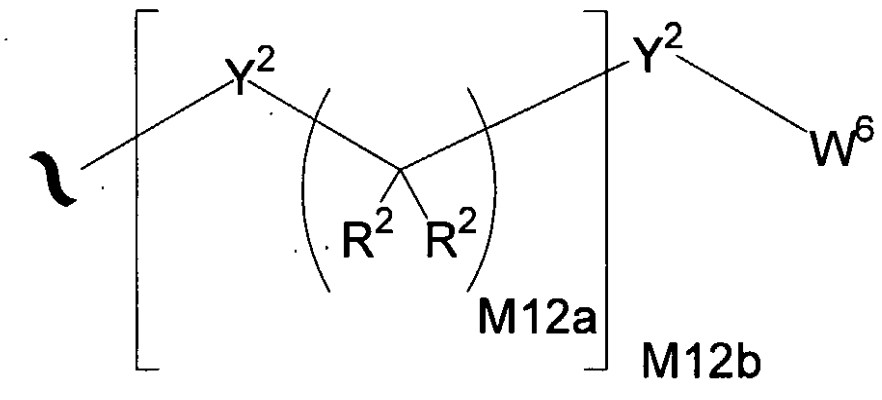
ここで：

A^0は、A^1である；

A^1は、以下である：

【０１３４】

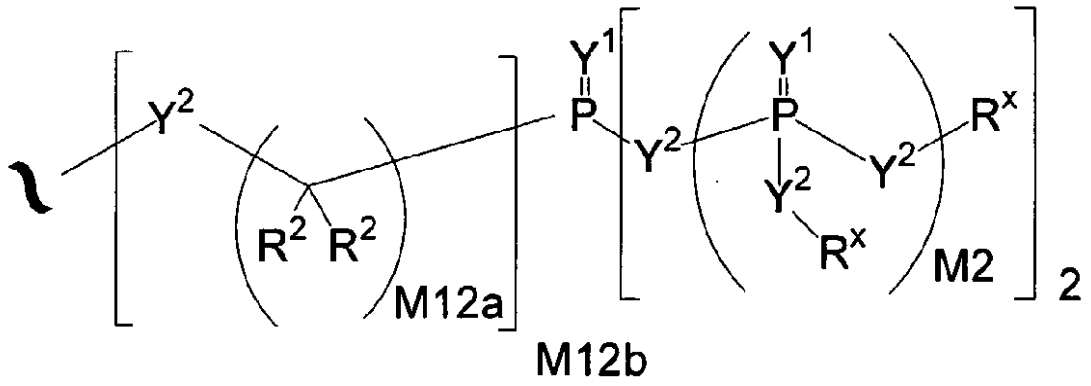
【化７２】



A^3は、以下である：

【０１３５】

【化７３】



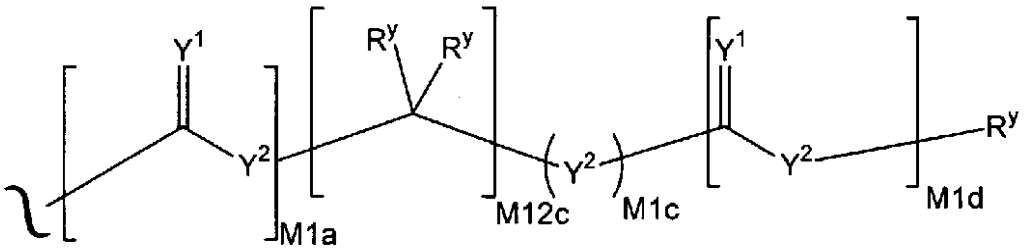
Ｙ[1]は、別個に、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、またはＮ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｙ[2]は、別個に、結合、Ｏ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、Ｎ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、または－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－である；そしてＹ[2]が２個のリン原子と結合するとき、Ｙ[2]はまた、Ｃ（Ｒ[2]）（Ｒ[2]）であり得る；

Ｒ[x]は、別個に、Ｈ、Ｒ[2]、Ｗ[3]、保護基、または次式である：

【０１３６】

【化７４】



Ｒ[y]は、別個に、Ｈ、Ｗ[3]、Ｒ[2]または保護基である；

Ｒ[2]は、別個に、Ｈ、Ｒ[3]またはＲ[4]であり、ここで、各Ｒ[4]は、別個に、０個～３個のＲ[3]基で置換されている；

Ｒ[3]は、Ｒ[3a]、Ｒ[3b]、Ｒ[3c]またはＲ[3d]であるが、但し、Ｒ[3]がヘテロ原子に結合されているとき、Ｒ[3]は、Ｒ[3c]またはＲ[3d]である；

Ｒ[3a]は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、Ｎ$_3$または－ＮＯ$_2$である；

Ｒ[3b]は、Ｙ[1]である；

Ｒ[3c]は、－Ｒ[x]、－Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]）、－ＳＲ[x]、－Ｓ（Ｏ）Ｒ[x]、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ[x]、－Ｓ（Ｏ）（ＯＲ[x]）、－Ｓ（Ｏ）$_2$（ＯＲ[x]）、－ＯＣ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－ＯＣ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]、－ＯＣ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、－ＳＣ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－ＳＣ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]、－ＳＣ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、－Ｎ（Ｒ[x]）Ｃ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－Ｎ（Ｒ[x]）Ｃ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]、または－Ｎ（Ｒ[x]）Ｃ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｒ[3d]は、－Ｃ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－Ｃ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]または－Ｃ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｒ[4]は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；

Ｒ[5]は、Ｒ[4]であり、ここで、各Ｒ[4]は、０個～３個のＲ[3]基で置換されている；

Ｗ[3]は、Ｗ[4]またはＷ[5]である；

Ｗ[4]は、Ｒ[5]、－Ｃ（Ｙ[1]）Ｒ[5]、－Ｃ（Ｙ[1]）Ｗ[5]、－ＳＯ$_2$Ｒ[5]、または－ＳＯ$_2$Ｗ[5]である；

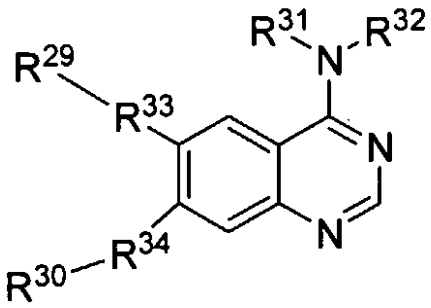
W^5は、炭素環または複素環であり、ここで、W^5は、別個に、０個～３個のR^2基で置換されている；
W^6は、W^3であり、別個に、１個、２個または３個のA^3基で置換されている；
Ｍ２は、０、１または２である；
Ｍ１２ａは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１２ｂは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびＭ１ｄは、別個に、０または１である；
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；そして
R^{21}は、置換アルキルまたは置換アリールである。

【０１３７】

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０１の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１３８】

【化７５】



101

ここで：R^{29}は、水素、アルキル、または－Ｃ（＝Ｏ）R^{36}である；
R^{30}は、水素または置換アルキルである；そして
R^{31}およびR^{32}は、別個に、水素、アルキル、または置換アリールである；あるいはR^{31}およびR^{32}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換または非置換複素環を形成するである；
R^{33}は、－Ｏ－、－ＮR^{35}－または存在しない；
R^{34}は、－Ｏ－または存在しない；
R^{35}は、水素またはアルキルである；そして
R^{36}は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。

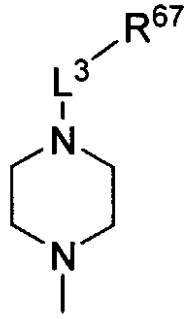
【０１３９】

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０１の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで、R^{29}は、－Ｃ（＝Ｏ）R^{36}である；R^{30}は、－ＣＨ$R^{37}$$R^{38}$または－Ｎ$R^{37}$$R^{38}$で置換されたアルキルである；$R^{31}$および$R^{32}$は、別個に、水素、または置換アリールである；あるいはR^{31}およびR^{32}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換複素環を形成し、ここで、該複素環は、水素またはアルキルで置換されている；R^{33}は、－ＮR^{35}－である；R^{34}は、－Ｏ－である；R^{35}は、水素である；R^{36}は、アルケニルである；そして各R^{37}およびR^{38}は、別個に、水素、アルキル、または置換アルキルである；あるいはＮ$R^{37}$$R^{38}$は、置換または非置換複素環を形成する。

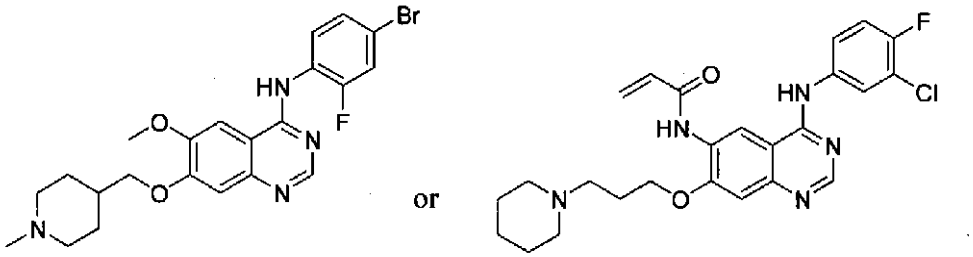
【０１４０】

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０１の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで：－Ｎ$R^{31}$$R^{32}$は、次式を有する置換ピペラジル環を形成する：

【０１４１】
【化７６】

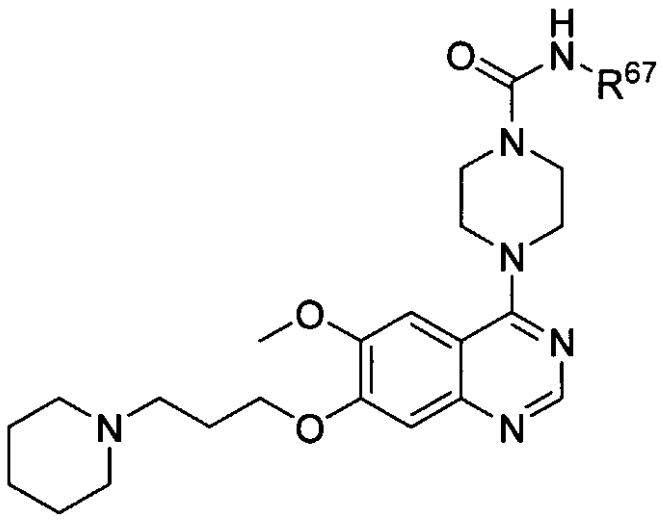


ここで、Ｌ^{3}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－である；そしてＲ^{67}は、水素、置換アルキルまたは置換アリールである。
【０１４２】
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＶまたはＶＩの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：
【０１４３】
【化７７】



Ｖ　　ＶＩ

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＶＩＩの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：
【０１４４】
【化７８】



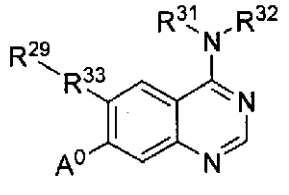
ＶＩＩ

ここで、Ｒ^{67}は、置換アリールである。
【０１４５】
別の特定の実施態様では、本発明は、式５、６または７の化合物である式１０１の化合

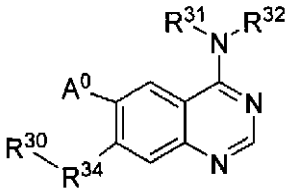
物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１４６】

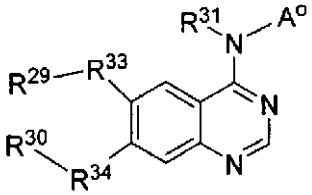
【化７９】



5



6



7

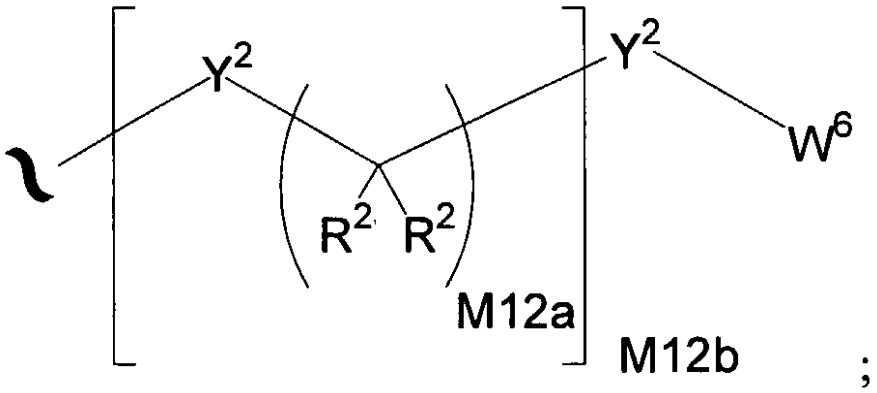
ここで：

A^0は、A^1である；

A^1は、以下である：

【０１４７】

【化８０】

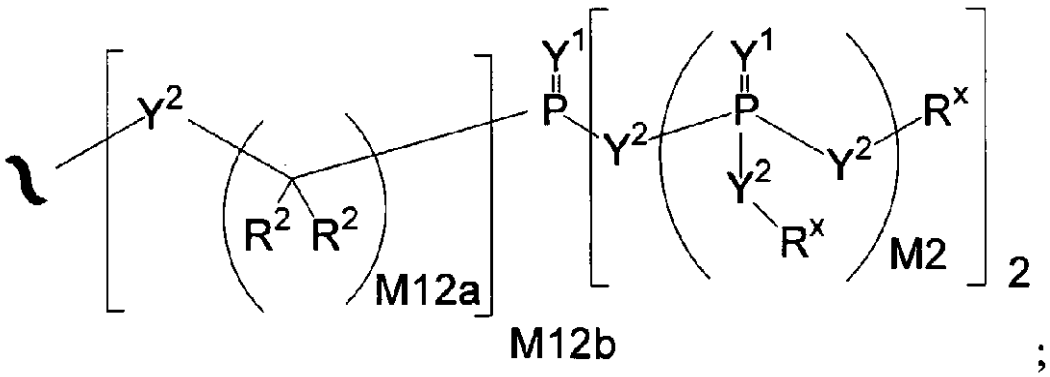


；

A^3は、以下である：

【０１４８】

【化８１】



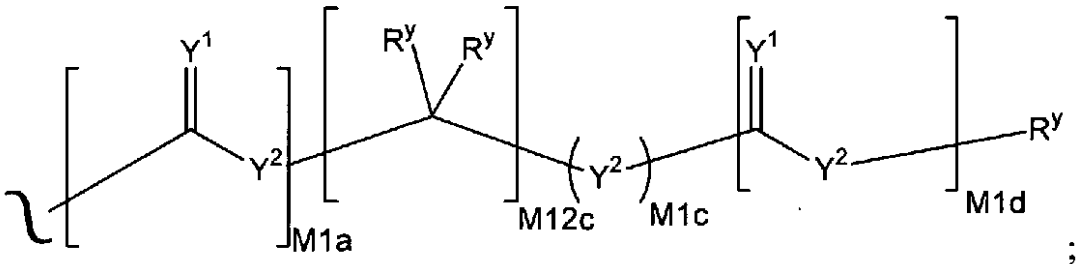
；

Y^1は、別個に、O、S、N（R^x）、N（OR^x）、またはN（N（R^x）（R^x））である；

Y^2は、別個に、結合、O、N（R^x）、N（OR^x）、N（N（R^x）（R^x））、または－S（O）$_{M2}$－である；そしてY^2が２個のリン原子と結合するとき、Y^2はまた、C（R^2）（R^2）であり得る；

R^xは、別個に、H、R^2、W^3、保護基、または次式である：

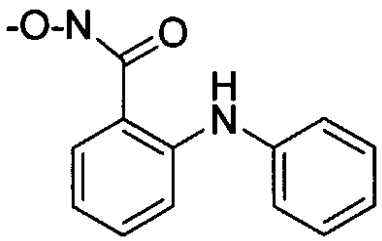
【０１４９】
【化８２】



；

R^yは、別個に、H、W^3、R^2または保護基である；
R^2は、別個に、H、R^3またはR^4であり、ここで、各R^4は、別個に、０個～３個のR^3基で置換されている；
R^3は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}またはR^{3d}であるが、但し、R^3がヘテロ原子に結合されているとき、R^3は、R^{3c}またはR^{3d}である；
R^{3a}は、F、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、N_3または$-NO_2$である；
R^{3b}は、Y^1である；
R^{3c}は、$-R^x$、$-N(R^x)(R^x)$、$-SR^x$、$-S(O)R^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)(OR^x)$、$-S(O)_2(OR^x)$、$-OC(Y^1)R^x$、$-OC(Y^1)OR^x$、$-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$、$-SC(Y^1)R^x$、$-SC(Y^1)OR^x$、$-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$、$-N(R^x)C(Y^1)R^x$、$-N(R^x)C(Y^1)OR^x$、または$-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$である；
R^{3d}は、$-C(Y^1)R^x$、$-C(Y^1)OR^x$または$-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$である；
R^4は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；
R^5は、R^4であり、ここで、各R^4は、０個～３個のR^3基で置換されている；
W^3は、W^4またはW^5である；
W^4は、R^5、$-C(Y^1)R^5$、$-C(Y^1)W^5$、$-SO_2R^5$、または$-SO_2W^5$である；
W^5は、炭素環または複素環であり、ここで、W^5は、別個に、０個～３個のR^2基で置換されている；
W^6は、W^3であり、別個に、１個、２個または３個のA^3基で置換されている；
Ｍ２は、０、１または２である；
Ｍ１２ａは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１２ｂは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよび Ｍ１ｄは、別個に、０または１である；
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
ここで、R^{29}～R^{34}は、本明細書中で規定した値のいずれかである。
【０１５０】
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０２の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する；
【０１５１】

【化８３】

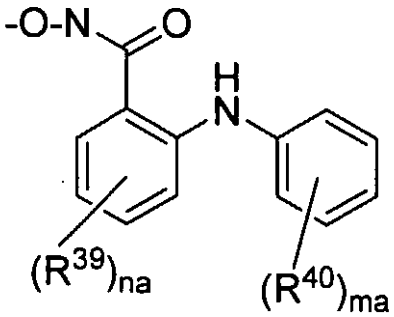


102

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＶＩＩＩの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１５２】

【化８４】



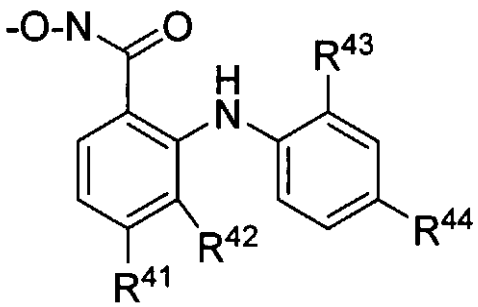
VIII

ここで、各Ｒ^{39}およびＲ^{40}は、別個に、水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である；そしてｎａおよびｍａは、それぞれ別個に、１、２、３または４である；

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＩＸの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１５３】

【化８５】



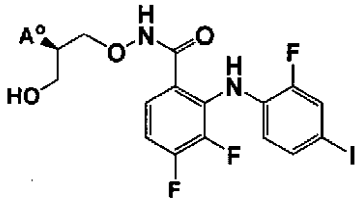
IX

ここで、Ｒ^{41}、Ｒ^{42}、Ｒ^{43}およびＲ^{44}は、別個に、水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。Ｒ^{41}、Ｒ^{42}およびＲ^{43}についての特定の値は、フッ素である；そしてＲ^{44}についての特定の値は、ヨウ素である。

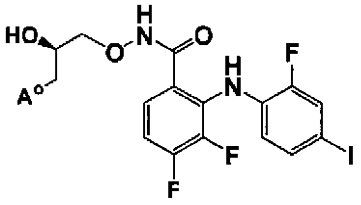
【０１５４】

別の特定の実施態様では、本発明は、式８～１０のいずれか１つの化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

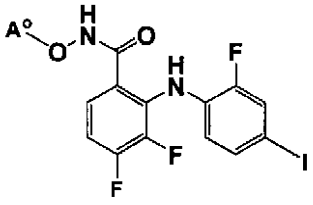
【０１５５】
【化８６】



8

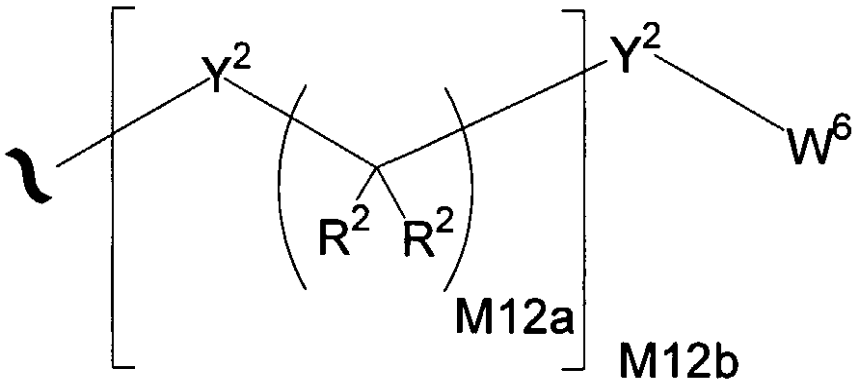


9

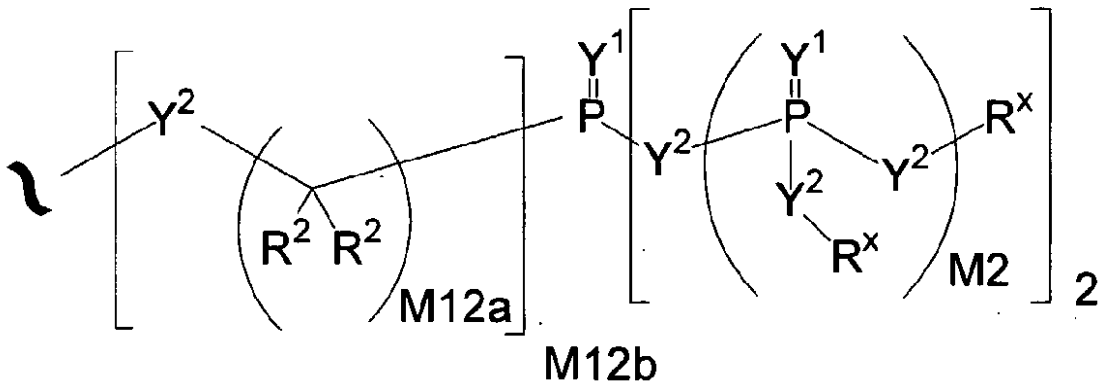


10

ここで：
A^0は、A^1である；
A^1は、以下である：
【０１５６】
【化８７】

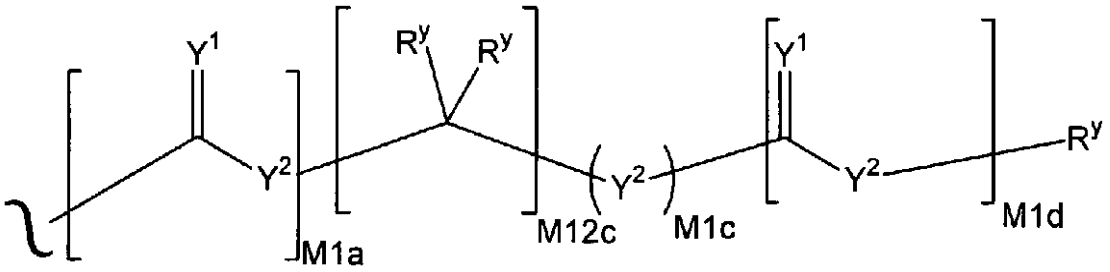


A^3は、以下である：
【０１５７】
【化８８】



Y^1は、別個に、Ｏ、Ｓ、Ｎ（R^x）、Ｎ（ＯR^x）、またはＮ（Ｎ（R^x）（R^x））である；
Y^2は、別個に、結合、Ｏ、Ｎ（R^x）、Ｎ（ＯR^x）、Ｎ（Ｎ（R^x）（R^x））、または－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－である；そしてY^2が２個のリン原子と結合するとき、Y^2はまた、Ｃ（R^2）（R^2）であり得る；
R^xは、別個に、Ｈ、R^2、W^3、保護基、または次式である：
【０１５８】

【化８９】



R^yは、別個に、H、W^3、R^2または保護基である；

R^2は、別個に、H、R^3またはR^4であり、ここで、各R^4は、別個に、０個～３個のR^3基で置換されている；

R^3は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}またはR^{3d}であるが、但し、R^3がヘテロ原子に結合されているとき、R^3は、R^{3c}またはR^{3d}である；

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

R^{3b}は、Y^1である；

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

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

R^4は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；

R^5は、R^4であり、ここで、各R^4は、０個～３個のR^3基で置換されている；

W^3は、W^4またはW^5である；

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

W^5は、炭素環または複素環であり、ここで、W^5は、別個に、０個～３個のR^2基で置換されている；

W^6は、W^3であり、別個に、１個、２個または３個のA^3基で置換されている；

Ｍ２は、０、１または２である；

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

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

Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびＭ１ｄは、別個に、０または１である；

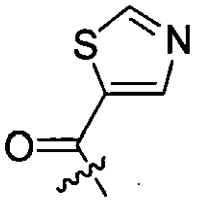
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である。

【０１５９】

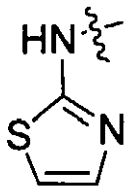
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０３または式１０４の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する

【０１６０】

【化９０】



103

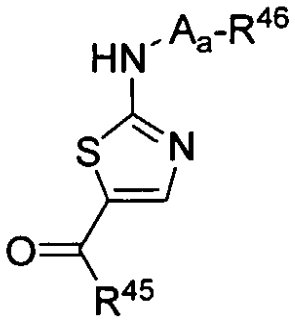


104

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式Ｘの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１６１】

【化９１】



Ｘ

ここで、R^{45}は、水素、－ＮＨ－（C_6～C_{20}）アリールまたは－ＮＨ－置換（C_6～C_{20}）アリールである；A_aは、炭素環または複素環である；そしてR^{46}は、置換複素環である。

【０１６２】

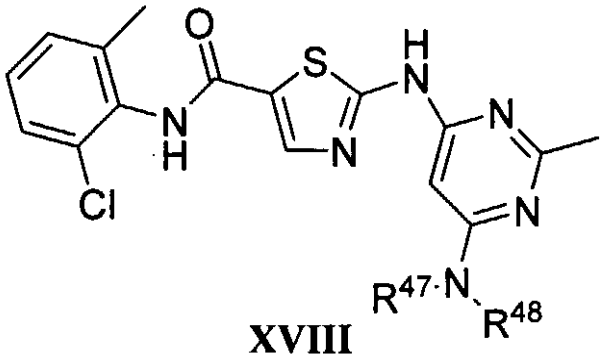
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式Ｘの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで、A_aは、置換（メチル）ピリミジルである；R^{46}は、アルキルまたは置換アルキルで置換されたピペラジルである；そしてR^{45}は、－ＮＨ－（置換アリール）である。

【０１６３】

別の実施態様では、本発明は、式１０３または式１０４の下部構造と少なくとも１個のホスホネート基とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する；該化合物は、式ＸＶＩＩＩの下部構造を含む：

【０１６４】

【化９２】



XVIII

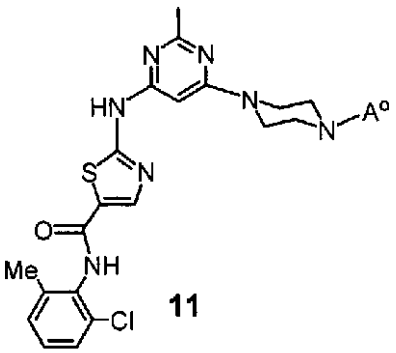
ここで、Ｒ^{47}およびＲ^{48}は、別個に、水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルであるか、あるいはＲ^{47}およびＲ^{48}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換または非置換複素環を形成する。

【０１６５】

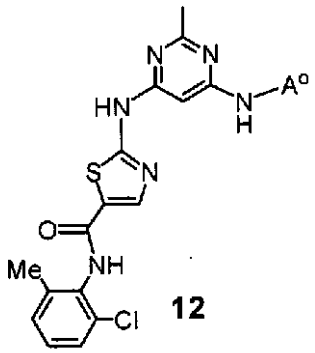
別の実施態様では、本発明は、式１１～１４のいずれか１つの化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１６６】

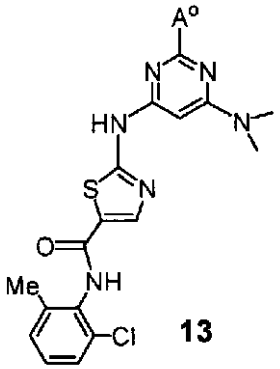
【化９３】



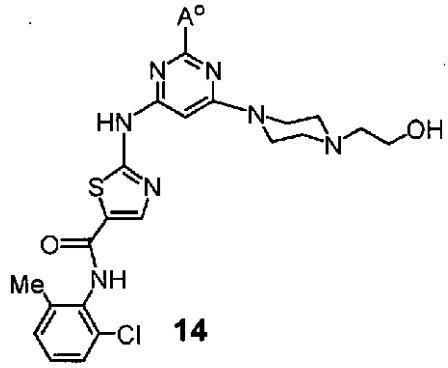
11



12



13



14

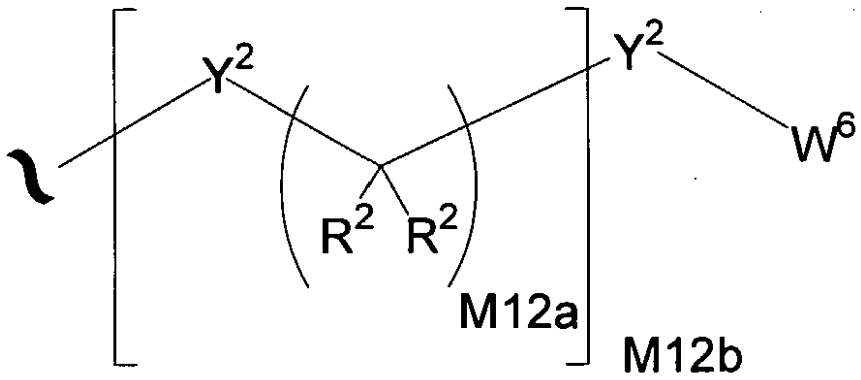
ここで：

Ａ^{0}は、Ａ^{1}である；

Ａ^{1}は、以下である：

【０１６７】

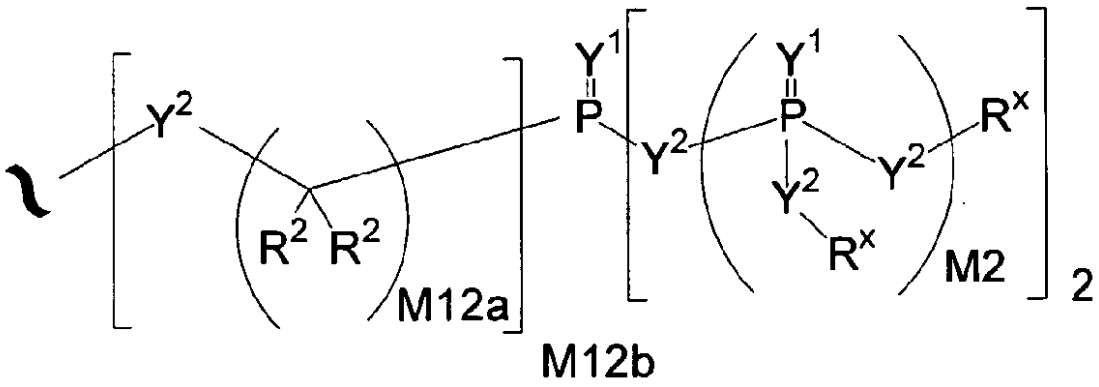
【化９４】



Ａ３は、以下である：

【０１６８】

【化９５】



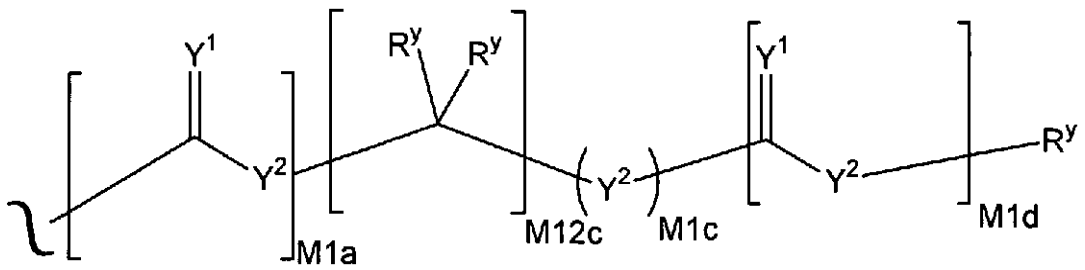
Ｙ１は、別個に、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒｘ）、Ｎ（ＯＲｘ）、またはＮ（Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｘ））である；

Ｙ２は、別個に、結合、Ｏ、Ｎ（Ｒｘ）、Ｎ（ＯＲｘ）、Ｎ（Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｘ））、または－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－である；そしてＹ２が２個のリン原子と結合するとき、Ｙ２はまた、Ｃ（Ｒ２）（Ｒ２）であり得る；

Ｒｘは、別個に、Ｈ、Ｒ２、Ｗ３、保護基、または次式である：

【０１６９】

【化９６】



Ｒｙは、別個に、Ｈ、Ｗ３、Ｒ２または保護基である；

Ｒ１は、別個に、Ｈまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである；

Ｒ２は、別個に、Ｈ、Ｒ１、Ｒ３またはＲ４であり、ここで、各Ｒ４は、別個に、０個～３個のＲ３基で置換されている；

Ｒ３は、Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、Ｒ３ｃまたはＲ３ｄであるが、但し、Ｒ３がヘテロ原子に結

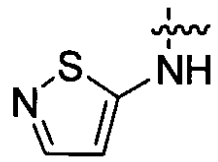
合されているとき、R^3は、R^{3c}またはR^{3d}である；
R^{3a}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、N_3または$-NO_2$である；
R^{3b}は、Y^1である；
R^{3c}は、$-R^x$、$-N(R^x)(R^x)$、$-SR^x$、$-S(O)R^x$、$-S(O)_2R^x$、$-S(O)(OR^x)$、$-S(O)_2(OR^x)$、$-OC(Y^1)R^x$、$-OC(Y^1)OR^x$、$-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$、$-SC(Y^1)R^x$、$-SC(Y^1)OR^x$、$-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$、$-N(R^x)C(Y^1)R^x$、$-N(R^x)C(Y^1)OR^x$、または$-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$である；
R^{3d}は、$-C(Y^1)R^x$、$-C(Y^1)OR^x$または$-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$である；
R^4は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；
R^5は、R^4であり、ここで、各R^4は、０個～３個のR^3基で置換されている；
W^3は、W^4またはW^5である；
W^4は、R^5、$-C(Y^1)R^5$、$-C(Y^1)W^5$、$-SO_2R^5$、または$-SO_2W^5$である；
W^5は、炭素環または複素環であり、ここで、W^5は、別個に、０個～３個のR^2基で置換されている；
W^6は、W^3であり、別個に、１個、２個または３個のA^3基で置換されている；
Ｍ２は、０、１または２である；
Ｍ１２ａは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１２ｂは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびＭ１ｄは、別個に、０または１である；
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である。

【０１７０】

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０５の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１７１】

【化９７】

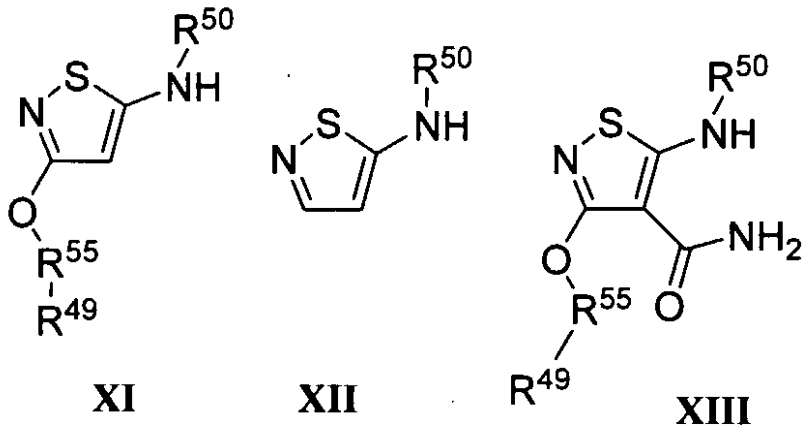


105

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＸＩ、ＸＩＩまたはＸＩＩＩの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１７２】

【化９８】



XI XII XIII

ここで：

Ｒ^{49}は、水素、－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$）アリールまたは－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$）置換アリールである；

Ｒ^{50}は、水素、置換アルキル、または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{51}Ｒ^{52}である；

Ｒ^{51}およびＲ^{52}は、別個に、水素、アルキル、または置換アルキルである；そしてＲ^{55}は、結合またはアルキレンである。

【０１７３】

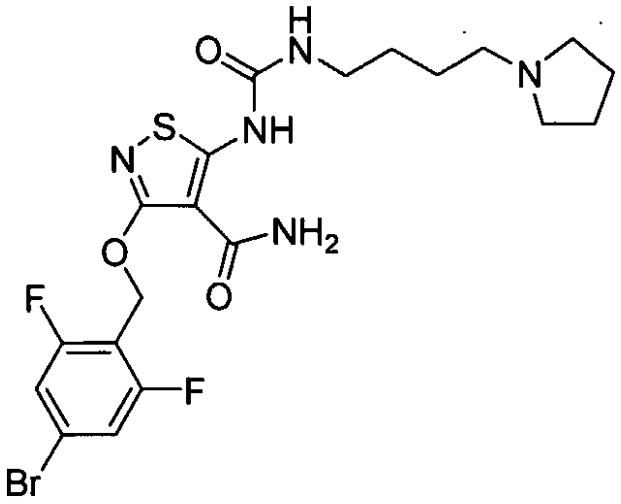
別の特定の実施態様では、本発明は、式ＸＩ、ＸＩＩまたはＸＩＩＩの下部構造と少なくとも１個のホスホネート基とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで：Ｒ^{49}は、置換アリールである；Ｒ^{50}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{51}Ｒ^{52}である；Ｒ^{51}は、水素である；Ｒ^{52}は、－ＮＲ^{53}Ｒ^{54}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである；Ｒ^{53}およびＲ^{54}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換または非置換複素環を形成する；そしてＲ^{55}は、メチレンである。

【０１７４】

別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０５の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する；該化合物は、式ＸＩＸの下部構造を含む：

【０１７５】

【化９９】

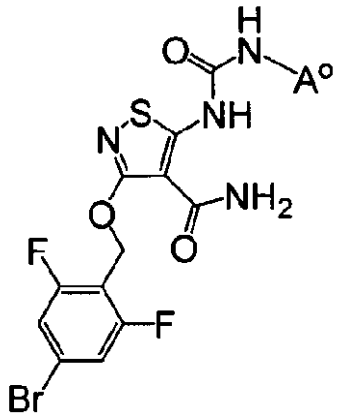


XIX

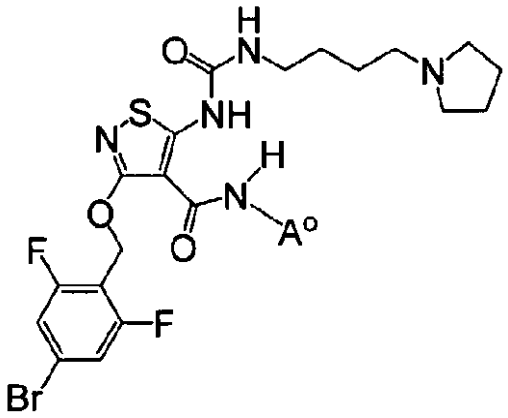
別の実施態様では、本発明は、式１５または１６の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１７６】

【化１００】



15



16

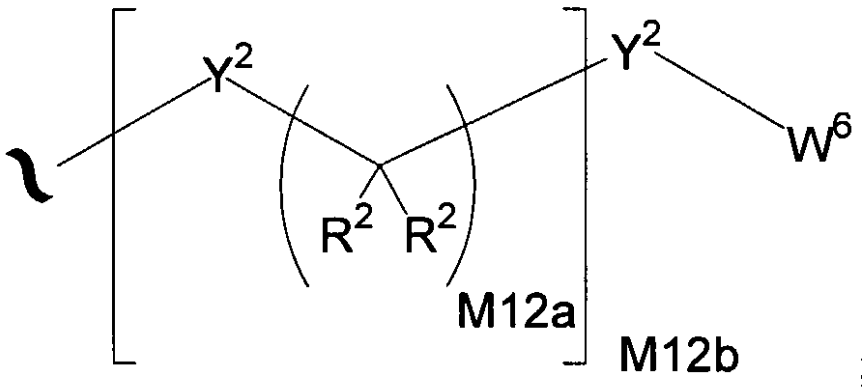
ここで：

A^0は、A^1である；

A^1は、以下である：

【０１７７】

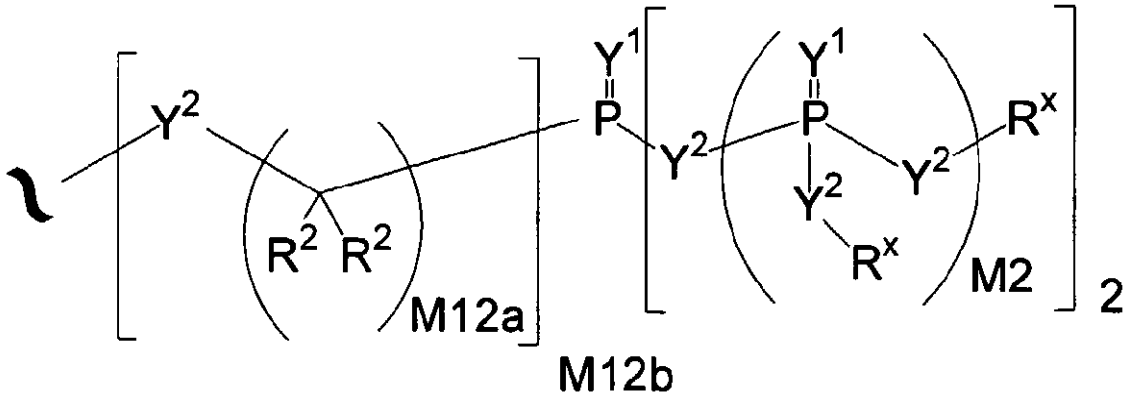
【化１０１】



Ａ[3]は、以下である：

【０１７８】

【化１０２】



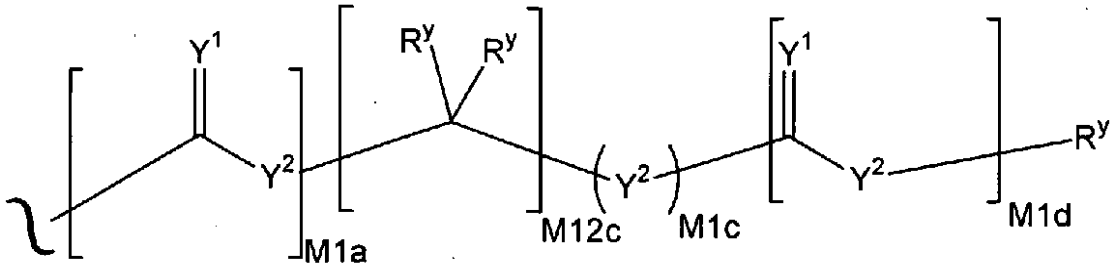
Ｙ[1]は、別個に、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、またはＮ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｙ[2]は、別個に、結合、Ｏ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、Ｎ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、または－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－である；そしてＹ[2]が２個のリン原子と結合するとき、Ｙ[2]はまた、Ｃ（Ｒ[2]）（Ｒ[2]）であり得る；

Ｒ[x]は、別個に、Ｈ、Ｒ[2]、Ｗ[3]、保護基、または次式である：

【０１７９】

【化１０３】



Ｒ[y]は、別個に、Ｈ、Ｗ[3]、Ｒ[2]または保護基である；

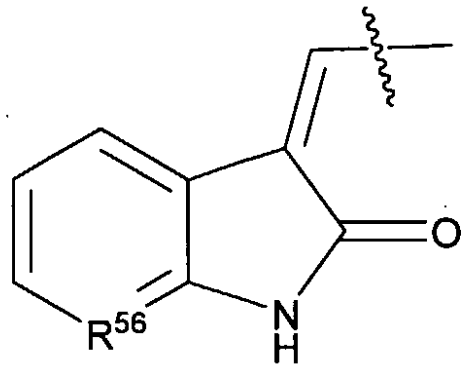
Ｒ[1]は、別個に、Ｈまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである；

Ｒ[2]は、別個に、Ｈ、Ｒ[1]、Ｒ[3]またはＲ[4]であり、ここで、各Ｒ[4]は、別個に、０個～３個のＲ[3]基で置換されている；

Ｒ[3]は、Ｒ[3a]、Ｒ[3b]、Ｒ[3c]またはＲ[3d]であるが、但し、Ｒ[3]がヘテロ原子に結合されているとき、Ｒ[3]は、Ｒ[3c]またはＲ[3d]である；

R^{3a}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、N_3または－NO_2である；
R^{3b}は、Y^1である；
R^{3c}は、－R^x、－Ｎ（R^x）（R^x）、－ＳR^x、－Ｓ（Ｏ）R^x、－Ｓ（Ｏ）$_2R^x$、－Ｓ（Ｏ）（ＯR^x）、－Ｓ（Ｏ）$_2$（ＯR^x）、－ＯＣ（Y^1）R^x、－ＯＣ（Y^1）ＯR^x、－ＯＣ（Y^1）（Ｎ（R^x）（R^x））、－ＳＣ（Y^1）R^x、－ＳＣ（Y^1）ＯR^x、－ＳＣ（Y^1）（Ｎ（R^x）（R^x））、－Ｎ（R^x）Ｃ（Y^1）R^x、－Ｎ（R^x）Ｃ（Y^1）ＯR^x、または－Ｎ（R^x）Ｃ（Y^1）（Ｎ（R^x）（R^x））である；
R^{3d}は、－Ｃ（Y^1）R^x、－Ｃ（Y^1）ＯR^xまたは－Ｃ（Y^1）（Ｎ（R^x）（R^x））である；
R^4は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；
R^5は、R^4であり、ここで、各R^4は、０個～３個のR^3基で置換されている；
W^3は、W^4またはW^5である；
W^4は、R^5、－Ｃ（Y^1）R^5、－Ｃ（Y^1）W^5、－SO_2R^5、または－SO_2W^5である；
W^5は、炭素環または複素環であり、ここで、W^5は、別個に、０個～３個のR^2基で置換されている；
W^6は、W^3であり、別個に、１個、２個または３個のA^3基で置換されている；
Ｍ２は、０、１または２である；
Ｍ１２ａは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１２ｂは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびｍ１ｄは、別個に、０または１である；
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である。

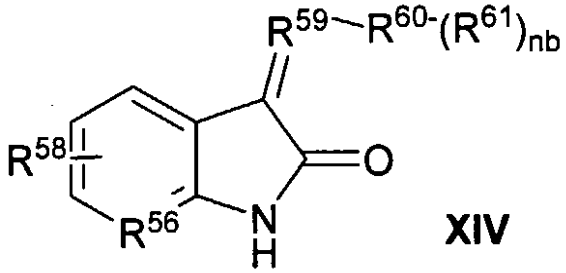
【０１８０】
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式１０６の下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：
【０１８１】
【化１０４】



106

ここで：R^{56}は、－Ｎ－、または－ＣR^{57}－である；そして
R^{57}は、水素またはアルキルである。
【０１８２】
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＸＩＶの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：
【０１８３】

【化１０５】



XIV

ここで：Ｒ５６は、－Ｎ－、または－ＣＲ５７－である；
Ｒ５７は、水素またはアルキルである；
Ｒ５８は、水素、ハロ、アルキル、縮合炭素環または縮合複素環である；
Ｒ５９は、＝ＣＲ６４－または＝Ｎ－ＮＲ６４－である；
Ｒ６０は、フェニルまたはピロリルである；
各Ｒ６１は、別個に、アルキル、または極性基である；
Ｒ６４は、別個に、水素またはアルキルである；そして
ｎｂは、０、１、２または３である。

【０１８４】

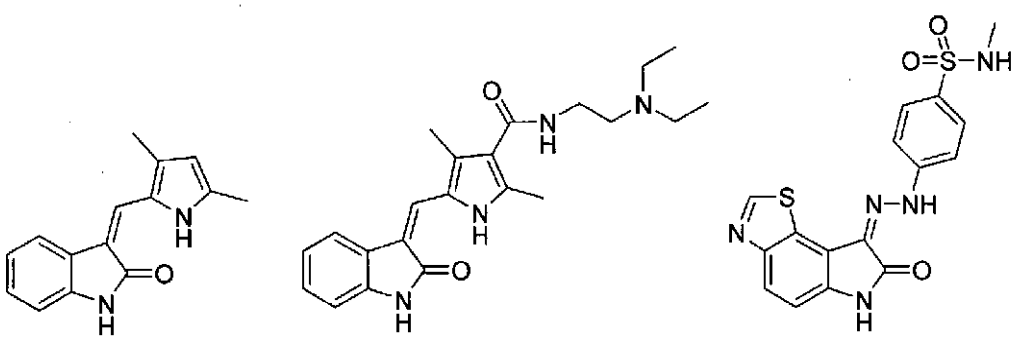
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＸＩＶの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで：Ｒ５６は、－Ｎ－、または－ＣＨ－である；Ｒ５８は、水素、ハロ、あるいは縮合炭素環または縮合複素環である；Ｒ５９は、＝ＣＨ－または＝Ｎ－ＮＨ－である；Ｒ６０は、フェニルまたはピロリルである；各Ｒ６１は、別個に、アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ６２Ｒ６３；または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ６２Ｒ６３である；そして各Ｒ６２およびＲ６３は、別個に、水素、アルキル、または置換アルキルである。

【０１８５】

別の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと、式ＸＶ、ＸＶＩまたはＶＩＩの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１８６】

【化１０６】

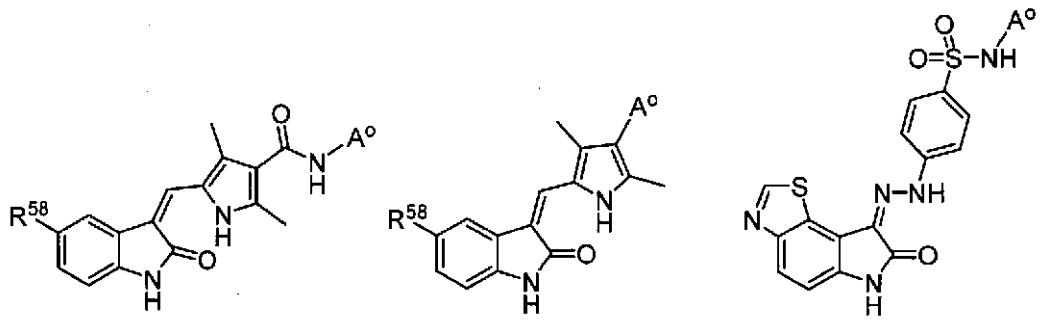


XV　　XVI　　XVII

別の実施態様では、本発明は、式１７、１８または１９の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１８７】

【化１０７】



17 18 19

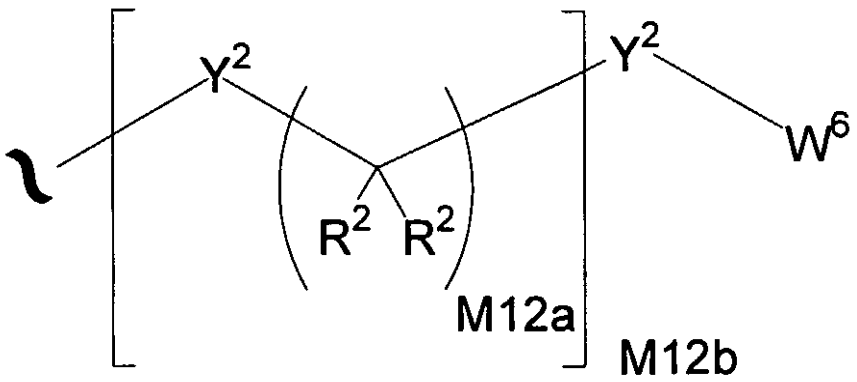
ここで：

A^0は、A^1である；

A^1は、以下である：

【０１８８】

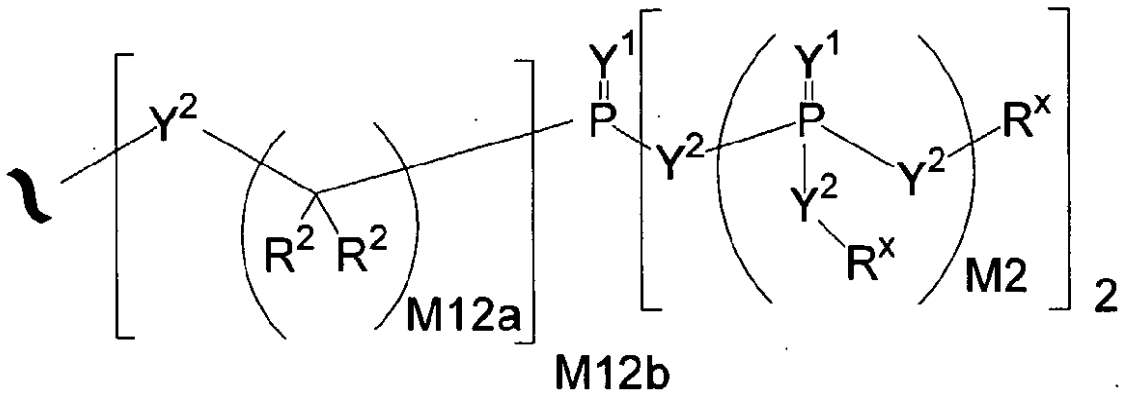
【化１０８】



A^3は、以下である：

【０１８９】

【化１０９】

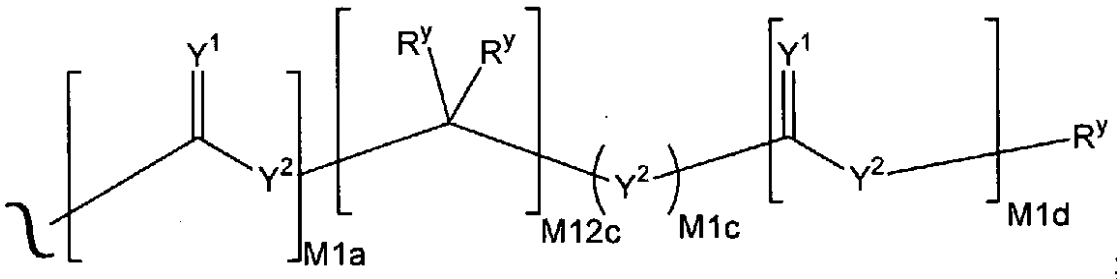


Y^1は、別個に、O、S、N（R^x）、N（OR^x）、またはN（N（R^x）（R^x））である；

Y^2は、別個に、結合、O、N（R^x）、N（OR^x）、N（N（R^x）（R^x））、または－S（O）$_{M2}$－である；そしてY^2が２個のリン原子と結合するとき、Y^2はまた、C（R^2）（R^2）であり得る；

R^xは、別個に、H、R^2、W^3、保護基、または次式である：

【０１９０】
【化１１０】

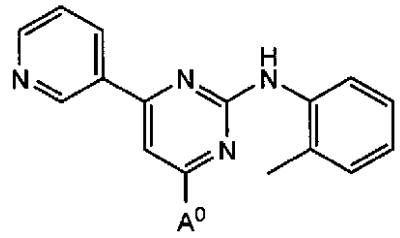


Ｒ^{y}は、別個に、Ｈ、Ｗ^{3}、Ｒ^{2}または保護基である；
Ｒ^{2}は、別個に、Ｈ、Ｒ^{3}またはＲ^{4}であり、ここで、各Ｒ^{4}は、別個に、０個～３個のＲ^{3}基で置換されている；
Ｒ^{3}は、Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}、Ｒ^{3c}またはＲ^{3d}であるが、但し、Ｒ^{3}がヘテロ原子に結合されているとき、Ｒ^{3}は、Ｒ^{3c}またはＲ^{3d}である；
Ｒ^{3a}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、Ｎ$_{3}$または－ＮＯ$_{2}$である；
Ｒ^{3b}は、Ｙ^{1}である；
Ｒ^{3c}は、－Ｒ^{x}、－Ｎ（Ｒ^{x}）（Ｒ^{x}）、－ＳＲ^{x}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{x}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{x}、－Ｓ（Ｏ）（ＯＲ^{x}）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（ＯＲ^{x}）、－ＯＣ（Ｙ^{1}）Ｒ^{x}、－ＯＣ（Ｙ^{1}）ＯＲ^{x}、－ＯＣ（Ｙ^{1}）（Ｎ（Ｒ^{x}）（Ｒ^{x}））、－ＳＣ（Ｙ^{1}）Ｒ^{x}、－ＳＣ（Ｙ^{1}）ＯＲ^{x}、－ＳＣ（Ｙ^{1}）（Ｎ（Ｒ^{x}）（Ｒ^{x}））、－Ｎ（Ｒ^{x}）Ｃ（Ｙ^{1}）Ｒ^{x}、－Ｎ（Ｒ^{x}）Ｃ（Ｙ^{1}）ＯＲ^{x}、または－Ｎ（Ｒ^{x}）Ｃ（Ｙ^{1}）（Ｎ（Ｒ^{x}）（Ｒ^{x}））である；
Ｒ^{3d}は、－Ｃ（Ｙ^{1}）Ｒ^{x}、－Ｃ（Ｙ^{1}）ＯＲ^{x}または－Ｃ（Ｙ^{1}）（Ｎ（Ｒ^{x}）（Ｒ^{x}））である；
Ｒ^{4}は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；
Ｒ^{5}は、Ｒ^{4}であり、ここで、各Ｒ^{4}は、０個～３個のＲ^{3}基で置換されている；
Ｗ^{3}は、Ｗ^{4}またはＷ^{5}である；
Ｗ^{4}は、Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｙ^{1}）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｙ^{1}）Ｗ^{5}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、または－ＳＯ$_{2}$Ｗ^{5}である；
Ｗ^{5}は、炭素環または複素環であり、ここで、Ｗ^{5}は、別個に、０個～３個のＲ^{2}基で置換されている；
Ｗ^{6}は、Ｗ^{3}であり、別個に、１個、２個または３個のＡ^{3}基で置換されている；
Ｍ２は、０、１または２である；
Ｍ１２ａは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１２ｂは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびＭ１ｄは、別個に、０または１である；
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；そして
Ｒ^{58}は、水素またはハロである。

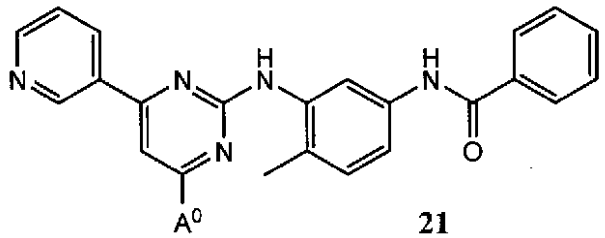
【０１９１】
別の実施態様では、本発明は、式２０～２４のいずれか１つの化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１９２】

【化１１１】



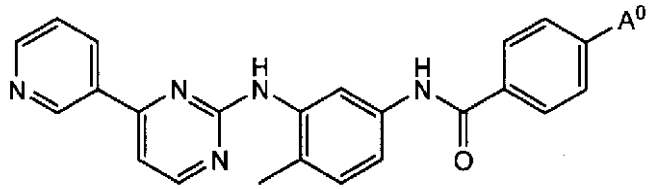
20



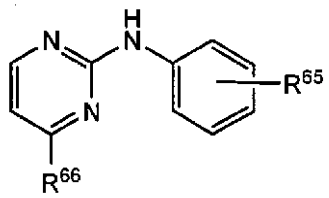
21

【０１９３】

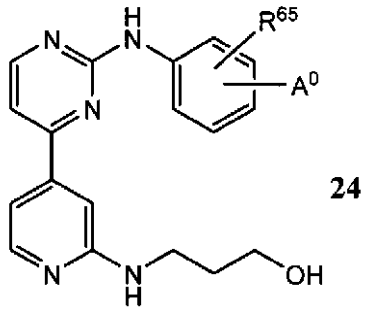
【化１１２】



22



23



24

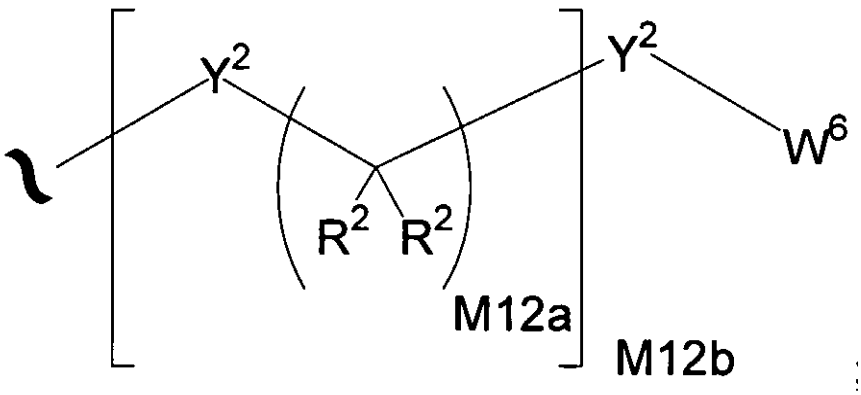
ここで：

Ａ^{0}は、Ａ^{1}である；

Ａ^{1}は、以下である：

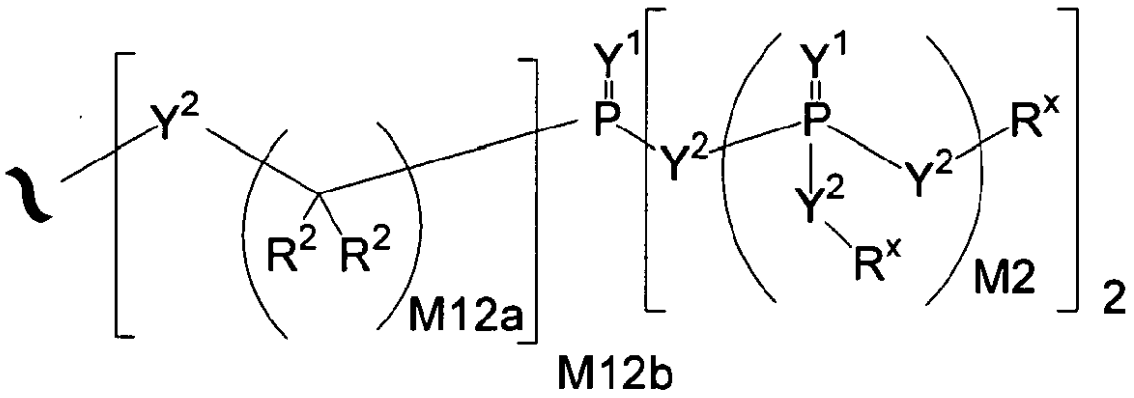
【０１９４】

【化１１３】



Ａ^{3}は、以下である：

【０１９５】
【化１１４】



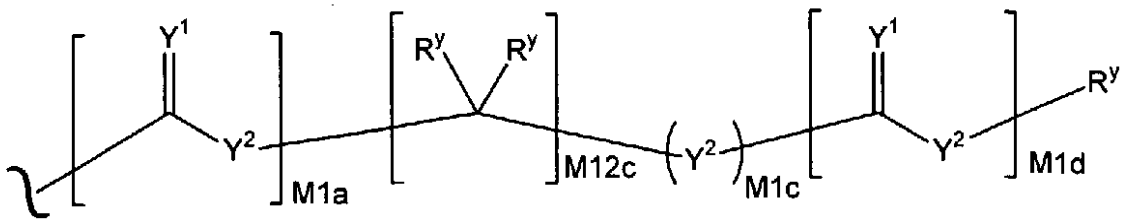
M12b

Ｙ[1]は、別個に、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、またはＮ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｙ[2]は、別個に、結合、Ｏ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、Ｎ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、または－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－である；そしてＹ[2]が２個のリン原子と結合するとき、Ｙ[2]はまた、Ｃ（Ｒ[2]）（Ｒ[2]）であり得る；

Ｒ[x]は、別個に、Ｈ、Ｒ[2]、Ｗ[3]、保護基、または次式である：

【０１９６】
【化１１５】



Ｒ[y]は、別個に、Ｈ、Ｗ[3]、Ｒ[2]または保護基である；

Ｒ[2]は、別個に、Ｈ、Ｒ[3]またはＲ[4]であり、ここで、各Ｒ[4]は、別個に、０個～３個のＲ[3]基で置換されている；

Ｒ[3]は、Ｒ[3a]、Ｒ[3b]、Ｒ[3c]またはＲ[3d]であるが、但し、Ｒ[3]がヘテロ原子に結合されているとき、Ｒ[3]は、Ｒ[3c]またはＲ[3d]である；

Ｒ[3a]は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、Ｎ$_3$または－ＮＯ$_2$である；

Ｒ[3b]は、Ｙ[1]である；

Ｒ[3c]は、－Ｒ[x]、－Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]）、－ＳＲ[x]、－Ｓ（Ｏ）Ｒ[x]、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ[x]、－Ｓ（Ｏ）（ＯＲ[x]）、－Ｓ（Ｏ）$_2$（ＯＲ[x]）、－ＯＣ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－ＯＣ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]、－ＯＣ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、－ＳＣ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－ＳＣ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]、－ＳＣ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、－Ｎ（Ｒ[x]）Ｃ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－Ｎ（Ｒ[x]）Ｃ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]、または－Ｎ（Ｒ[x]）Ｃ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｒ[3d]は、－Ｃ（Ｙ[1]）Ｒ[x]、－Ｃ（Ｙ[1]）ＯＲ[x]または－Ｃ（Ｙ[1]）（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｒ[4]は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；

Ｒ[5]は、Ｒ[4]であり、ここで、各Ｒ[4]は、０個～３個のＲ[3]基で置換されている；

Ｗ[3]は、Ｗ[4]またはＷ[5]である；

Ｗ[4]は、Ｒ[5]、－Ｃ（Ｙ[1]）Ｒ[5]、－Ｃ（Ｙ[1]）Ｗ[5]、－ＳＯ$_2$Ｒ[5]、または－ＳＯ$_2$Ｗ[5]である；

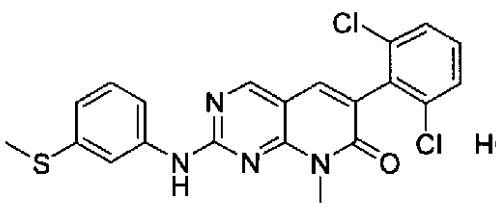
W^5は、炭素環または複素環であり、ここで、W^5は、別個に、０個～３個のR^2基で置換されている；
W^6は、W^3であり、別個に、１個、２個または３個のA^3基で置換されている；
Ｍ２は、０、１または２である；
Ｍ１２ａは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１２ｂは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよび Ｍ１ｄは、別個に、０または１である；
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
R^{65}は、水素、アルキルまたはハロである；そして
R^{66}は、炭素環、複素環、置換炭素環、または置換複素環であり、そして１個またはそれ以上のA^0で置換されている。

【０１９７】

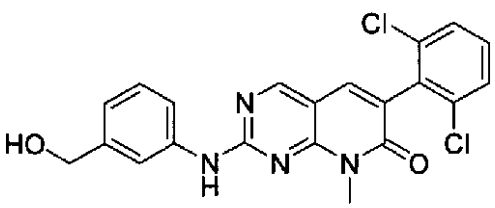
別の特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１個のホスホネートと式ＩＩ～ＸＶＩＩのいずれか１つの下部構造とを含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１９８】

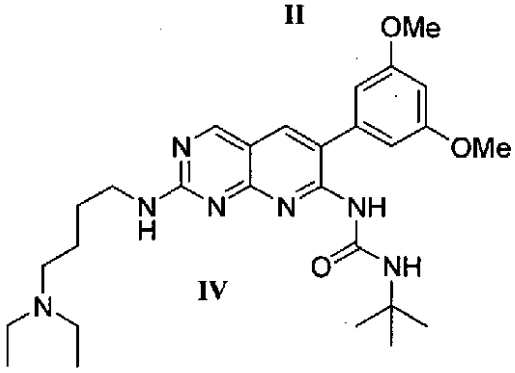
【化１１６】



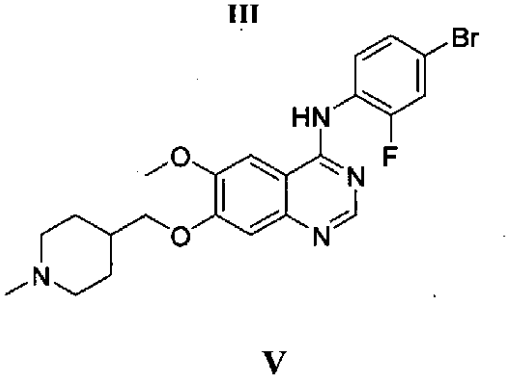
II



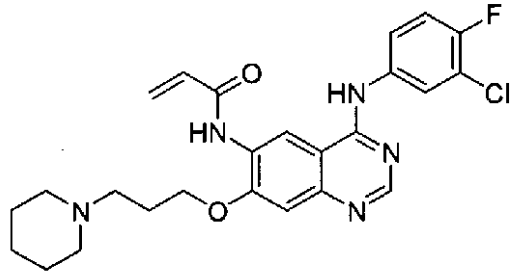
III



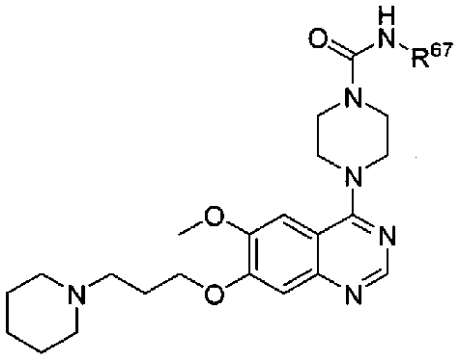
IV



V



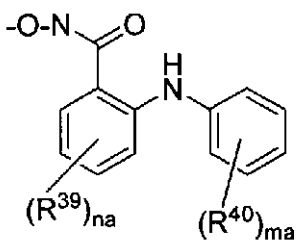
VI



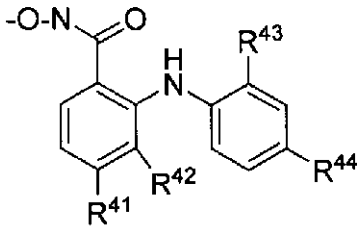
VII

【０１９９】

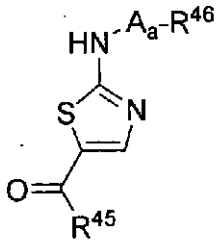
【化１１７】



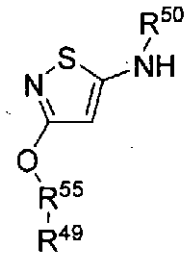
VIII



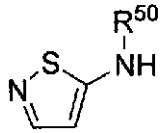
IX



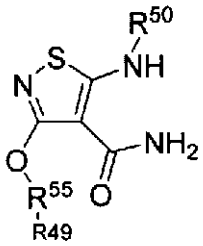
X



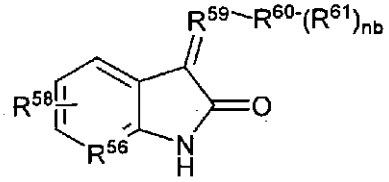
XI



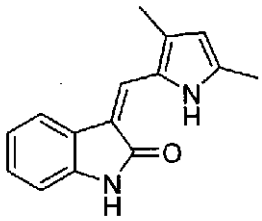
XII



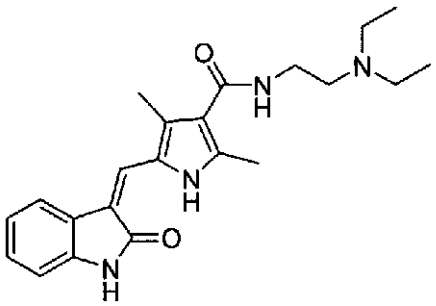
XIII



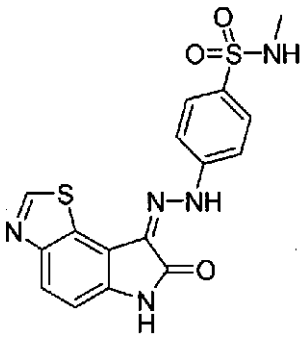
XIV



XV



XVI



XVII

ここで：

各Ｒ^{39}およびＲ^{40}は、別個に、水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である；

ｎａおよびｍａは、それぞれ別個に、１、２、３または４である；

Ｒ^{41}、Ｒ^{42}、Ｒ^{43}およびＲ^{44}は、別個に、水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である；

Ｒ^{45}は、水素、－ＮＨ－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$）アリールまたは－ＮＨ－置換（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$）アリールである；

Ａ$_{a}$は、炭素環または複素環である；

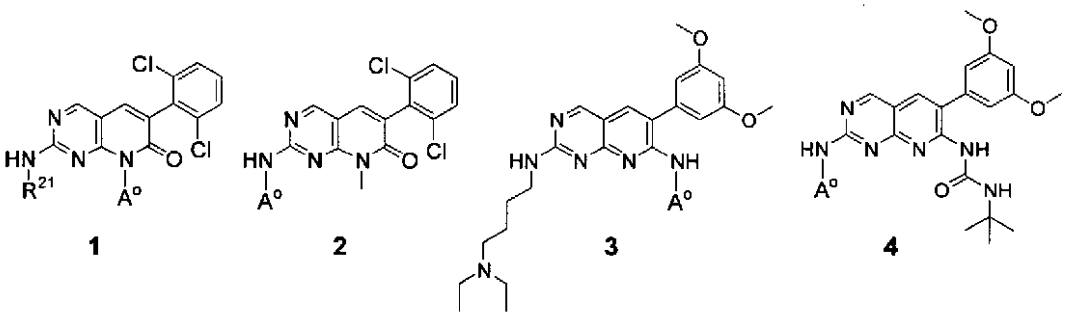
R^{46}は、置換複素環である；
R^{49}は、水素、－（C_6～C_{20}）アリールまたは－（C_6～C_{20}）置換アリールである；
R^{50}は、水素、置換アルキル、または－C（＝O）$NR^{51}R^{52}$である；
R^{51}およびR^{52}は、別個に、水素、アルキル、または置換アルキルである；
R^{55}は、結合またはアルキレンである；
R^{56}は、－N－、または－CR^{57}－である；
R^{57}は、水素またはアルキルである；
R^{58}は、水素、ハロ、アルキル、縮合炭素環または縮合複素環である；
R^{59}は、＝CR^{64}－または＝N－NR^{64}－である；
R^{60}は、フェニルまたはピロリルである；
各R^{61}は、別個に、アルキル、または極性基である；；
各R^{64}は、別個に、水素またはアルキルである；；
R^{67}は、置換アリールである；そして
nbは、0、1、2または3である。

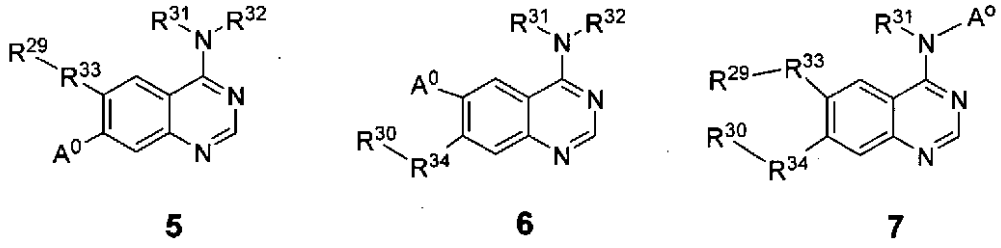
【0200】

別の実施態様では、本発明は、式1～24のいずれか1つの下部構造を含む化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0201】

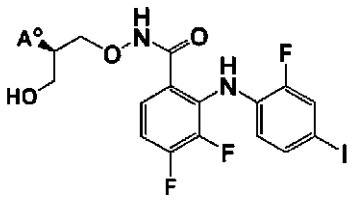
【化118】



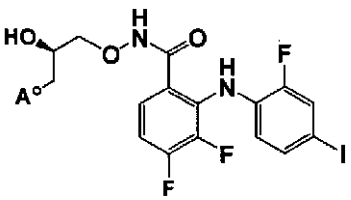


【0202】

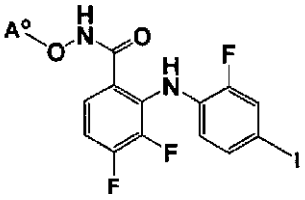
【化１１９】



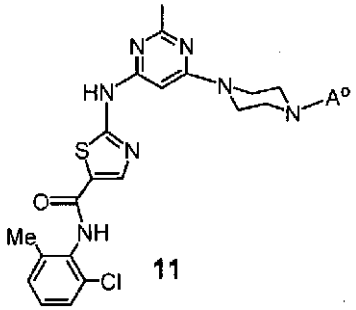
8



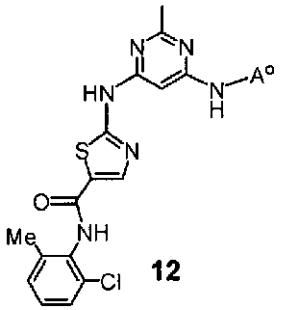
9



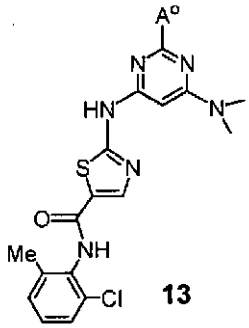
10



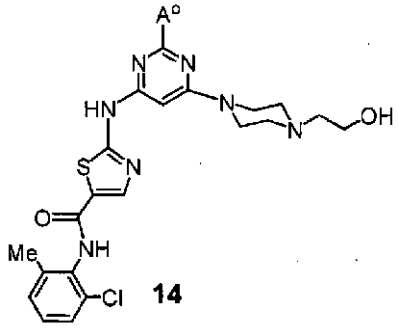
11



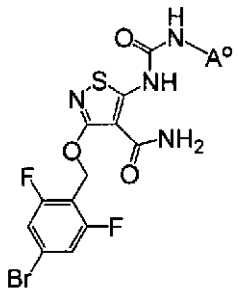
12



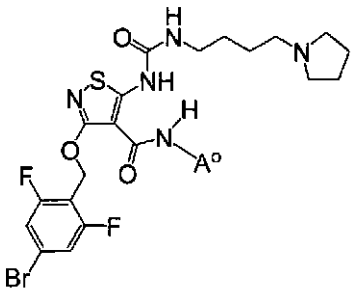
13



14



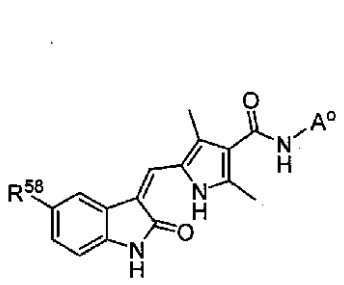
15



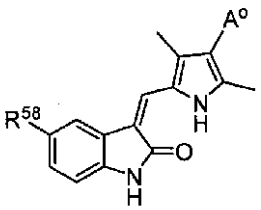
16

【０２０３】

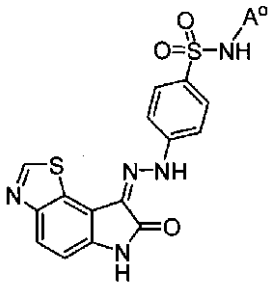
【化１２０】



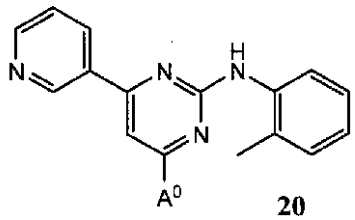
17



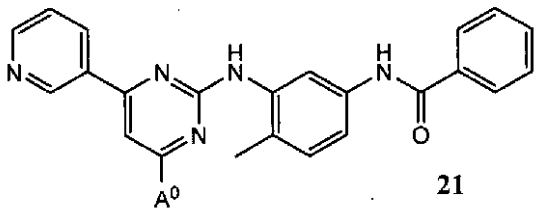
18



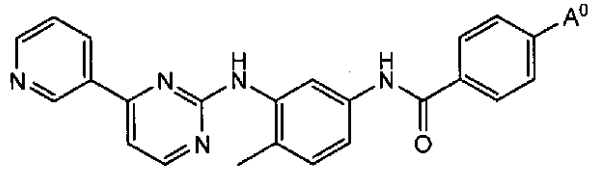
19



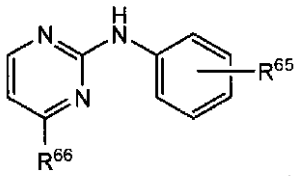
20



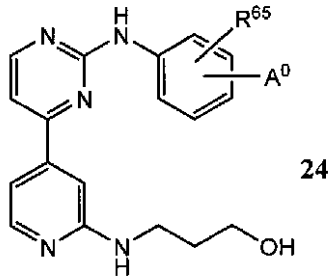
21



22



23



24

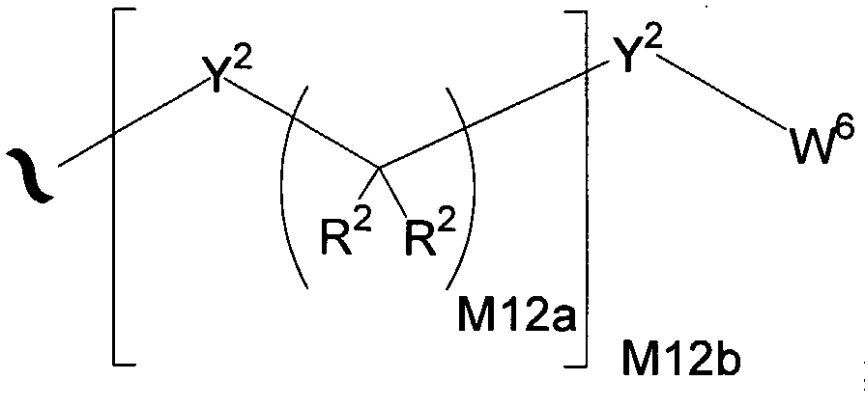
ここで：

A^0は、A^1である；

A^1は、以下である：

【０２０４】

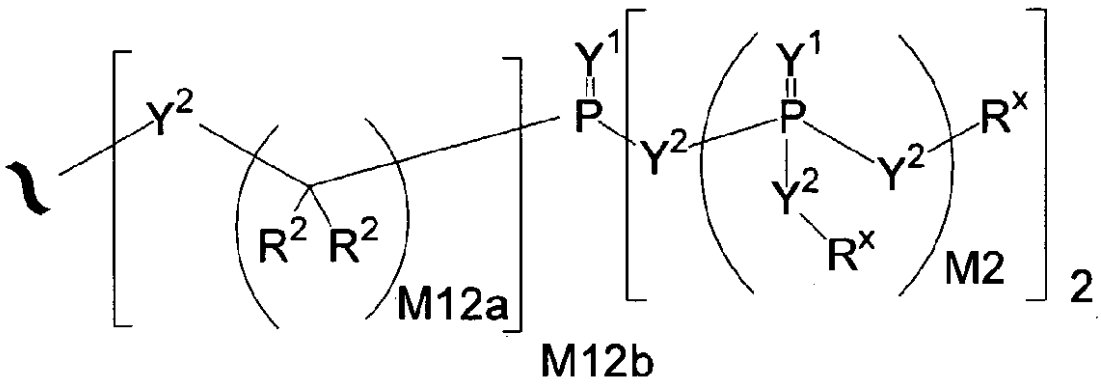
【化１２１】



Ａ[3]は、以下である：

【０２０５】

【化１２２】



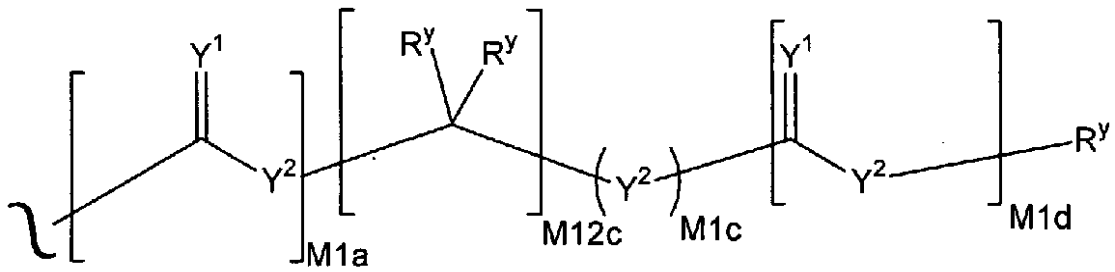
Ｙ[1]は、別個に、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、またはＮ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））である；

Ｙ[2]は、別個に、結合、Ｏ、Ｎ（Ｒ[x]）、Ｎ（ＯＲ[x]）、Ｎ（Ｎ（Ｒ[x]）（Ｒ[x]））、または－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－である；そしてＹ[2]が２個のリン原子と結合するとき、Ｙ[2]はまた、Ｃ（Ｒ[2]）（Ｒ[2]）であり得る；

Ｒ[x]は、別個に、Ｈ、Ｒ[2]、Ｗ[3]、保護基、または次式である：

【０２０６】

【化１２３】



Ｒ[y]は、別個に、Ｈ、Ｗ[3]、Ｒ[2]または保護基である；

Ｒ[2]は、別個に、Ｈ、Ｒ[3]またはＲ[4]であり、ここで、各Ｒ[4]は、別個に、０個～３個のＲ[3]基で置換されている；

Ｒ[3]は、Ｒ[3a]、Ｒ[3b]、Ｒ[3c]またはＲ[3d]であるが、但し、Ｒ[3]がヘテロ原子に結合されているとき、Ｒ[3]は、Ｒ[3c]またはＲ[3d]である；

Ｒ[3a]は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、Ｎ$_3$または－ＮＯ$_2$である；

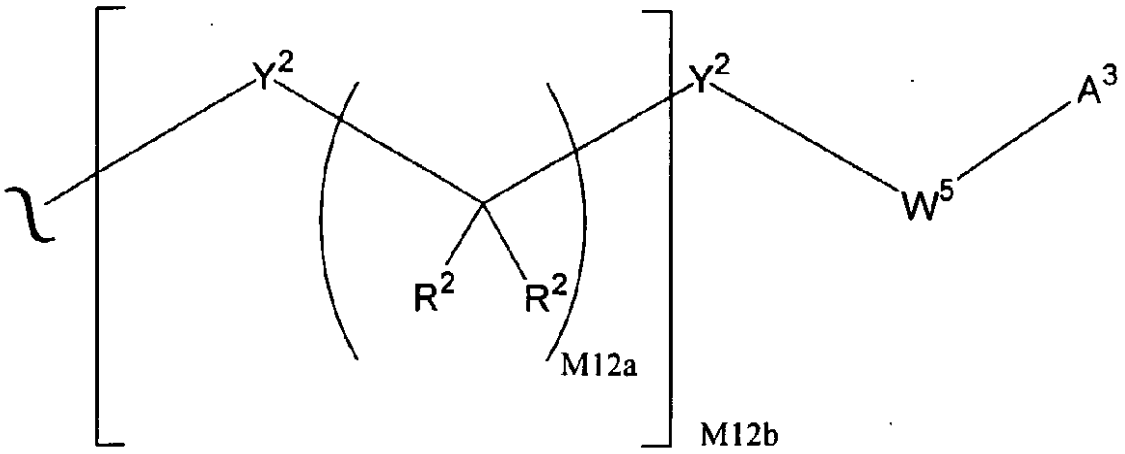
R^{3b}は、Y^{1}である；
R^{3c}は、－R^{x}、－N（R^{x}）（R^{x}）、－SR^{x}、－S（O）R^{x}、－S（O）$_2$$R^{x}$、－S（O）（O$R^{x}$）、－S（O）$_2$（O$R^{x}$）、－OC（$Y^{1}$）$R^{x}$、－OC（$Y^{1}$）O$R^{x}$、－OC（$Y^{1}$）（N（$R^{x}$）（$R^{x}$））、－SC（$Y^{1}$）$R^{x}$、－SC（$Y^{1}$）O$R^{x}$、－SC（$Y^{1}$）（N（$R^{x}$）（$R^{x}$））、－N（$R^{x}$）C（$Y^{1}$）$R^{x}$、－N（$R^{x}$）C（$Y^{1}$）O$R^{x}$、または－N（$R^{x}$）C（$Y^{1}$）（N（$R^{x}$）（$R^{x}$））である；
R^{3d}は、－C（Y^{1}）R^{x}、－C（Y^{1}）OR^{x}または－C（Y^{1}）（N（R^{x}）（R^{x}））である；
R^{4}は、１個～１８個の炭素原子のアルキル、２個～１８個の炭素原子のアルケニル、または２個～１８個の炭素原子のアルキニルである；
R^{5}は、R^{4}であり、ここで、各R^{4}は、０個～３個のR^{3}基で置換されている；
W^{3}は、W^{4}またはW^{5}である；
W^{4}は、R^{5}、－C（Y^{1}）R^{5}、－C（Y^{1}）W^{5}、－S$O_2$$R^{5}$、または－S$O_2$$W^{5}$である；
W^{5}は、炭素環または複素環であり、ここで、W^{5}は、別個に、０個～３個のR^{2}基で置換されている；
W^{6}は、W^{3}であり、別個に、１個、２個または３個のA^{3}基で置換されている；
Ｍ２は、０、１または２である；
Ｍ１２ａは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１２ｂは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびｍ１ｄは、別個に、０または１である；
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
R^{21}は、置換アルキルまたは置換アリールである；
R^{29}は、水素、アルキル、または－C（＝O）R^{36}である；
R^{30}は、水素または置換アルキルである；
R^{31}およびR^{32}は、別個に、水素、アルキル、または置換アリールである；あるいはR^{31}およびR^{32}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換または非置換複素環を形成する；
R^{33}は、－Ｏ－、－NR^{35}－または存在しない；
R^{34}は、－Ｏ－または存在しない；
R^{35}は、水素またはアルキルである；
R^{36}は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルである；
R^{58}は、水素またはハロである；
R^{65}は、水素、アルキルまたはハロである；そして
R^{66}は、炭素環、複素環、置換炭素環、または置換複素環であり、そして１個またはそれ以上のA^{0}で置換されている。

【０２０７】

本発明の特定の１実施態様では、A^{1}は、次式である：

【０２０８】

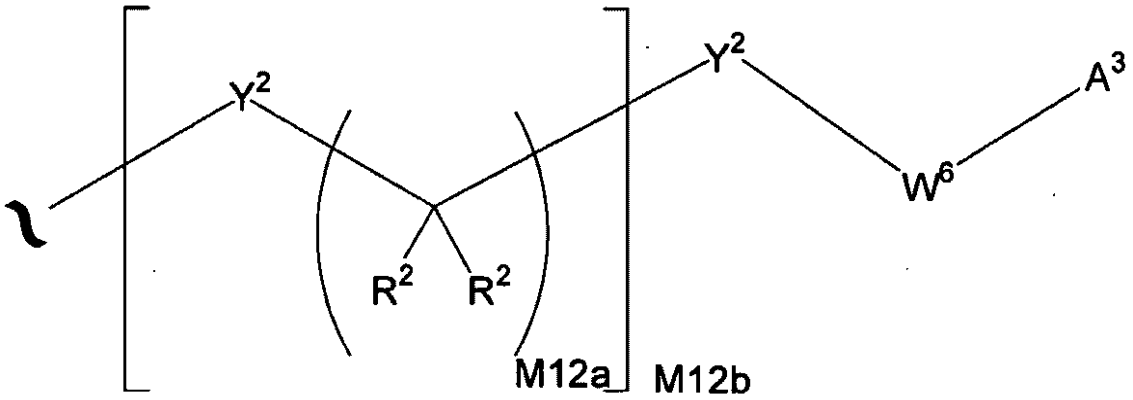
【化１２４】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２０９】

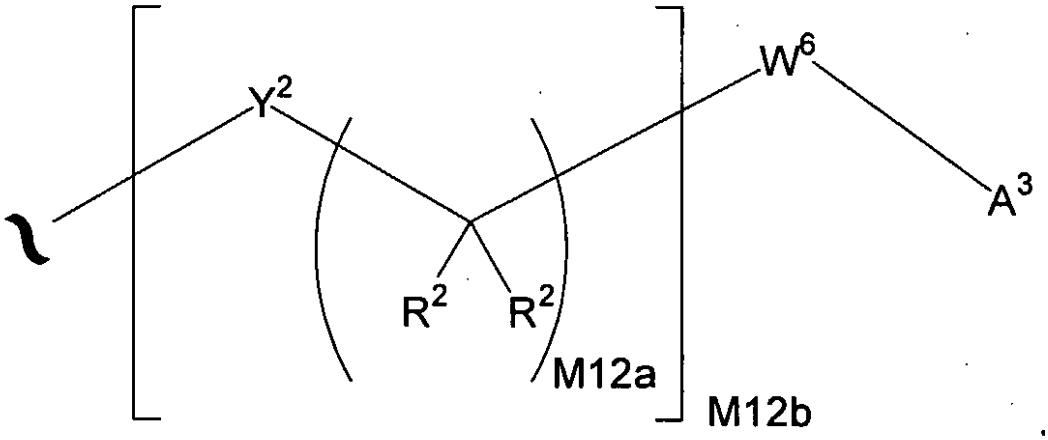
【化１２５】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２１０】

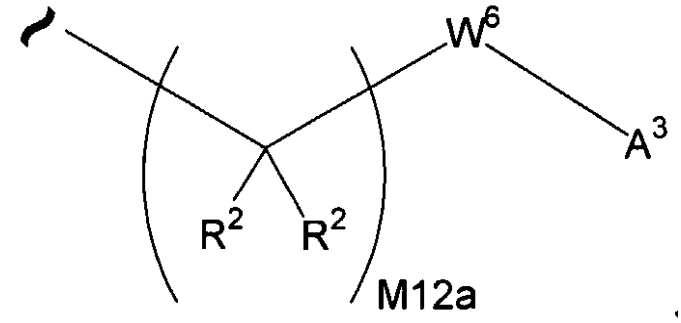
【化１２６】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２１１】

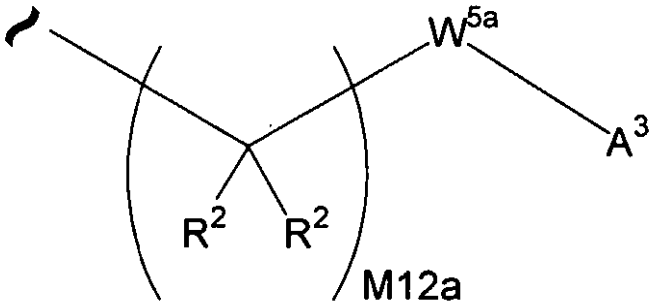
【化１２７】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２１２】

【化１２８】



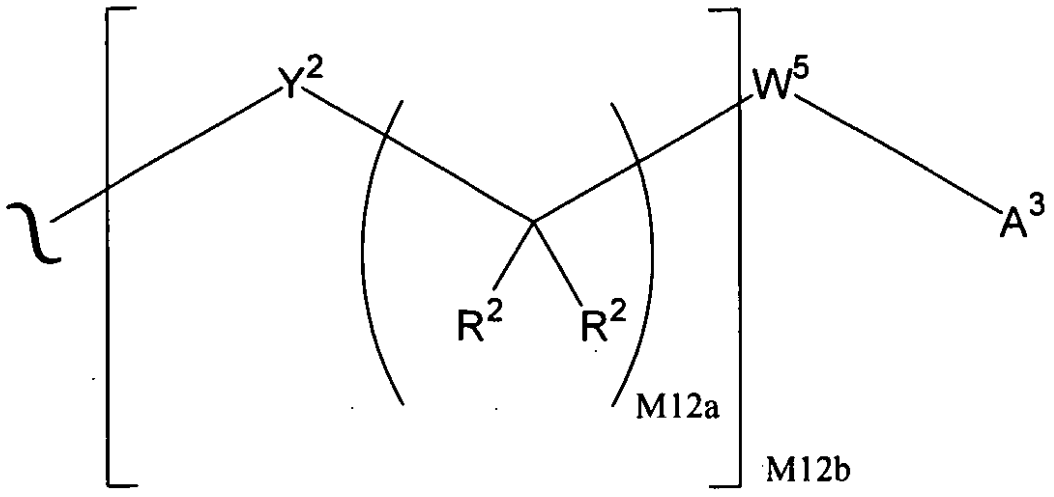
そしてＷ[5 a]は、炭素環または複素環であり、ここで、Ｗ[5 a]は、別個に、０個または１個のＲ[2]基で置換されている。Ｍ１２ａについての特定の値は、１である。

【０２１３】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２１４】

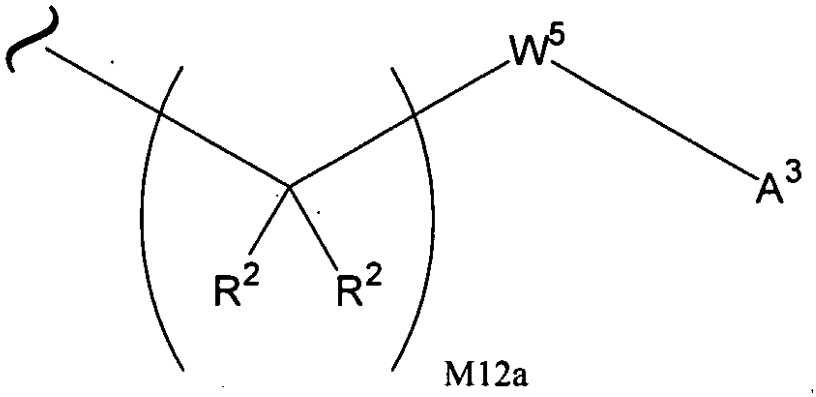
【化１２９】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２１５】

【化１３０】

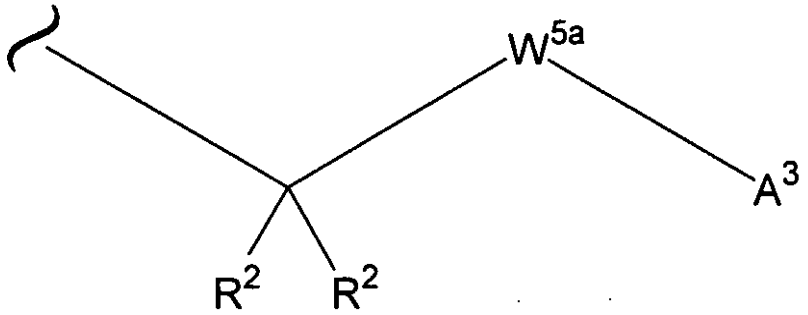


M12a

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２１６】

【化１３１】



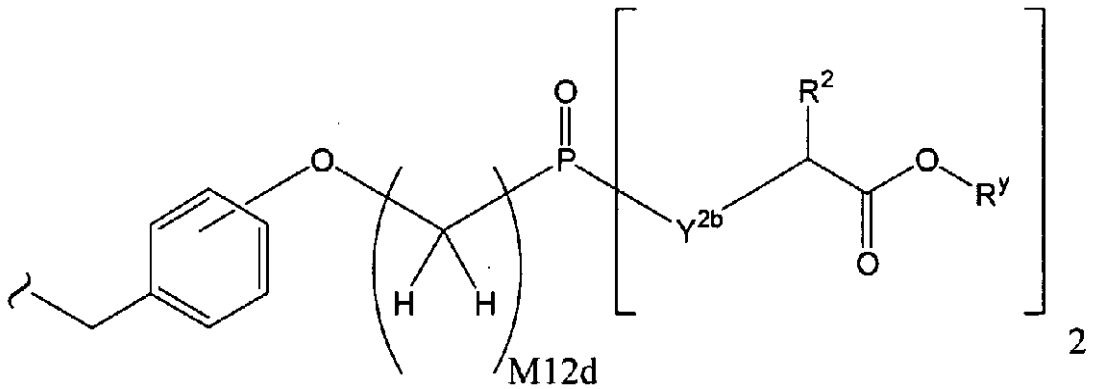
そしてＷ[5 a]は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、０個または１個のＲ[2]基で置換されている。

【０２１７】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２１８】

【化１３２】



M12d

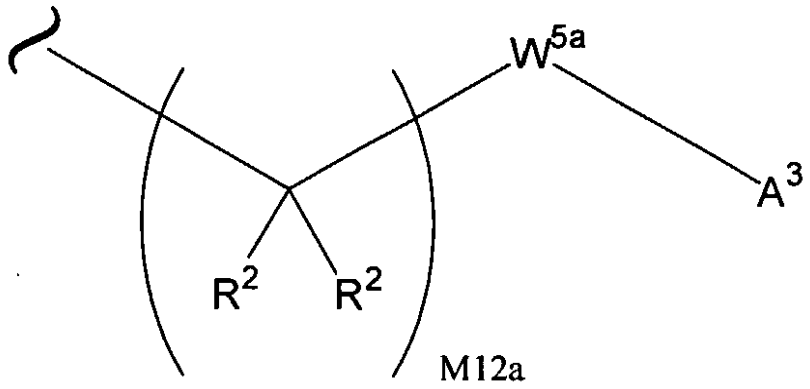
ここで、Ｙ[2 b]は、ＯまたはＮ（Ｒ[2]）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である。

【０２１９】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[1]は、次式である：

【０２２０】

【化１３３】



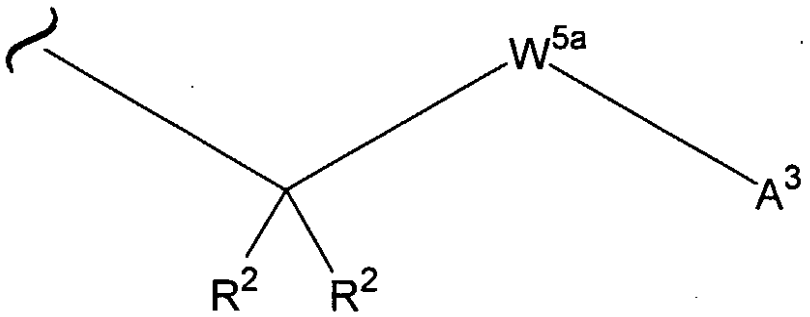
そしてＷ$^{5\ a}$は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、０個または１個のＲ^{2}基で置換されている。

【０２２１】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{1}は、次式である：

【０２２２】

【化１３４】



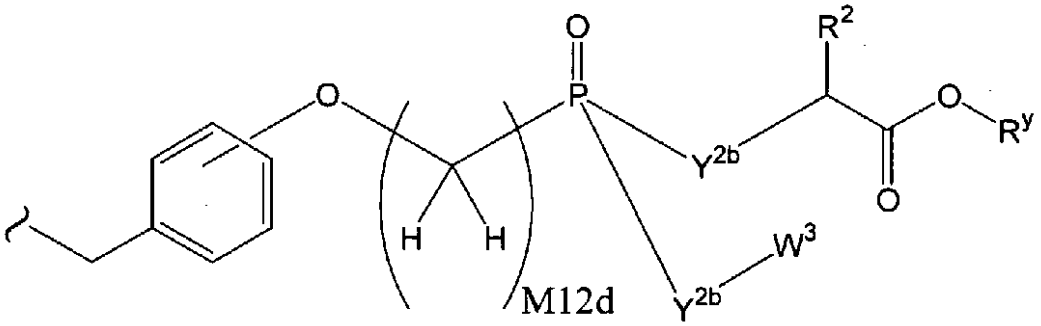
ここで、Ｗ$^{5\ a}$は、炭素環または複素環であり、ここで、Ｗ$^{5\ a}$は、別個に、０個または１個のＲ^{2}基で置換されている。

【０２２３】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{1}は、次式である：

【０２２４】

【化１３５】



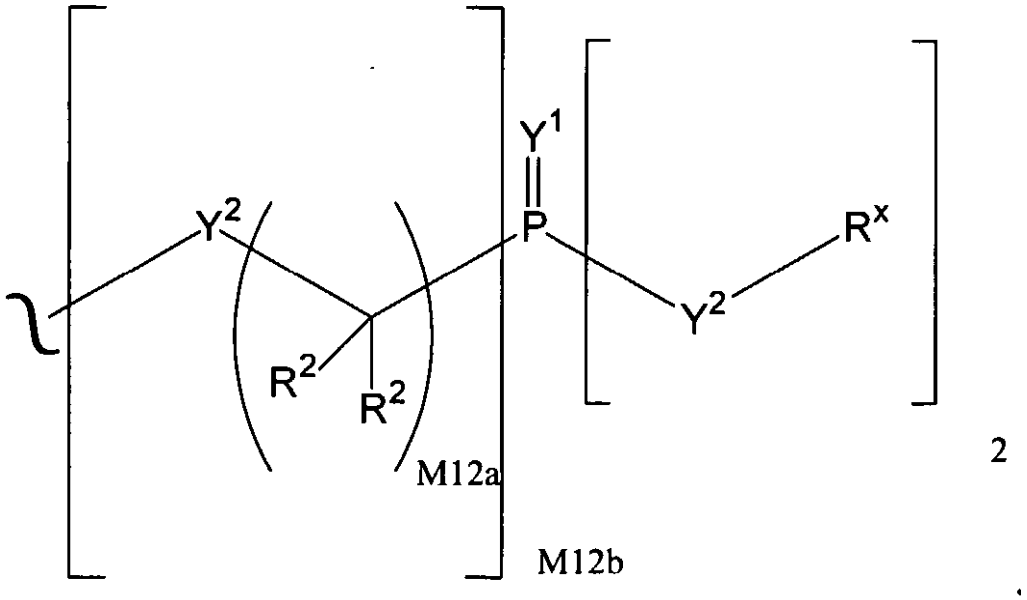
ここで、Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である。

【０２２５】

本発明の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２２６】

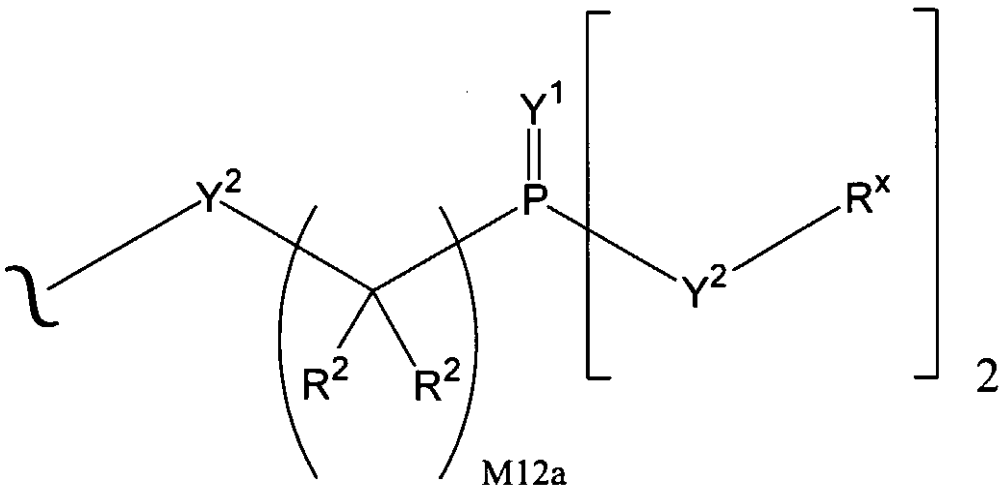
【化１３６】



本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２２７】

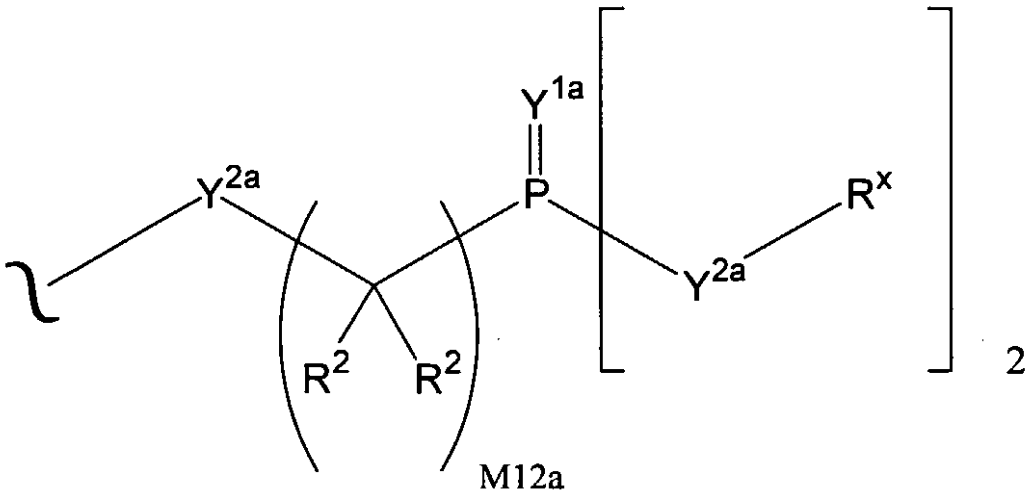
【化１３７】



本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２２８】

【化１３８】



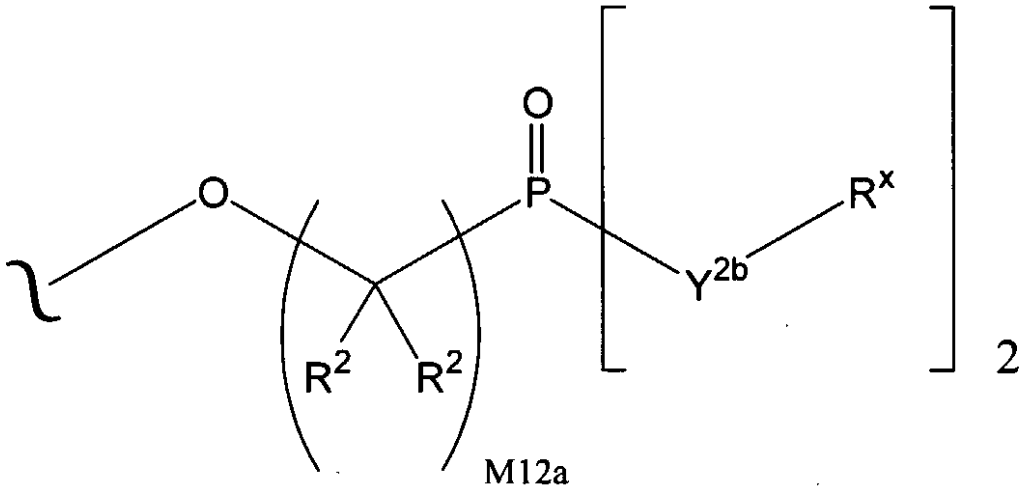
ここで、Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；そしてＹ$^{2\ a}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{x}）またはＳである。

【０２２９】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２３０】

【化１３９】



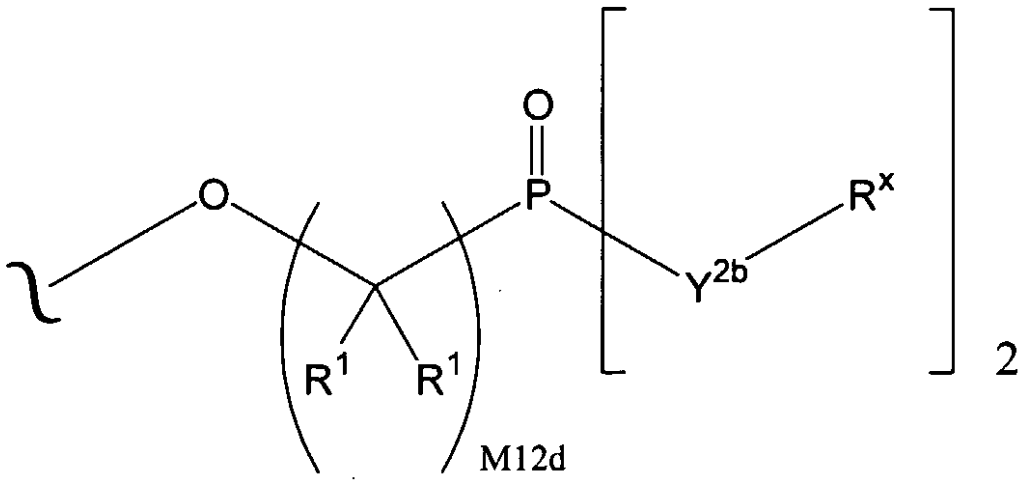
ここで、Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{x}）である。

【０２３１】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２３２】

【化１４０】



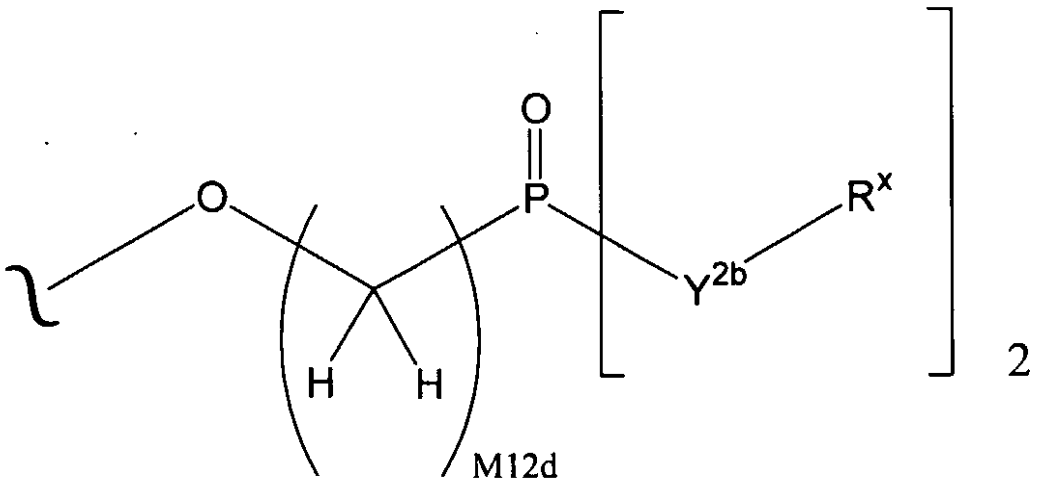
ここで、Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{x}）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である。

【０２３３】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２３４】

【化１４１】



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

【０２３５】

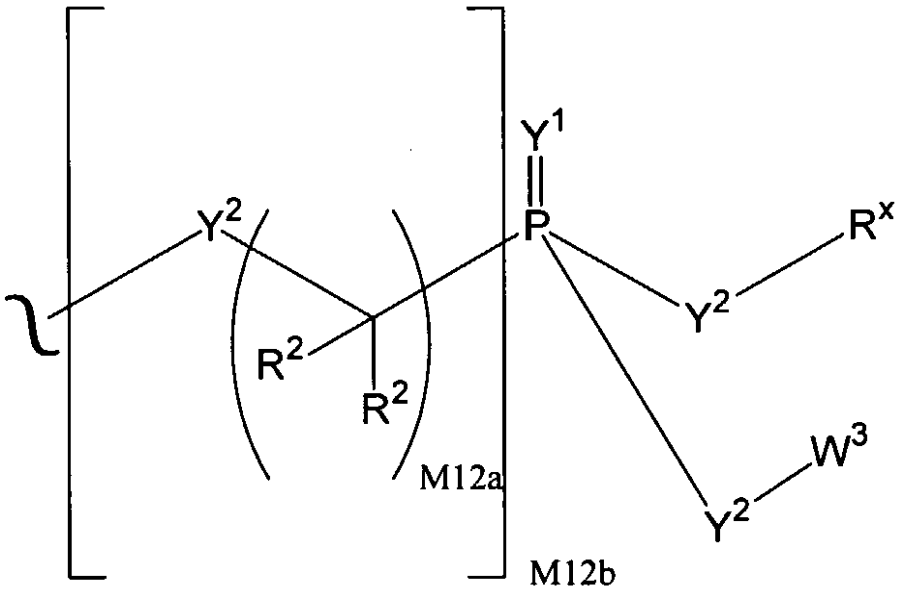
本発明の別の特定の実施態様では、Ｍ１２ｄは、１である。

【０２３６】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２３７】

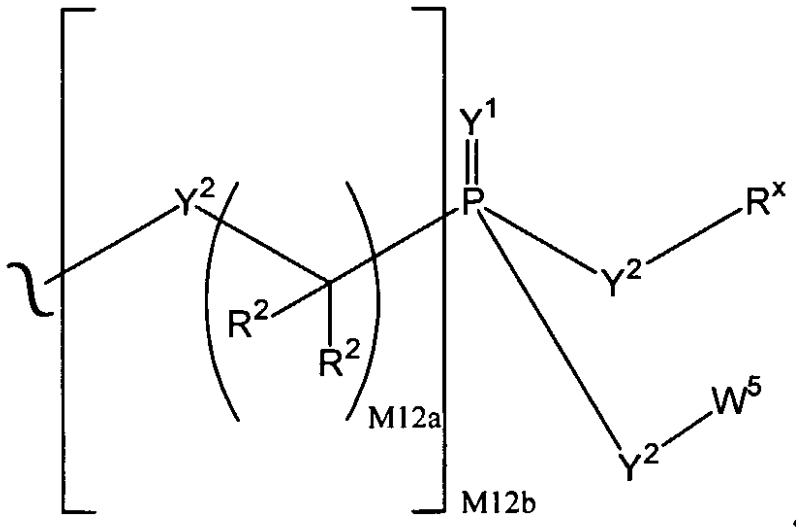
【化１４２】



本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２３８】

【化１４３】



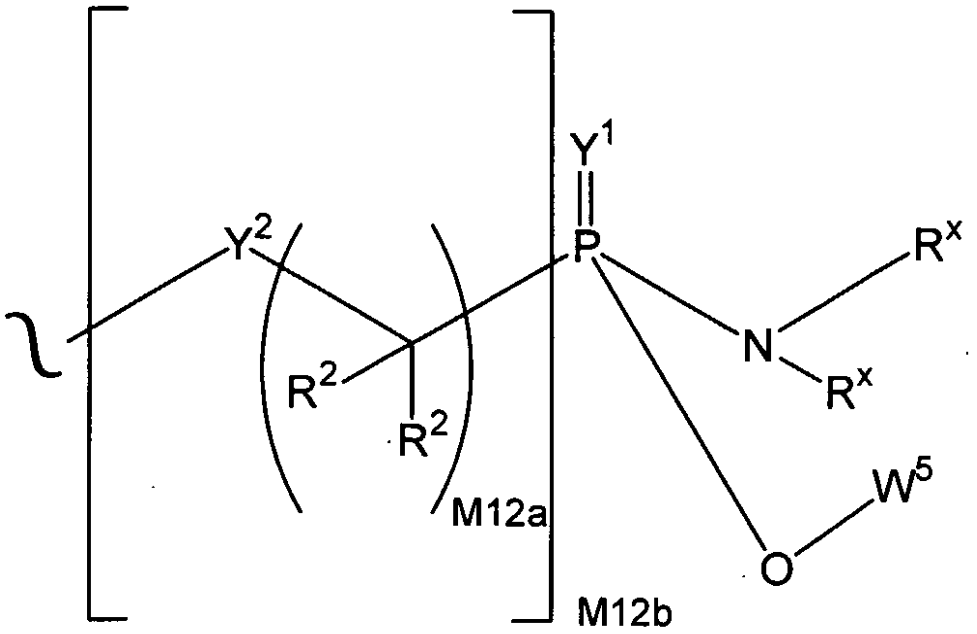
本発明の別の特定の実施態様では、W^5は、炭素環である。

【０２３９】

本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２４０】

【化１４４】



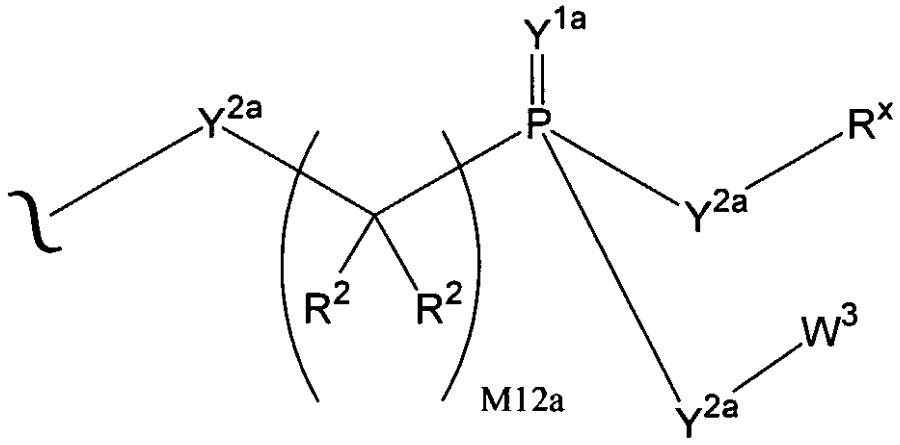
本発明の別の特定の実施態様では、W^5は、フェニルである。

【０２４１】

本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２４２】

【化１４５】



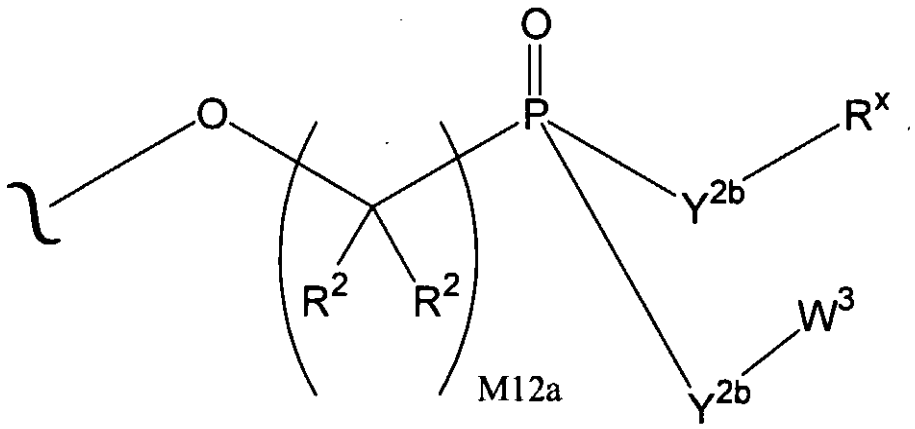
ここで、Y^{1a}は、ＯまたはＳである；そしてY^{2a}は、Ｏ、Ｎ（R^x）またはＳである。

【０２４３】

本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２４４】

【化１４６】



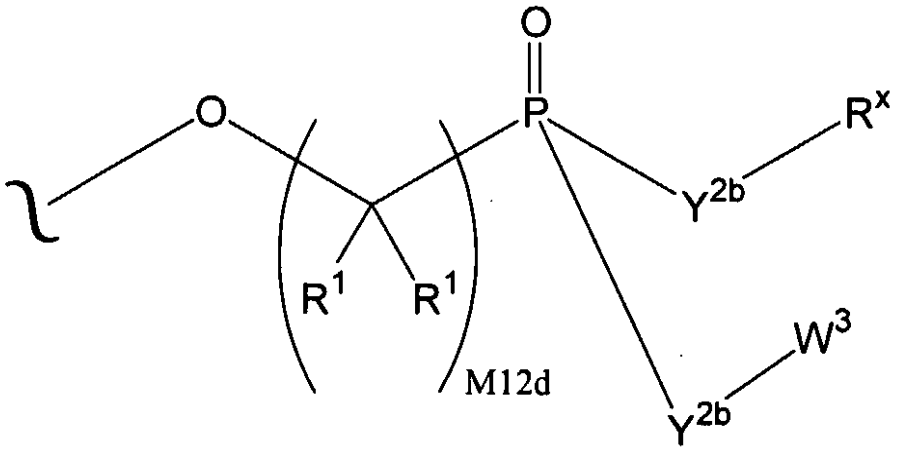
ここで、Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{x}）である。

【０２４５】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２４６】

【化１４７】



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

【０２４７】

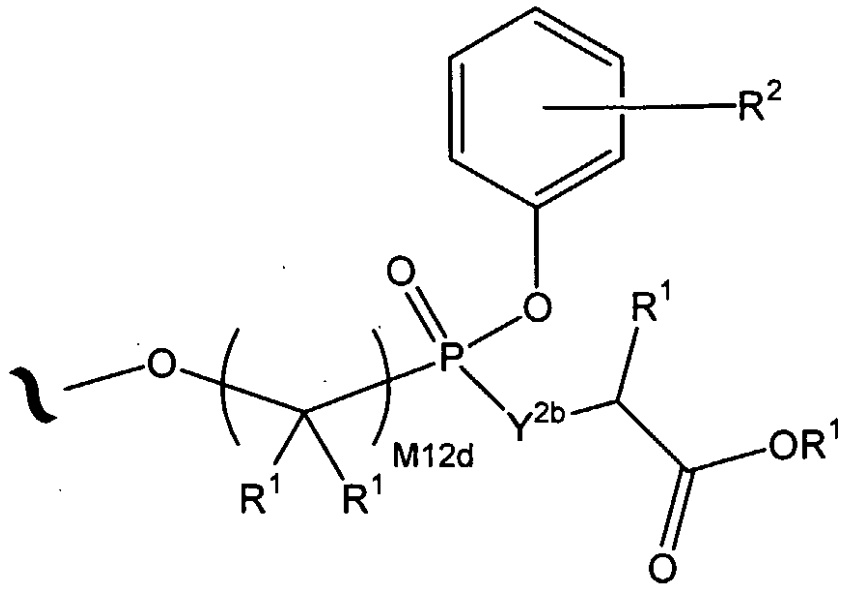
本発明の別の特定の実施態様では、Ｒ^{1}は、Ｈである。

【０２４８】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２４９】

【化１４８】



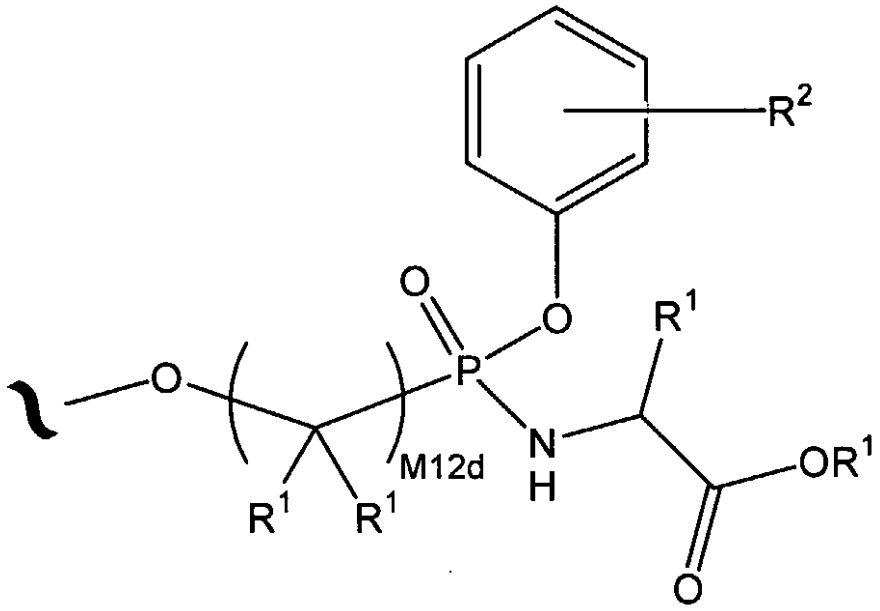
ここで、該フェニル炭素環は、０個、１個、２個または３個のＲ^{2}基で置換されている。

【０２５０】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２５１】

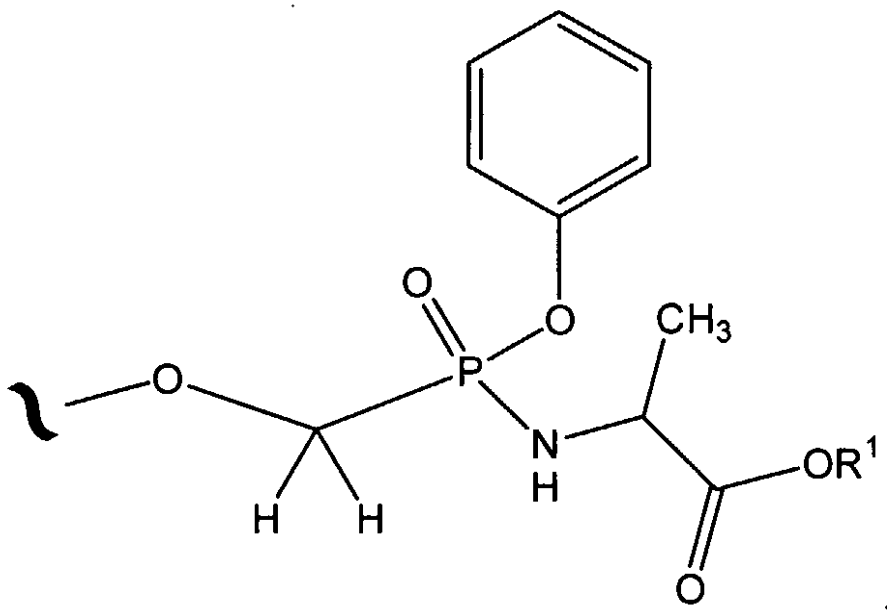
【化１４９】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２５２】

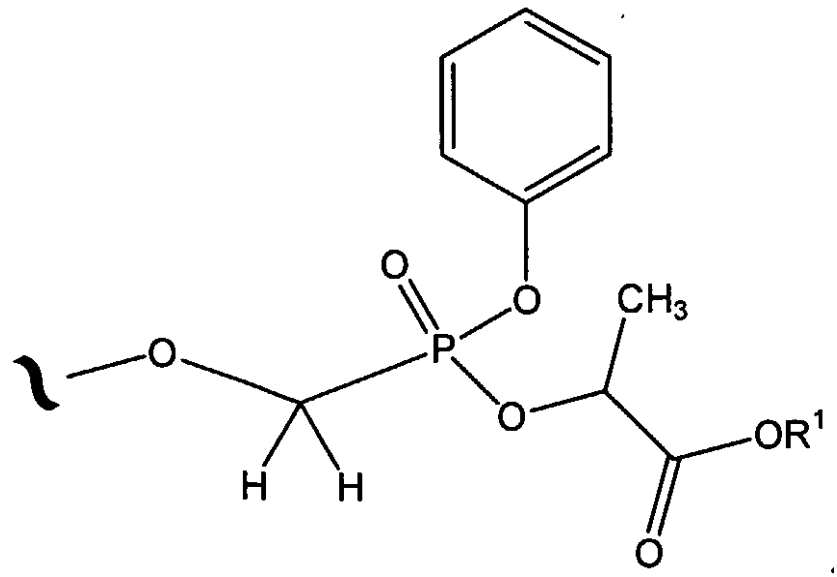
【化１５０】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２５３】

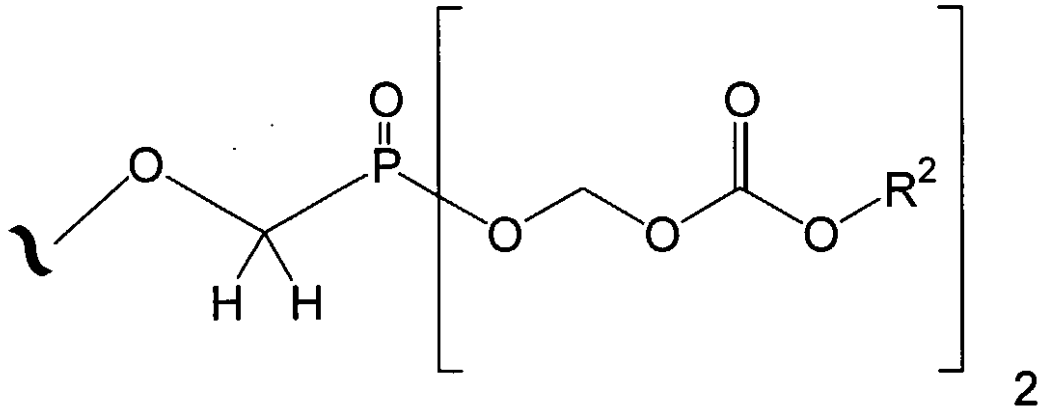
【化１５１】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２５４】

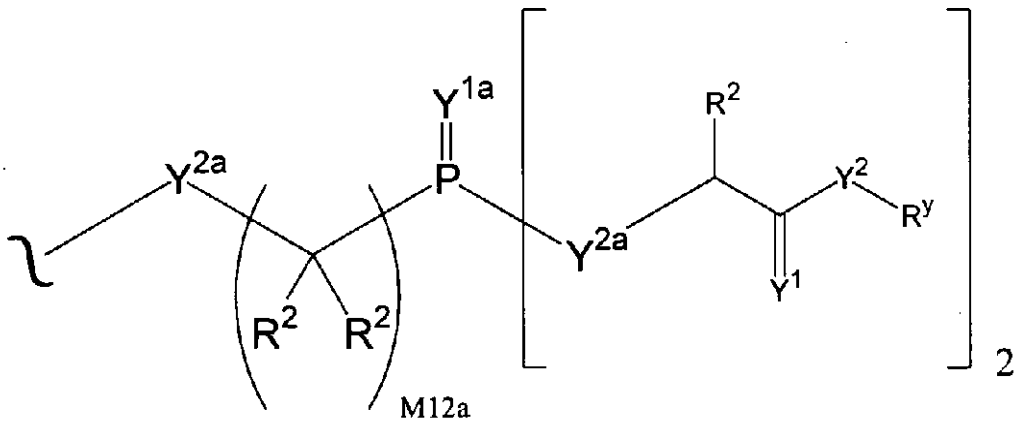
【化１５２】



本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２５５】

【化１５３】



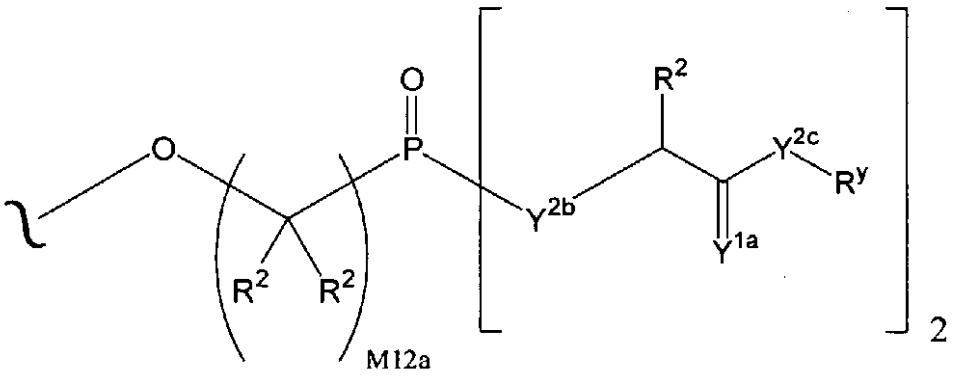
ここで、Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；そしてＹ$^{2\ a}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{2}）またはＳである。

【０２５６】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２５７】

【化１５４】



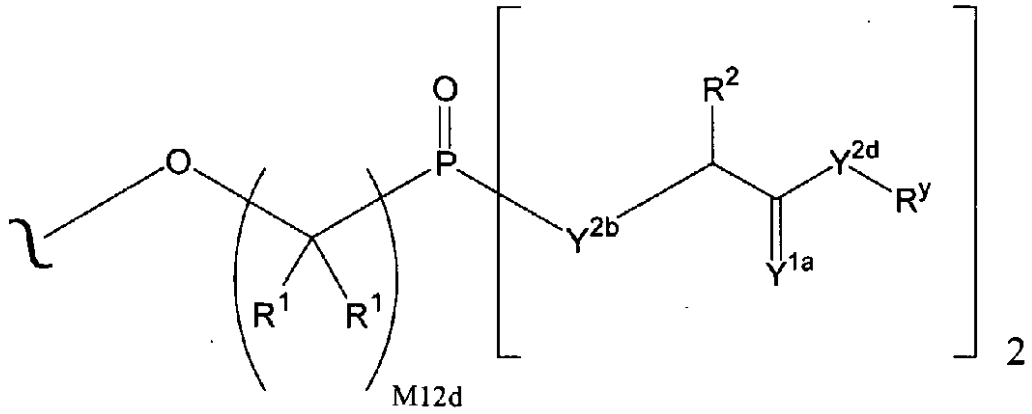
ここで、Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；そしてＹ$^{2\ c}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{y}）またはＳである。

【０２５８】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２５９】

【化１５５】



M12d

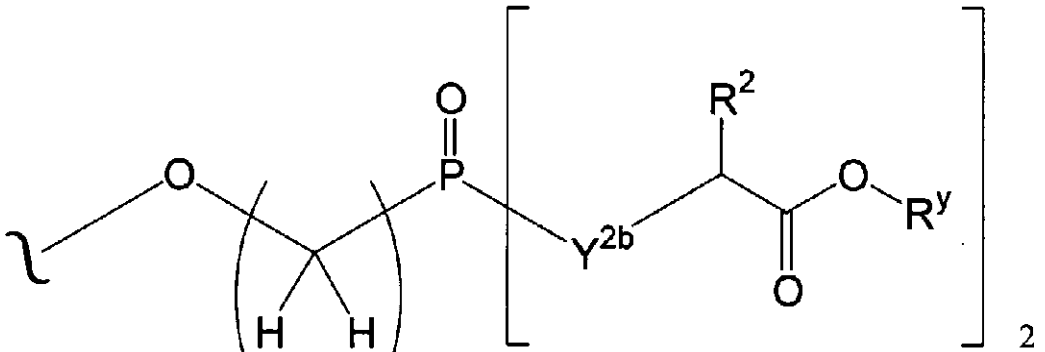
ここで、Ｙ[1 a]は、ＯまたはＳである；Ｙ[2 b]は、ＯまたはＮ（Ｒ[2]）である；Ｙ[2 d]は、ＯまたはＮ（Ｒ[y]）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である。

【０２６０】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[3]は、次式である：

【０２６１】

【化１５６】



M12d

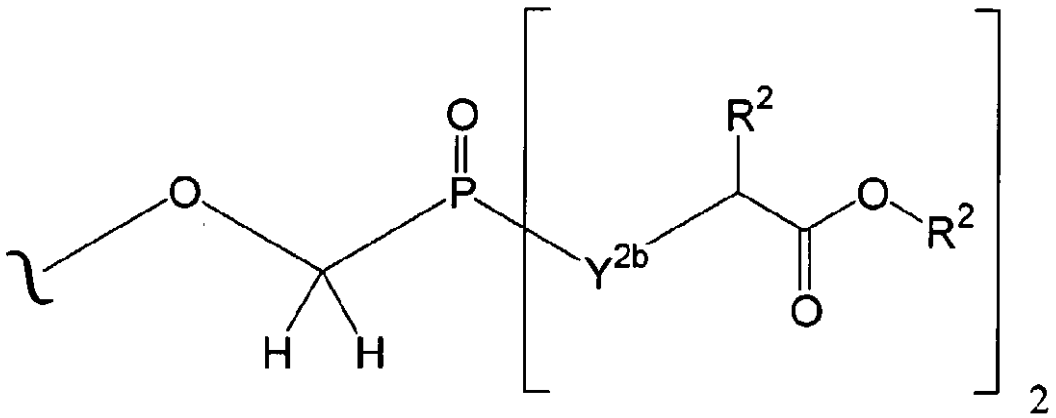
ここで、Ｙ[2 b]は、ＯまたはＮ（Ｒ[2]）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である。

【０２６２】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ[3]は、次式である：

【０２６３】

【化１５７】



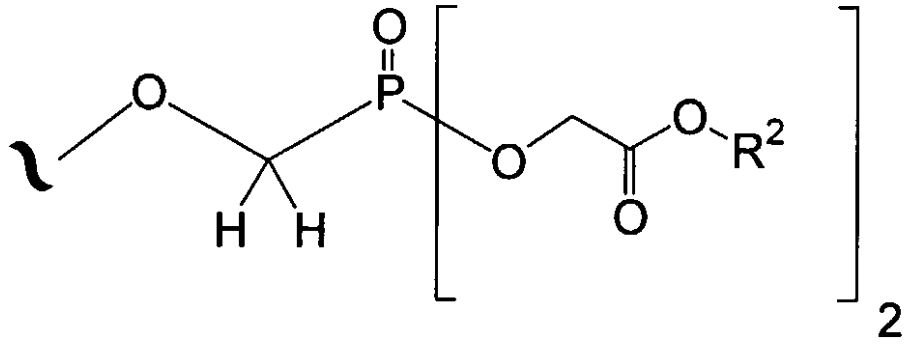
ここで、Y^{2b}は、ＯまたはＮ（R^2）である。

【０２６４】

本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２６５】

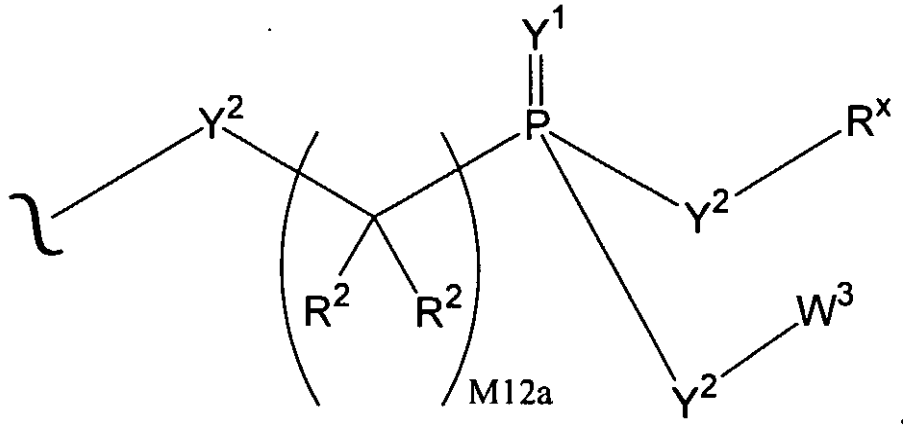
【化１５８】



本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２６６】

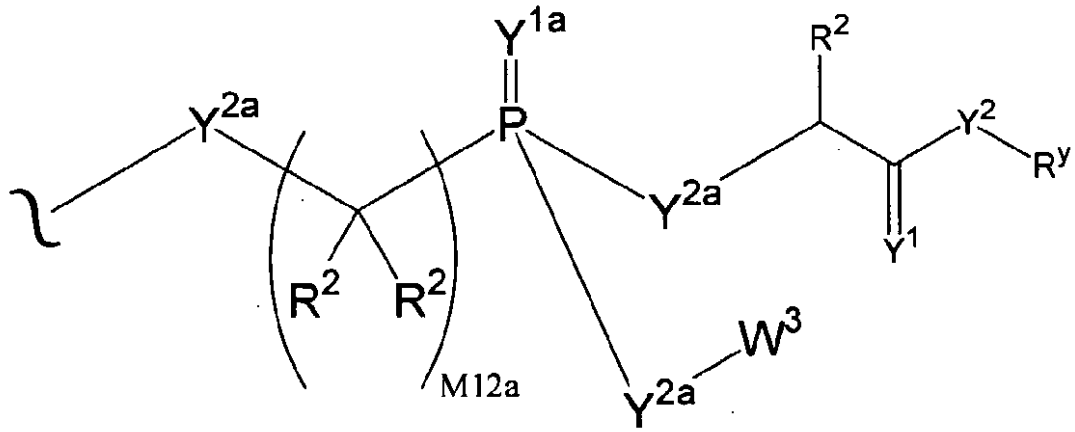
【化１５９】



本発明の別の特定の実施態様では、A^3は、次式である：

【０２６７】

【化１６０】



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

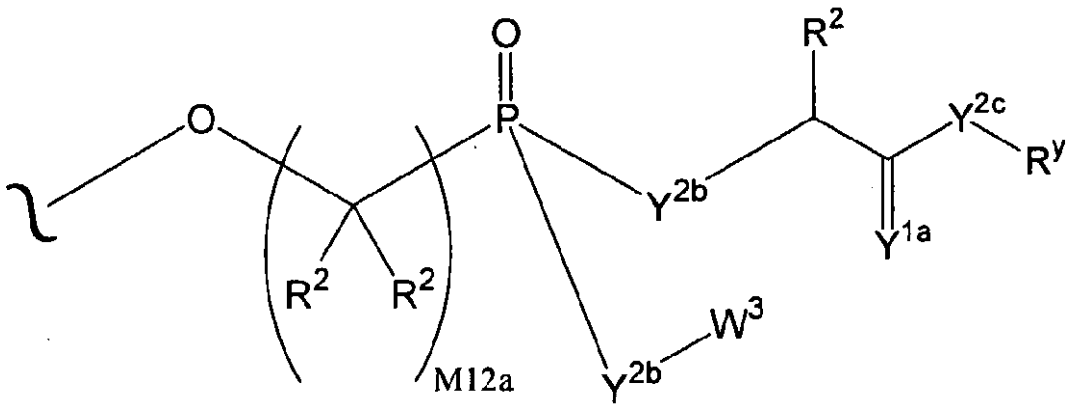
。

【０２６８】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２６９】

【化１６１】



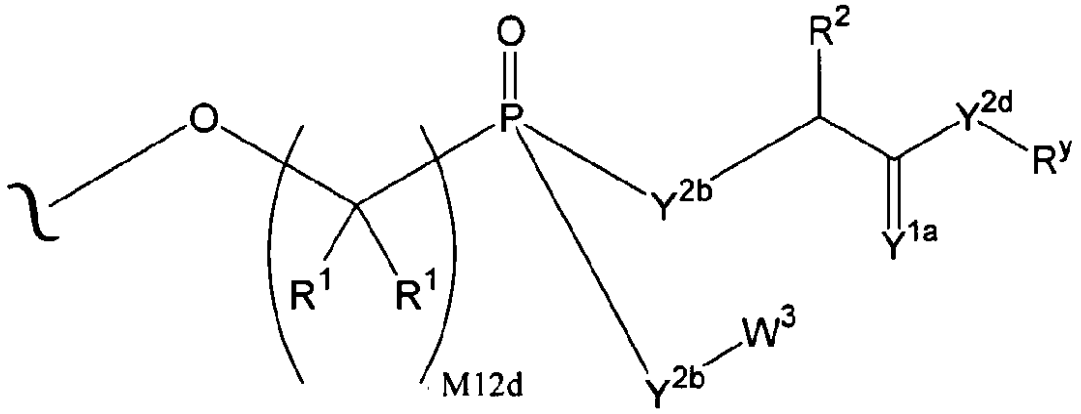
ここで、Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；そしてＹ$^{2\ c}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{y}）またはＳである。

【０２７０】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２７１】

【化１６２】



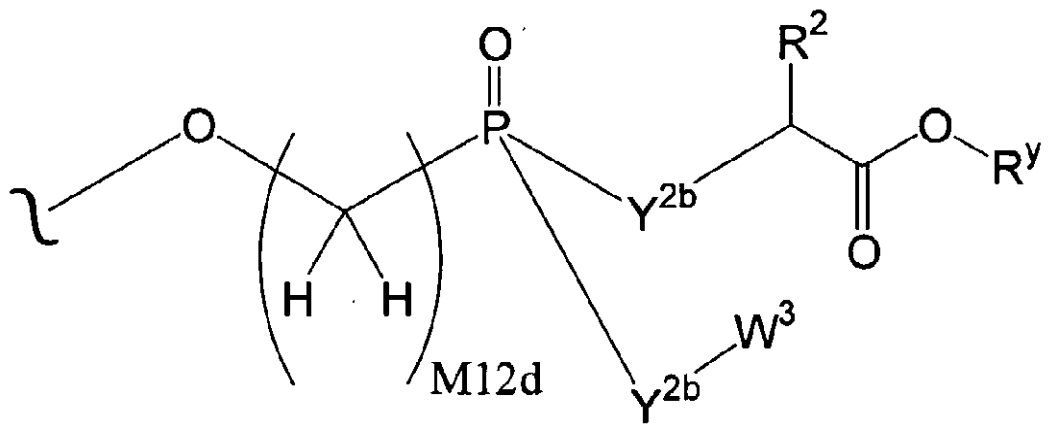
ここで、Ｙ$^{1\ a}$は、ＯまたはＳである；Ｙ$^{2\ b}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；Ｙ$^{2\ d}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{y}）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である。

【０２７２】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２７３】

【化１６３】



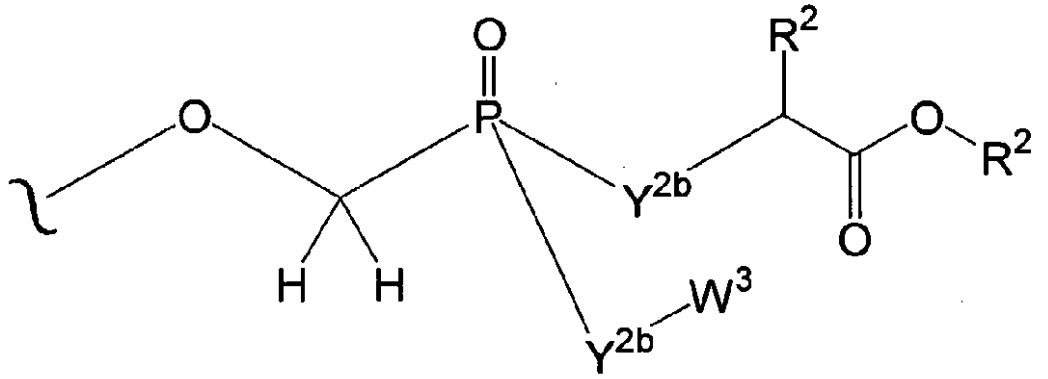
ここで、Ｙ^{2b}は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８である。

【０２７４】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

【０２７５】

【化１６４】



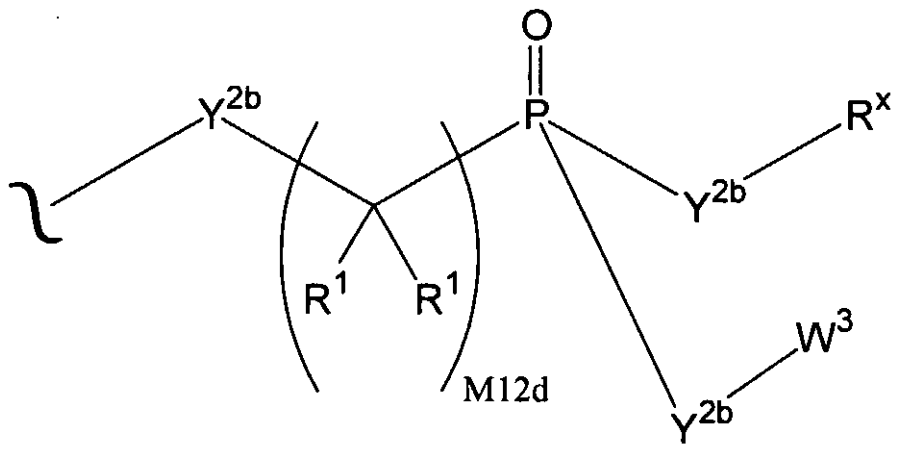
ここで、Ｙ^{2b}は、ＯまたはＮ（Ｒ^{2}）である。

【０２７６】

本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：

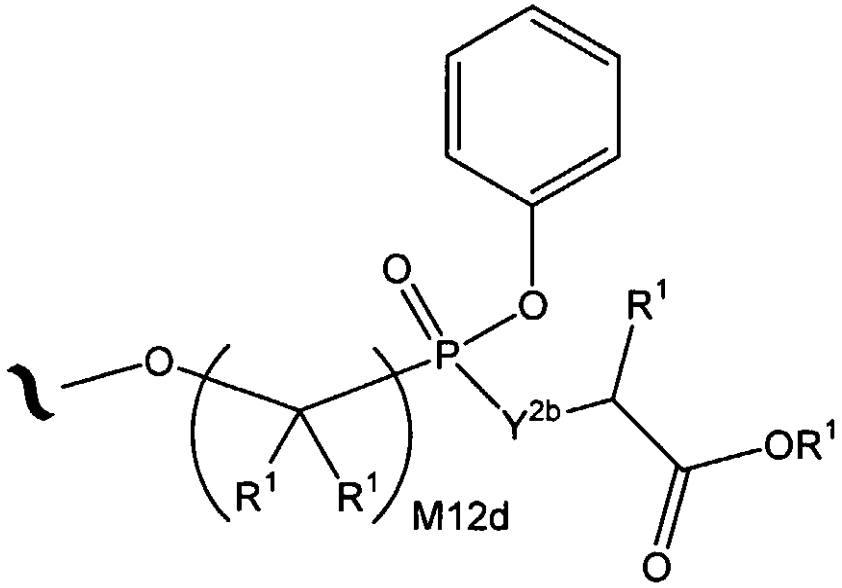
【０２７７】

【化１６５】

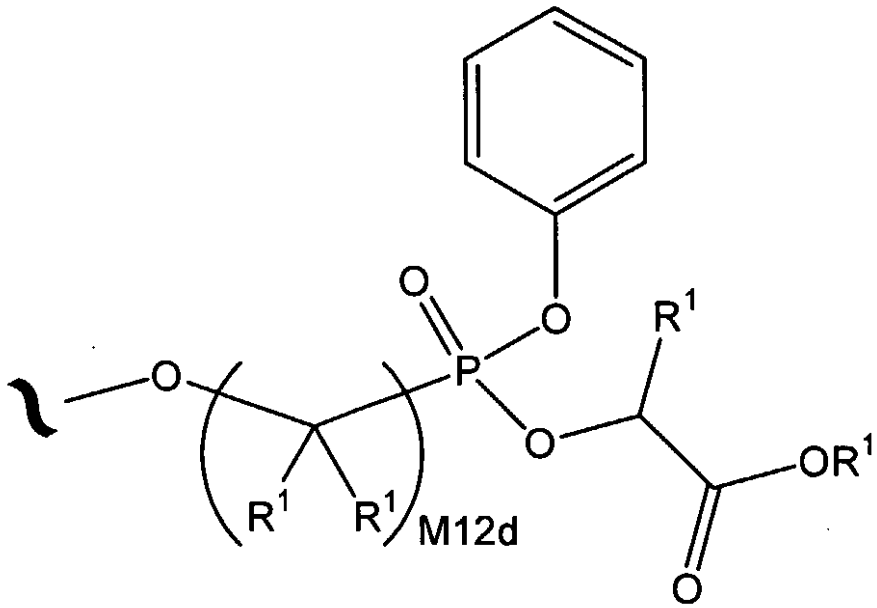


ここで：Ｙ^{2b}は、ＯまたはＮ（Ｒ^{x}）である；そしてＭ１２ｄは、１、２、３、４、５

、６、７または８である。
【０２７８】
本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：
【０２７９】
【化１６６】

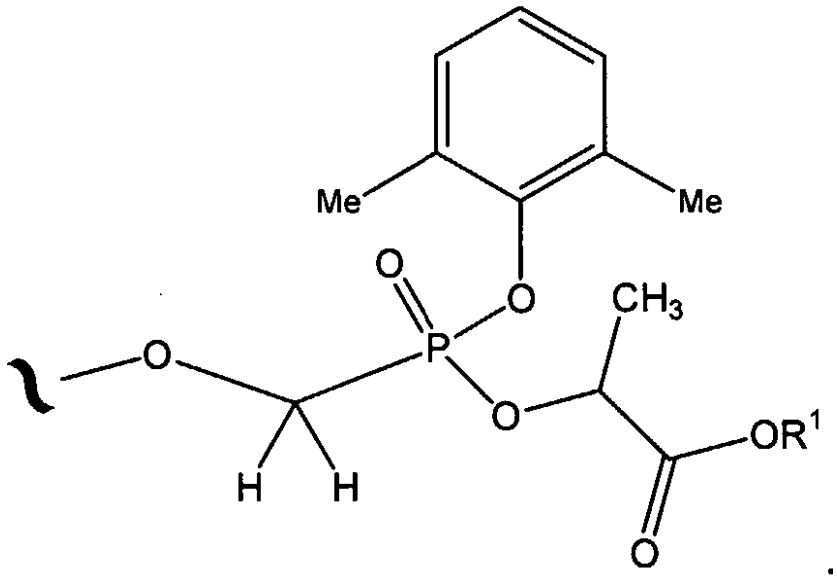


ここで、該フェニル炭素環は、０個、１個、２個または３個のＲ^{2}基で置換されている。
【０２８０】
本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：
【０２８１】
【化１６７】



ここで、該フェニル炭素環は、０個、１個、２個または３個のＲ^{2}基で置換されている。
【０２８２】
本発明の別の特定の実施態様では、Ａ^{3}は、次式である：
【０２８３】

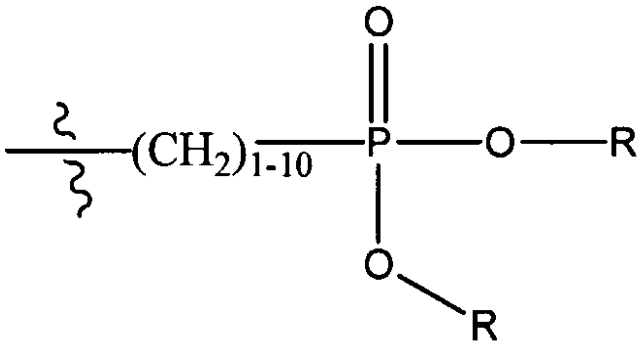
【化１６８】



本発明の特定の実施態様では、Ａ^{0}は、次式である：

【０２８４】

【化１６９】



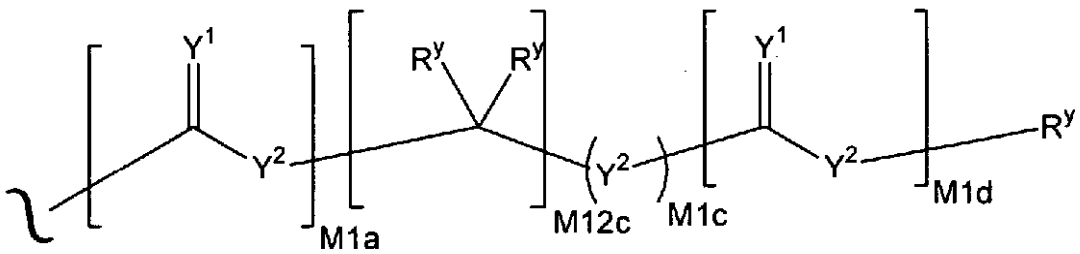
ここで、各Ｒは、別個に、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである。

【０２８５】

本発明の特定の実施態様では、Ｒ^{x}は、別個に、Ｈ、Ｒ^{1}、Ｗ^{3}、保護基、または次式である：

【０２８６】

【化１７０】



ここで：

Ｒ^{y}は、別個に、Ｈ、Ｗ^{3}、Ｒ^{2}または保護基である；

Ｒ^{1}は、別個に、Ｈまたは１個～１８個の炭素原子のアルキルである；

Ｒ^{2}は、別個に、Ｈ、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}またはＲ^{4}であり、ここで、各Ｒ^{4}は、別個に、０個～３個のＲ^{3}基で置換されているか、あるいは炭素原子で一緒になって、２個のＲ^{2}基は

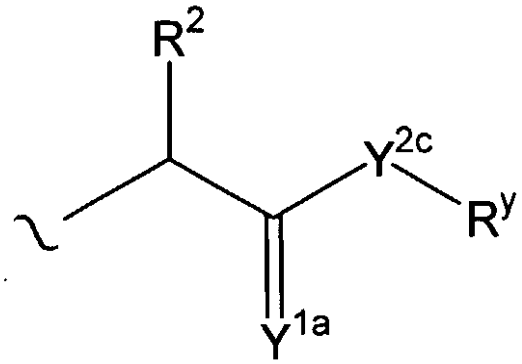
、３個～８個の炭素の環を形成し、該環は、０個～３個のＲ[3]基で置換され得る。

【０２８７】

本発明の特定の実施態様では、Ｒ[x]は、次式である：

【０２８８】

【化１７１】



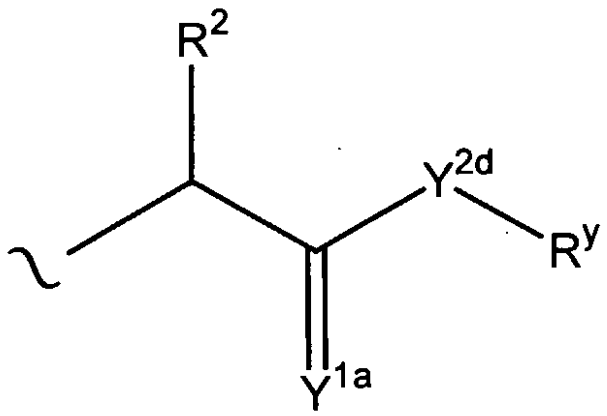
ここで、Ｙ[1a]は、ＯまたはＳである；そしてＹ[2c]は、Ｏ、Ｎ（Ｒ[y]）またはＳである。

【０２８９】

本発明の特定の実施態様では、Ｒ[x]は、次式である：

【０２９０】

【化１７２】



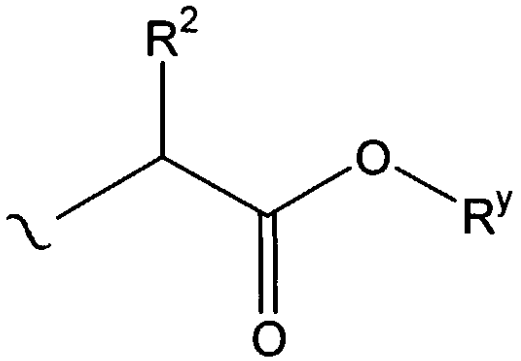
ここで、Ｙ[1a]は、ＯまたはＳである；そしてＹ[2d]は、ＯまたはＮ（Ｒ[y]）である。

【０２９１】

本発明の特定の実施態様では、Ｒ[x]は、次式である：

【０２９２】

【化１７３】



本発明の特定の実施態様では、Ｒ[y]は、水素または１個～１０個の炭素のアルキルであ

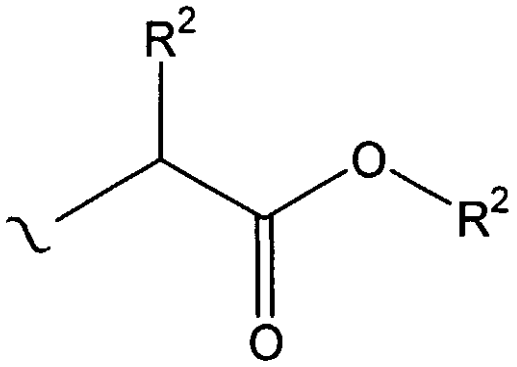
る。

【０２９３】

本発明の特定の実施態様では、Ｒ^{x}は、次式である：

【０２９４】

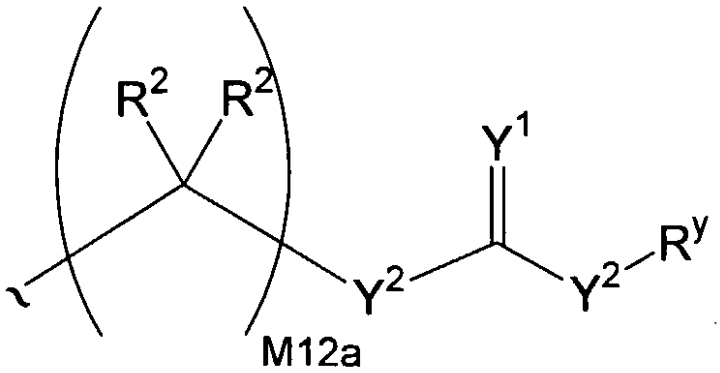
【化１７４】



本発明の特定の実施態様では、Ｒ^{x}は、次式である：

【０２９５】

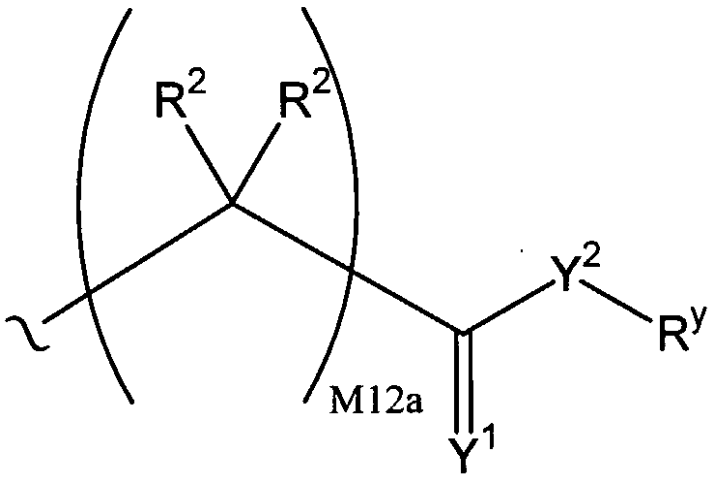
【化１７５】



本発明の特定の実施態様では、Ｒ^{x}は、次式である：

【０２９６】

【化１７６】

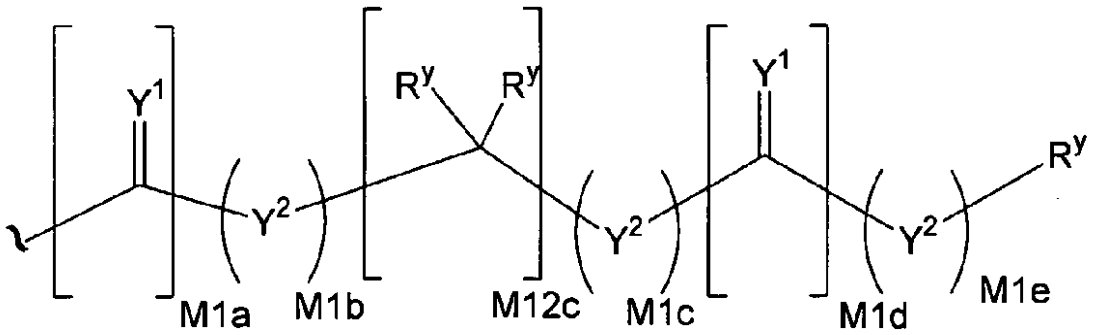


本発明の特定の実施態様では、Ｙ^{1}は、ＯまたはＳである。

【０２９７】

本発明の特定の実施態様では、Ｙ^{2}は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{y}）またはＳである。

【０２９８】
本発明の特定の１実施態様では、R^xは、次式の基である：
【０２９９】
【化１７７】



ここで：
ｍ１ａ、ｍ１ｂ、ｍ１ｃ、ｍ１ｄおよびｍ１ｅは、別個に、０または１である；
ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である；
R^yは、Ｈ、W^3、R^2または保護基である；
但し：
もし、ｍ１ａ、ｍ１２ｃおよびｍ１ｄが０なら、ｍ１ｂ、ｍ１ｃおよびｍ１ｅは、０である；
もし、ｍ１ａおよびｍ１２ｃが０であり、そしてｍ１ｄが０ではないなら、ｍ１ｂおよびｍ１ｃは、０である；
もし、ｍ１ａおよびｍ１ｄが０であり、ｍ１２ｃが０ではないなら、ｍ１ｂと、ｍ１ｃおよびｍ１ｅの少なくとも１個とは、０である；
もし、ｍ１ａが０であり、そしてｍ１２ｃおよびｍ１ｄが０ではないなら、ｍ１ｂは、０である；
もし、ｍ１２ｃおよびｍ１ｄが０であり、そしてｍ１ａが０ではないなら、ｍ１ｂ、ｍ１ｃおよびｍ１ｅの少なくとも２個は、０である；
もし、ｍ１２ｃが０であり、そしてｍ１ａおよびｍ１ｄが０ではないなら、ｍ１ｂおよびｍ１ｃの少なくとも１個は、０である；そして
もし、ｍ１ｄが０であり、そしてｍ１ａおよびｍ１２ｃが０ではないなら、ｍ１ｃおよびｍ１ｅの少なくとも１個は、０である。
【０３００】
本発明の化合物では、W^5炭素環およびW^5複素環は、別個に、０個～３個のR^2基で置換され得る。W^5は、飽和環、不飽和環または芳香環であり得、これは、単環式または二環式の炭素環または複素環を含む。W^5は、３個～１０個の環原子（例えば、３個～７個の環原子）を有し得る。これらのW^5環は、３個の環原子を含有するとき、飽和であり、４個の環原子を含有するとき、飽和またはモノ不飽和であり、５個の環原子を含有するとき、飽和、モノ不飽和またはジ不飽和であり、そして６個の環原子を含有するとき、飽和、モノ不飽和、ジ不飽和または芳香族である。
【０３０１】
W^5複素環は、３個～７個の環メンバー（２個～６個の炭素原子および１個～３個のヘテロ原子（これは、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される））を有する単環または７個～１０個の環メンバー（４個～９個の炭素原子および１個～３個のヘテロ原子（これは、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される））を有する二環であり得る。W^5複素環単環は、３個～６個の環原子（２個～５個の炭素原子および１個～２個のヘテロ原子（これは、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される））を有し得る；または５個または６個の環原子（３個～５個

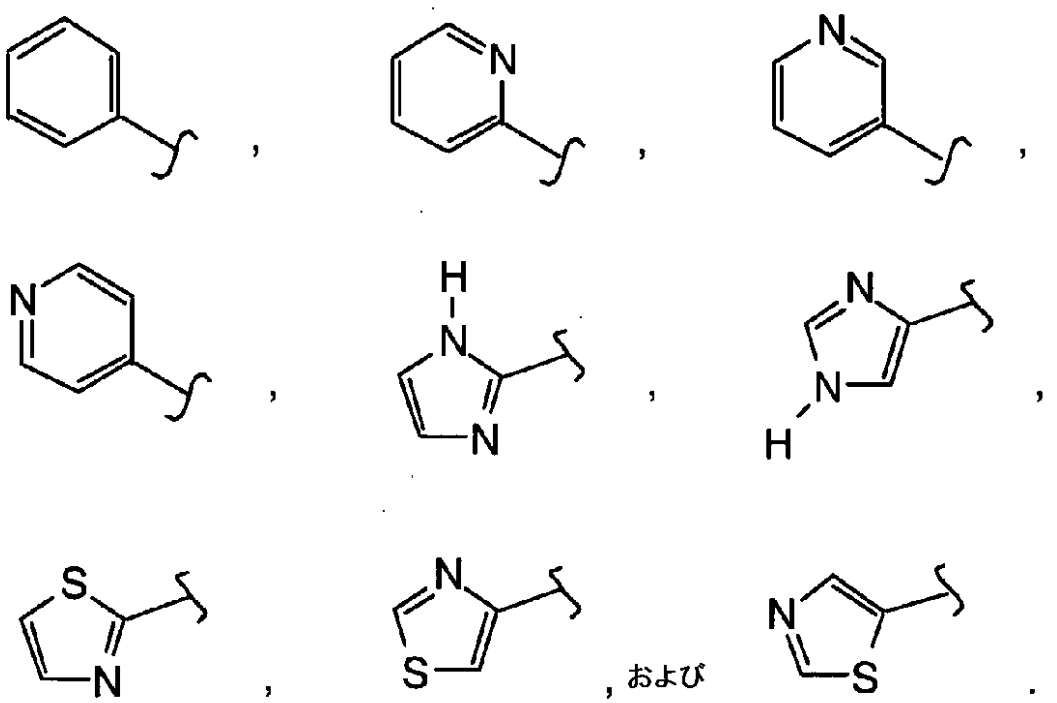
の炭素原子および１個～２個のヘテロ原子（これは、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される））を有し得る。Ｗ^{5}複素環二環は、７個～１０個の環原子（６個～９個の炭素原子および１個～２個のヘテロ原子（これは、Ｎ、ＯおよびＳから選択される））を有する（これらは、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］系として、配列される）；または９個～１０個の環原子（８個～９個の炭素原子および１個～２個のヘテロ原子（これは、ＮおよびＳから選択される））を有する（これらは、ビシクロ［５，６］または［６，６］系として、配列される）。このＷ^{5}複素環は、安定な共有結合により、炭素、窒素、イオウまたは他の原子を介して、Ｙ^{2}に結合され得る。

【０３０２】

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

【０３０３】

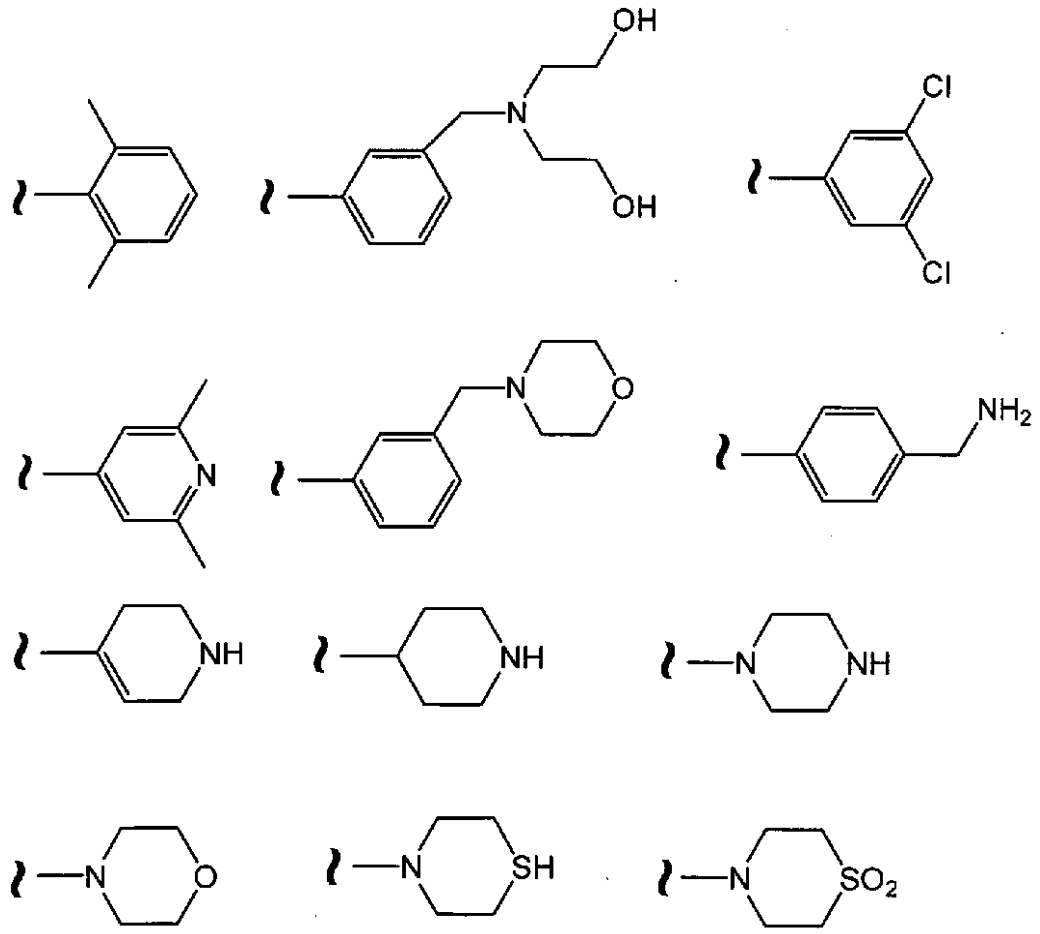
【化１７８】



Ｗ^{5}炭素環および複素環は、別個に、０個～３個のＲ^{2}基で置換され得る。例えば、置換Ｗ^{5}炭素環には、以下が挙げられる：

【０３０４】

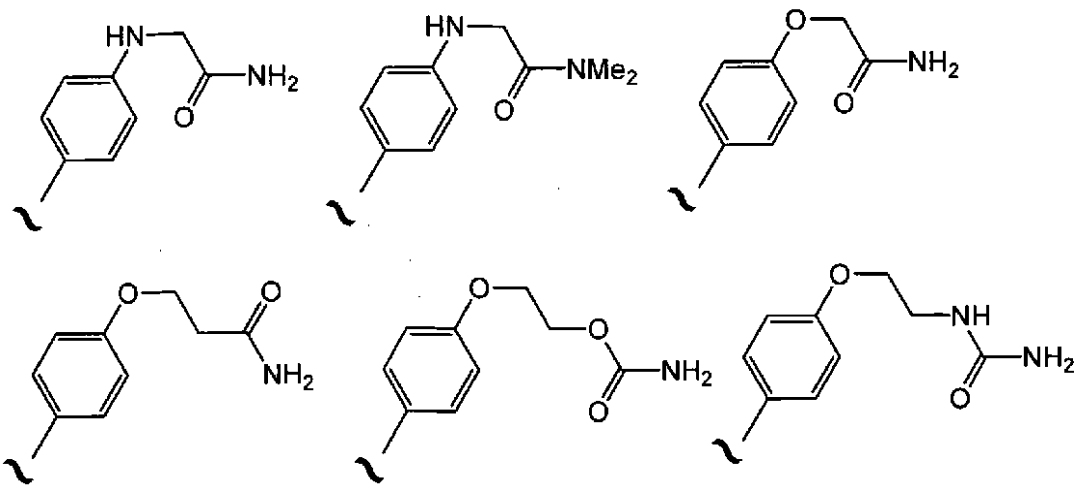
【化１７９】



置換フェニル炭素環の例には、以下が挙げられる：

【０３０５】

【化１８０】



（連結基およびリンカー）

本発明は、直接（例えば、共有結合を介して）または連結基（すなわち、リンカー）を介して、いずれかで、１個またはそれ以上のホスホネート基に連結されたキナーゼ阻害化合物を含有する抱合体を提供する。このリンカーの性質は、このホスホネート含有化合物が治療薬として機能する性能を妨害しないという条件で、重要ではない。このホスホネートまたはリンカーは、この化合物の水素または他の部分を除去してホスホネートまたはリンカーの結合のための開放原子価を提供することにより、その化合物上の任意の実行可能

な位置で、この化合物に連結できる。

【０３０６】

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

【０３０７】

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

【０３０８】

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

【０３０９】

本発明の他の実施態様では、前記連結基またはリンカーは、ＤＲＵＧとＰ（＝Ｙ１）残基とを、約５オングストローム～約２００オングストローム（これらを含めて）の長さだけ分離する。

【０３１０】

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

【０３１１】

本発明の他の実施態様では、前記連結基またはリンカーは、式Ｗ－Ａであり、ここで、Ａは、（C_1～C_{24}）アルキル、（C_2～C_{24}）アルケニル、（C_2～C_{24}）アルキニル、（C_3～C_8）シクロアルキル、（C_6～C_{10}）アリールまたはそれらの組合せであり、ここで、Ｗは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－または直接結合である；ここで、各Ｒは、別個に、Ｈまたは（C_1～C_6）アルキルである。

【０３１２】

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

【０３１３】

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

【０３１４】

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

【０３１５】

本発明の他の実施態様では、前記連結基またはリンカーは、式Ｗ－（CH_2）$_n$であり、ここで、ｎは、約１と約１０の間である；そしてＷは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ

）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ＝Ｎ（Ｒ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｒ）＝Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｓ（Ｏ）$_{M2}$－または直接結合である；ここで、各Ｒは、別個に、Ｈまたは（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。

【０３１６】

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

【０３１７】

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

【０３１８】

（細胞内標的化）

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

【０３１９】

細胞内部を通過した後、このホスホネートまたはプロドラッグ化合物の細胞内酵素切断または改変は、「捕捉」機構による切断された化合物または改変された化合物の細胞内蓄積を生じ得る。その後、切断された化合物または改変された化合物は、その化合物がホスホネートプロドラッグとして侵入する速度と比較してその細胞からその切断された化合物または改変された化合物が抜け得る速度を減少させる、電荷、極性、または他の物理的特性の有意な変化によって、その細胞中に「固定」され得る。治療効果が達成される他の機構もまた、作動可能であり得る。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物を含む酵素活性化機構が可能な酵素としては、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２０】

前述のことから、本発明に従って、多くの異なる薬剤が誘導体化できることが明らかである。多数のこのような薬剤は、本明細書中で具体的に言及されている。しかしながら、本発明に従って誘導体化するための薬剤の系統およびそれらの特定のメンバーの論述は、単に例示であり、網羅的であるとは解釈されないことが理解できるはずである。

【０３２１】

（キナーゼ阻害化合物）

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

【０３２２】

「キナーゼ阻害化合物」との用語には、少なくとも１種のキナーゼの活性を阻害する化合物が挙げられる。特に、これらの化合物には、ＰＤ　１７３９５５、ＰＤ　１６６３２６、およびＰＤ　１７３０７４だけでなく、Ｉｒｅｓｓａ、Ｔａｒｃｅｖａ、ＭＬＮ－５１８、ＺＤ－６４７４およびＣａｎｅｒｔｉｂ；ＰＤ－０３２５９０１；ＢＭＳ－３５４８２５；ＣＰ－５４７、６３２；ならびにＳｅｍａｘａｎｉｂ、ＳＵ－１１２４８、およびＧＷ　９４９９が挙げられる。

【０３２３】

典型的には、本発明の化合物は、約４００ａｍｕ～約１０，０００ａｍｕの分子量を有する；本発明の特定の実施態様では、化合物は、約５０００ａｍｕ未満の分子量を有する；本発明の他の特定の実施態様では、化合物は、約２５００ａｍｕ未満の分子量を有する；本発明の他の特定の実施態様では、化合物は、約１０００ａｍｕ未満の分子量を有する

；本発明の他の特定の実施態様では、化合物は、約８００ａｍｕ未満の分子量を有する；本発明の他の特定の実施態様では、化合物は、約６００ａｍｕ未満の分子量を有する；そして本発明の他の特定の実施態様では、化合物は、約６００ａｍｕ未満の分子量および約４００ａｍｕより高い分子量を有する。

【０３２４】

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

【０３２５】

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

【０３２６】

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

【０３２７】

再帰置換基は、本発明の意図した局面である。医化学の当業者は、このような置換基の万能性を理解している。本発明の実施態様において再帰置換基が存在している程度まで、その全数は、上で示したようにして、決定される。

【０３２８】

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

【０３２９】

本発明の１実施態様では、この化合物は、単離され精製された状態である。一般に、「単離され精製された」との用語は、その化合物が実質的に生体物質（例えば、滅駅、組織、細胞など）を含まないことを意味する。本発明の特定の１実施態様では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約５０重量％含まないことを意味する；他の実施態様では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約７５重量％含まないことを意味する；他の実施態様では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約９０重量％含まないことを意味する；他の実施態様では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約９８重量

％含まないことを意味する；他の実施態様では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約９９重量％含まないことを意味する。他の特定の実施態様では、本発明は、合成的に調製された（例えば、半ビボ）本発明の化合物または抱合体を提供する。

【０３３０】

本発明の１実施態様では、この化合物は、抗炎症性化合物ではない；他の実施態様では、この化合物は、抗感染薬ではない；他の実施態様では、この化合物は、免疫媒介性の病態に対して活性ではない；他の実施態様では、この化合物は、代謝疾患に対して活性ではない；他の実施態様では、この化合物は、抗ウイルス薬ではない；他の実施態様では、この化合物は、ヌクレオシドではない；他の実施態様では、この化合物は、ＩＭＰＤＨ阻害剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、代謝拮抗剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、ＰＮＰ阻害剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、セリン／トレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Ｆｌｔ３チロシンキナーゼ、ＭＡＰ　Ｅｒｋキナーゼ、ＪＡＫ３キナーゼ、ＶＥＧＦレセプターキナーゼ、ＰＤＧＦレセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼＣ、インスリンレセプターチロシンキナーゼ、またはＥＧＦレセプターチロシンキナーゼを阻害する；他の実施態様では、この化合物は、ゲフィチニブ、イマチニブ、エルロチニブ、バタラニブ、アルボシニブ（ａｌｖｏｃｉｄｉｂ）、ＣＥＰ－７０１、ＧＬＥＥＶＥＣ、ミドスタウリン、ＭＬＮ－５１８、ＰＤ－１８４３５２、ドラマピモド（ｄｏｒａｍａｐｉｍｏｄ）、ＢＡＹ－４３－９００６、またはＣＰ－６９０、５５０（これらは、１個またはそれ以上のホスホネートで置換されている）を阻害する。

【０３３１】

（細胞蓄積）

１つの実施態様において、本発明は、ヒトＰＢＭＣ（末梢血単核細胞）において蓄積し得る化合物を提供する。ＰＢＭＣとは、丸いリンパ球および単球を有する血球をいう。生理学的に、ＰＢＭＣは、感染に対する機構の重要な成分である。ＰＢＭＣは、標準的な密度勾配遠心分離により、正常な健常ドナーのヘパリン処理された全血または軟膜から単離され得、界面から収集され得、洗浄（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水）され得、そして凍結培地中にて保存され得る。ＰＢＭＣは、マルチウェルプレートで培養され得る。培養の種々の時点にて、上清が評価のために取り出されるか、または細胞が収集および分析されるかのいずれかであり得る（Ｓｍｉｔｈ　Ｒ．ら（２００３）Ｂｌｏｏｄ　１０２（７）：２５３２－２５４０）。本実施態様の化合物はさらに、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを含有し得る。より代表的には、このホスホネートまたはホスホネートプロドラッグは、本明細書中に記載のＡ^{3}構造を有し得る。

【０３３２】

代表的に、本発明の化合物は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さない化合物のアナログと比較した場合、ヒトＰＢＭＣにおいて、その化合物またはその化合物の細胞内代謝物の改善された細胞内半減期を示す。代表的に、半減期は、少なくとも約５０％、より代表的には少なくとも５０％～１００％の範囲で、なおより代表的には少なくとも約１００％、より代表的には約１００％よりもなお大きく、改善される。

【０３３３】

本発明の１つの実施態様において、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さない化合物のアナログと比較した場合、ヒトＰＢＭＣにおける上記化合物の代謝物の細胞内半減期が改善される。そのような実施態様において、その代謝物は、細胞内で生成、例えば、ヒトＰＢＭＣ内で生成し得る。その代謝物は、ヒトＰＢＭＣ内のホスホネートプロドラッグ切断の産物であり得る。そのホスホネートプロドラッグは切断され得、生理学的なｐＨにて、少なくとも１つの陰電荷を有する代謝物を形成し得る。この必要に応じてホスホネートを含有するホスホネートプロドラッグは、ヒトＰＢＭＣ内で酵素学的に切断され得、Ｐ－ＯＨ形態の少なくとも１つの活性水素原子を有するホスホネートを形成し得る。

【０３３４】
（立体異性体）
本発明の化合物は、キラル中心（例えば、キラル炭素またはリン原子）を有し得る。それゆえ、本発明の化合物には、全ての立体異性体（鏡像異性体、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体を含めて）が挙げられる。それに加えて、本発明の化合物には、任意のまたは全ての非対称キラル原子で、強化または分割鏡像異性体が挙げられる。言い換えれば、それらの描写から明らかなキラル中心は、そのキラル異性体またはラセミ混合物として、提供される。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方だけでなく、単離または合成した個々の光学異性体（これらは、それらの鏡像異性パートナーまたはジアステレオマーパートナーを実質的に含まない）は、全て、本発明の範囲内である。これらのラセミ混合物は、周知技術（例えば、光学活性補助剤（例えば、酸または塩基）を使って形成されたジアステレオマー塩の分離に続いて、それらの光学活性物質に戻す変換）により、それらの個々の実質的に光学的に純粋な異性体に分離される。大ていの場合、所望の光学異性体は、所望の出発物質の適切な立体異性体で開始して、立体特異的な反応により、合成される。
【０３３５】
本発明の化合物はまた、ある場合には、互変異性体として存在できる。１個だけの非局在化共鳴構造が描写され得るものの、このような形状の全ては、本発明の範囲内であると考慮される。例えば、エン－アミン互変異性体は、プリン、ピリミジン、イミダゾール、グアニジン、アミジンおよびテトラゾール系に存在でき、それらの可能な全ての互変異性体形状は、本発明の範囲内である。
【０３３６】
（塩および水和物）
本発明の組成物は、必要に応じて、本明細書中の化合物の塩（特に、薬学的に受容可能な非毒性塩（これは、例えば、Na^+、Li^+、K^+、Ca^{+2}およびMg^{+2}を含有する））を含有する。このような塩には、適当なカチオン（例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属イオンまたはアンモニウムおよび四級アミノイオン）と酸アニオン部分（典型的には、カルボン酸）とを配合することにより誘導したものが挙げられる。一価塩は、もし、水溶性塩が望ましいなら、好ましい。
【０３３７】
金属塩は、典型的には、金属水酸化物を本発明の化合物と反応させることにより、調製される。このようにして調製される金属塩の例には、Li^+、Na^+およびK^+を含有する塩がある。溶解性が低い金属塩は、適当な金属化合物を加えることにより、溶解性が高い塩の溶液から沈殿され得る。
【０３３８】
それに加えて、塩基中心（典型的には、アミン）または酸性基に、ある種の有機酸および無機酸（例えば、ＨＣｌ、ＨＢｒ、H_2SO_4、H_3PO_4または有機スルホン酸）を酸付加することから、形成され得る。最後に、本明細書中の組成物は、本発明の化合物を、それらの非イオン化形状だけでなく双性イオン形状および水和物のように化学量論量の水と配合して含有することが理解できるはずである。
【０３３９】
また、その親化合物と１種またはそれ以上のアミノ酸との塩も、本発明の範囲内である。上記アミノ酸のいずれか（特に、タンパク質成分として見られる天然に生じるアミノ酸）が適当であるが、このアミノ酸は、典型的には、塩基基または酸基を備えた側鎖を有するもの（例えば、リジン、アルギニンまたはグルタミン酸）または中性基を備えた側鎖を有するもの（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシンまたはロイシン）である。
【０３４０】
（キナーゼを阻害する方法）
本発明の他の局面は、少なくとも１種のキナーゼの活性を阻害する方法に関し、該方法

は、キナーゼを含むことが疑われた検体を、本発明の組成物と接触させる工程を包含する。

【０３４１】

本発明の化合物は、キナーゼ阻害剤として、このような阻害剤用の中間体として作用し得るか、または本明細書中で記述した他の有用性を有し得る。これらの阻害剤は、少なくとも１種のキナーゼに結合する。キナーゼを結合する化合物は、異なる可逆性の程度で、結合し得る。実質的に非可逆的に結合する化合物は、本発明のこの方法で使用するのに理想的な候補である。一旦、標識されると、実質的に非可逆的に結合する化合物は、キナーゼの検出用のプローブとして、有用である。従って、本発明は、キナーゼを含むことが疑われた検体で少なくとも１種のキナーゼを検出する方法に関し、該方法は、以下の工程を包含する：キナーゼを含むことが疑われた検体を、標識に結合した本発明の化合物を含有する組成物で処理する工程；および該標識の活性に対する該検体の効果を観察する工程。適当な標識は、診断分野で周知であり、これらには、遊離ラジカル、蛍光体、放射性同位体、酵素、化学発光基および色原体が挙げられる。本明細書中の化合物は、官能基（例えば、ヒドロキシルまたはアミノ）を使用して、通常の様式で、標識される。

【０３４２】

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

【０３４３】

本発明の処理工程は、本発明の組成物を上記検体に加える工程を包含するか、または該組成物の前駆体を該検体に加える工程を包含する。この添加工程は、上記の任意の投与方法を包含する。

【０３４４】

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

【０３４５】

多くの有機体は、キナーゼを含有する。本発明の化合物は、動物（例えば、哺乳動物（例えば、ヒト））におけるキナーゼ活性に関連した病気の治療または予防で有用である。

【０３４６】

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

【０３４７】

（キナーゼ阻害剤用のスクリーン）

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

【０３４８】

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

【０３４９】

（医薬品製剤）

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

【０３５０】

これらの活性成分を単独で投与することが可能であるのに対して、それらを医薬品製剤として提示することは、好まれ得る。本発明の製剤（これらは、動物およびヒトの両方の用途に使用される）は、１種またはそれ以上の受容可能な担体および必要に応じて、他の治療成分と共に、少なくとも１種の活性成分（これは、上で定義した）を含有する。これらの担体は、その製剤の他の成分と相溶性であるという意味で、「受容可能」でなければならず、また、そのレシピエントに生理学的に無害でなければならない。

【０３５１】

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

【０３５２】

経口投与に適当な本発明の製剤は、別個の単位（例えば、カプセル、カシュ剤または錠剤（各々は、所定量の活性成分を含有する））として；粉末または錠剤として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；または水中油形液体乳濁液または油中水形液体乳濁液として、提供され得る。この活性成分はまた、巨丸剤、舐剤またはペーストとして、投与され得る。

【０３５３】

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

【０３５４】

目または他の外部組織（例えば、口および皮膚）への投与には、これらの製剤は、好ましくは、局所軟膏またはクリームとして適用され、これは、この活性成分を、例えば、０．０７５～２０重量％（０．１重量％を段階的に加えた０．１％と２０％との間の範囲（例えば、０．６重量％、０．７重量％など））、好ましくは、０．２～１５重量％、最も好ましくは、０．５～１０重量％の量で、含有する。軟膏で処方するとき、これらの活性

成分は、パラフィン基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかで、使用され得る。あるいは、これらの活性成分は、水中油形クリーム基剤を有するクリームで、処方され得る。

【０３５５】

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

【０３５６】

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

【０３５７】

本発明の製剤で使用するのに適当な排出促進剤および乳濁液安定剤には、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０、Ｓｐａｎ（登録商標）８０、セチルステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０３５８】

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

【０３５９】

本発明の医薬処方物は、１種またはそれ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤および必要に応じて、他の治療剤と共に、本発明の１種またはそれ以上の化合物を含有する。この活性剤を含有する医薬処方物は、目的の投与方法に適切な任意の形状であり得る。例えば、経口用途に使用するとき、錠剤、薬用ドロップ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、乳濁液、硬質または軟質カプセル、またはシロップまたはエリキシル剤が調製され得る。経口用途用の組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、口当たりが良い処方物を提供するために、甘味料、着香剤、着色剤および防腐剤を含めた１種またはそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有し、これらは、錠剤の製造に適切である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、コーンスターチまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、セル

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

【０３６０】

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

【０３６１】

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

【０３６２】

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

【０３６３】

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

【０３６４】

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

【０３６５】

本発明の医薬組成物はまた、無菌の注射可能処方物（例えば、無菌の注射可能水性また

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

【０３６６】

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

【０３６７】

目に投与するのに適切な処方物には、点眼剤が挙げられ、ここで、その活性成分は、適切なキャリア（特に、活性成分の水性溶媒）に溶解または懸濁される。この活性成分は、好ましくは、このような処方物中にて、０．５～２０重量％、有利には、０．５～１０重量％、特に、約１．５重量％の濃度で、存在している。

【０３６８】

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

【０３６９】

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

【０３７０】

肺内投与または鼻内投与するのに適切な処方物は、例えば、０．１～５００ミクロン（０．１ミクロンと５００ミクロンの間の範囲でミクロン数を増加させた粒径（例えば、０．５、１、３０、３５ミクロンなど）を含めて）の範囲の粒径を有し、これは、鼻孔を通って急速に吸入することにより、または肺胞嚢に達するように口を通って吸入することにより、投与される。適切な処方物には、この活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。エアロゾルまたは無水粉末投与するのに適切な処方物は、通常の方法に従って調製され得、そして他の治療剤（例えば、キナーゼ活性に関連した病気の治療または予防で従来使用されていた化合物）と共に、送達され得る。

【０３７１】

膣内投与に適切な処方物には、また、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡剤または噴霧処方物が挙げられ、これらは、この活性成分に加えて、当該技術分野で公知の適切なキャリアを含有する。

【０３７２】

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

【０３７３】
これらの処方物は、単一用量または複数用量の容器（例えば、密封したアンプルおよびバイアル）で提供され、そして凍結乾燥状態で保存され、これは、使用直前に、無菌液状キャリア（例えば、注射用の水）を加えることだけが必要である。即席注射溶液および懸濁液は、先に記述した種類の無菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位剤形には、本明細書中で先に引用したように、毎日用量または単位毎日副用量の活性成分またはそれらの適切な一部を含有するものがある。
【０３７４】
上で特に言及した成分に加えて、本発明の処方物は、当該種類の処方物に関して当該技術分野で通常の他の薬剤を含有し得、例えば、経口投与するのに適切なものは、香味料を含有し得ることが理解できるはずである。
【０３７５】
本発明は、さらに、獣医学組成物を提供し、この組成物は、その獣医学キャリアと共に、上で定義した少なくとも１種の活性成分を含有する。
【０３７６】
獣医学キャリアとは、この組成物を投与する目的に有用な物質であり、これは、固形、液状または気体物質であり、それ以外は、獣医学分野で不活性または受容可能であり、この活性成分と相溶性である。これらの獣医学組成物は、経口的、非経口的、または任意の他の望ましい経路により、投与され得る。
【０３７７】
本発明の化合物はまた、少ない頻度の投薬を可能にするかまたは活性成分の薬物動態または毒性プロフィールを向上させるように、活性成分の徐放を提供するのに処方される。従って、本発明はまた、徐放用に処方された１種またはそれ以上の本発明の化合物を含有する組成物を提供する。
【０３７８】
活性成分の有効用量は、少なくとも、治療する病気の性質、毒性、その化合物を予防的（低用量）に使用するかどうか、送達方法、および医薬処方物に依存しており、そして通常の用量評価研究を使用する臨床医により、決定される。それは、約０．０００１～約１００ｍｇ／体重１ｋｇ／日であると予想できる。典型的には、約０．０１～約１０ｍｇ／体重１ｋｇ／日である。さらに典型的には、約０．０１～約５ｍｇ／体重１ｋｇ／日である。さらに典型的には、約０．０５～約０．５ｍｇ／体重１ｋｇ／日である。例えば、約７０ｋｇの体重の成人の毎日候補用量は、１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、５ｍｇと５００ｍｇの間の範囲であり、そして単一用量または複数用量の形態をとり得る。
【０３７９】
（投与経路）
本発明の１種またはそれ以上の化合物（本明細書中では、活性成分と呼んでいる）は、治療する病気に適切な任意の経路により、投与される。適切な経路には、経口、直腸、経鼻、局所（口腔内および舌下を含めて）、膣および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外を含めて）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態と共に変わり得ることが理解できる。本発明のいくつかの実施態様の化合物の利点は、それらが経口的に生物利用可能であり、経口投薬できることにある。
【０３８０】
（併用療法）
本発明の組成物はまた、他の活性成分と併用される。このような組み合わせは、治療する病気、成分の相互反応性および配合の薬理特性に基づいて、選択される。
【０３８１】
患者に同時投与または逐次投与するために、単一剤形で、本発明の任意の化合物と１種またはそれ以上の他の活性成分とを混ぜ合わせることも可能である。この併用療法は、同時または逐次レジメンで、投与され得る。逐次投与するとき、その組み合わせは、１回またはそれ以上で、投与され得る。

【０３８２】
この併用療法は、「相乗作用」および少なくとも１つの「相乗効果」、すなわち、それらの活性成分を併用したときに化合物を別々に使用することから生じる効果の和よりも高い効果を提供し得る。相乗効果は、これらの活性成分が以下であるとき、達成され得る：（１）混ぜ合わせた処方物において、共に処方され同時に投与または送達されるとき；（２）別々の処方物として、交互にまたは並行して送達されるとき；または（３）一部の他のレジメンによる。交互療法で送達するとき、これらの化合物を逐次（例えば、別の錠剤、丸薬またはカプセル剤）または別の注射器で異なる注射により投与または送達するとき、達成され得る。一般に、交互療法中にて、各活性成分の有効投薬量は、逐次（すなわち、順次）投与されるのに対して、併用療法では、２種またはそれ以上の有効投薬量が共に投与される。

【０３８３】
（本発明の化合物の代謝物）
本明細書中で記述した化合物の代謝産物（例えば、インビボ代謝産物）もまた、本発明の範囲内である。このような産物は、例えば、主に酵素プロセスを原因として、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物をその代謝産物が生じるのに十分な期間にわたって哺乳動物と接触させる工程を包含するプロセスにより産生される化合物を包含する。このような産物は、典型的には、本発明の放射標識（例えば、^{14}Ｃまたは^{3}Ｈ）化合物を調製し、それを動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト）に検出可能用量（例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇより高い用量）で非経口的に投与することにより、代謝を起こすのに十分な時間（典型的には、約３０秒～３０時間）を与え、そして尿、血液または他の生物学的試料からその変換産物を単離することにより、同定される。これらの産物は、それらが標識される（他のものは、代謝物内に残存している抗原決定基を結合できる抗体を使用することにより、単離される）ので、容易に単離される。その代謝物の構造は、通常の様式（例えば、ＭＳまたはＮＭＲ分析）により、決定される。一般に、代謝物の分析は、当業者に周知の通常の薬剤代謝物研究と同じ様式で、行われる。この変換産物は、インビボで見出されない限り、それ自身のキナーゼ阻害活性を有しないとしても、本発明の化合物を治療的に投薬する診断アッセイで有用である。

【０３８４】
代理胃腸分泌における化合物の安定性を決定する方策および方法は、公知である。化合物は、本明細書中では、３７℃で１時間インキュベーションした際、代理腸液または胃液中にて、保護基の約５０モルパーセント未満が脱保護される場合、胃腸管で安定であると規定される。これらの化合物が胃腸管で安定であるからといって、インビボで加水分解できないという意味ではないことに注目せよ。本発明のホスホネートプロドラッグは、典型的には、消化器系で安定であるが、消化管腔、肝臓または他の代謝器官、または一般細胞内にて、その親薬剤に実質的に加水分解される。

【０３８５】
（本発明の化合物を製造する代表的な方法）
本発明はまた、本発明の化合物および組成物を製造する多くの方法に関する。これらの化合物および組成物は、適用可能な有機合成技術のいずれかにより、調製される。このような技術の多くは、当該技術分野で周知である。しかしながら、これらの公知技術の多くは、以下の文献で詳しく述べられている：「Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ），Ｖｏｌ．１，Ｉａｎ Ｔ．Ｈａｒｒｉｓｏｎ ａｎｄ Ｓｈｕｙｅｎ Ｈａｒｒｉｓｏｎ，１９７１；Ｖｏｌ．２，Ｉａｎ Ｔ．Ｈａｒｒｉｓｏｎ ａｎｄ Ｓｈｕｙｅｎ Ｈａｒｒｉｓｏｎ，１９７４；Ｖｏｌ．３，Ｌｏｕｉｓ Ｓ．Ｈｅｇｅｄｕｓ ａｎｄ Ｌｅｒｏｙ Ｗａｄｅ，１９７７；Ｖｏｌ．４，Ｌｅｒｏｙ Ｇ．Ｗａｄｅ，ｊｒ．，１９８０；Ｖｏｌ．５，Ｌｅｒｏｙ Ｇ．Ｗａｄｅ，Ｊｒ．，１９８４；およびＶｏｌ．６，Ｍｉｃｈａｅｌ Ｂ．Ｓｍｉｔｈ；ならびにＭａｒｃｈ，Ｊ．，「Ａｄ

ｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ」、（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８５），「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｉｔｙ，Ｓｔｒａｔｅｇｙ ＆ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ ｉｎ Ｍｏｄｅｒｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．Ｉｎ ９ Ｖｏｌｕｍｅｓ」、Ｂａｒｒｙ Ｍ．Ｔｒｏｓｔ，Ｅｄｉｔｏｒ－ｉｎ－Ｃｈｉｅｆ（Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９３年に印刷）。

【０３８６】

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

【０３８７】

（スキームおよび実施例）

これらの代表的な方法の一般的な局面は、以下および実施例で記述する。以下のプロセスの生成物の各々は、引き続いたプロセスでそれを使用する前に、必要に応じて、分離、単離および／または精製される。

【０３８８】

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

【０３８９】

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

【０３９０】

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

【０３９１】

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

【０３９２】

「処理された（ｔｒｅａｔｅｄ）」、「処理する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、「処理（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」などの用語は、化学合成操作に関連して使用するとき、接触すること、混合すること、反応させること、接触を起こす、および１種またはそれ以上の化学要素が１種またはそれ以上の他の化学要素に変換するような様式で処理されることを示す当該技術分野で通例の他の用語を意味する。このことは、「化合物１を化合物２で処理する」ことが、「化合物１を化合物２と反応させること」、「化合物１を化合物２と接触すること」、「化合物１を化合物２と反応すること」、および化合物１を化合物２で「処理し」「反応し」「反応させる」などを合理的に示す有機合成の技術分野で通例の他の表現と同義であることを意味する。例えば、「処理する」とは、有機化学物質を反応させる通常の合理的な様式を意味する。特に明記しない限り、通常の濃度（０．０１Ｍ～１０Ｍ、典

型的には、０．１Ｍ～１Ｍ）、温度（－１００℃～２５０℃、典型的には、－７８℃～１５０℃、さらに典型的には、－７８℃～１００℃、さらにより典型的には、０℃～１００℃）、反応容器（典型的には、ガラス、プラスチック、金属）、溶媒、圧力、雰囲気（典型的には、酸素および水に非感受性の反応には空気、酸素または水に感受性の反応にはアルゴン）などが意図されている。有機合成の技術分野で公知の類似反応の知見は、所定プロセスで「処理する」条件および装置を選択する際に、使用される。特に、有機合成の当業者は、当該技術分野の知見に基づいて、記述したプロセスの化学反応をうまく実行することが合理的に予想される条件および装置を選択する。

【０３９３】

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

【０３９４】

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

【０３９５】

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

【０３９６】

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

【０３９７】

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

【０３９８】

方法（１）では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基（例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、α－メチル－β－フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）と酸性官能基を有する不斉化合物（例えば、カルボン酸お

よびスルホン酸）との反応により、形成できる。これらのジアステレオマー塩は、分別結晶化またはイオンクロマトグラフィーにより分離するように誘発され得る。これらの光学異性体をアミノ化合物から分離するために、キラルカルボン酸またはスルホン酸（例えば、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸または乳酸）を加えると、これらのジアステレオマー塩が形成できる。

【０３９９】

あるいは、方法（２）により、分割する基質は、キラル化合物の鏡像異性体と反応されて、ジアステレオマー対を形成する（Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．（１９９４）Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ｐ．３２２）。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物を鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させることに続いて、これらのジアステレオマーを分離し加水分解して遊離の鏡像異性的に濃縮したキサンテンを得ることにより、形成できる。光学純度を決定する方法は、塩基またはＭｏｓｈｅｒエステル、そのラセミ混合物の酢酸α－メトキシ－α－（トリフルオロメチル）フェニル（Ｊａｃｏｂ ＩＩＩ．（１９８２）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．４７：４１６５）の存在下にて、キラルエステル（例えば、メンチルエステル（例えば、（－）メンチルクロロホルメート））を製造する工程、および２種のアトロプ異性体状ジアステレオマーの存在についてＮＭＲスペクトルで分析する工程を包含する。アトロプ化合物の安定なジアステレオマーは、順相および逆相クロマトグラフィーに続いてアトロプ異性体状ナフチル－イソキノリンを分離する方法により、分離され単離できる（Ｈｏｙｅ，Ｔ．，ＷＯ９６／１５１１１）。方法（３）により、２種の鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーにより、分離できる（「Ｃｈｉｒａｌ Ｌｉｑｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ」（１９８９）Ｗ．Ｊ．Ｌｏｕｇｈ，Ｅｄ．Ｃｈａｐｍａｎ ａｎｄ Ｈａｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｏｋａｍｏｔｏ，（１９９０）Ｊ．ｏｆ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．５１３：３７５－３７８）。濃縮または精製した鏡像異性体は、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するのに使用される方法（例えば、旋光度および円二色性）により、識別できる。

【０４００】

（実施例一般セクション）

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

【０４０１】

（ホスホネートＲ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{1}）$_{2}$、Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{1}）（ＯＨ）およびＲ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$の相互変換）

以下のスキーム３２～３８では、一般構造Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{1}）$_{2}$（ここで、Ｒ^{1}基は、同一または異なり得る）のホスホネートエステルの調製を描写する。ホスホネートエステルまたはその前駆体に結合したＲ^{1}基は、確立された化学変換を使用して、変えられ得る。ホスホネートの相互変換反応は、スキームＳ３２で図示している。スキーム３２のＲ基は、本発明の化合物またはそれらの前駆体にいずれかにおいて、下部構造（すなわち、薬剤「足場」）を表わし、そこに、置換基であるリンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{1}）$_{2}$が結合している。ホスホネート相互変換を行う合成経路の間にて、Ｒ内の特定の官能基は、保護され得る。所定のホスホネート変換に使用される方法は、置換基Ｒ^{1}の性質、およびホスホネート基が結合される基質の性質に依存している。ホスホネートエステルの調製および加水分解は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｇ．Ｍ．Ｋｏｓｏｌａｐｏｆｆ，Ｌ．Ｍａｅｉｒ，ｅｄｓ，Ｗｉｌｅｙ，１９７６，ｐ．９ｆｆで記述されている。

【０４０２】

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

【０４０３】

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

【０４０４】

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

【０４０５】

ホスホネートジエステルＳ３２．１の対応するホスホネートモノエステルＳ３２．２へ

の変換（スキーム３２、反応１）は、多数の方法により、達成できる。例えば、エステルＳ３２．１（ここで、Ｒ[1]は、アラルキル基（例えば、ベンジル）である）は、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，６０：２９４６で記述されているように、第三級有機塩基（例えば、ジアザビシクロオクタン（ＤＡＢＣＯ）またはキヌクリジン）との反応により、モノエステル化合物Ｓ３２．２に変換できる。この反応は、不活性炭化水素溶媒（例えば、トルエンまたはキシレン）中にて、約１１０℃で、実行される。ジエステルＳ３２．１（ここで、Ｒ[1]は、アリール基（例えば、フェニル）またはアルケニル基（例えば、アリル）である）のモノエステルＳ３２．２への変換は、エステルＳ３２．１を塩基（例えば、アセトニトリル中の水酸化ナトリウム水溶液または水性テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム）で処理することにより、行うことができる。ホスホネートジエステルＳ３２．１（ここで、Ｒ[1]基の一方は、アラルキル（例えば、ベンジル）であり、そして他方は、アルキルである）は、例えば、炭素触媒上パラジウムを使用する水素化により、モノエステルＳ３２．２（ここで、Ｒ[1]は、アルキルである）に変換できる。Ｒ$_1$基の両方がアルケニル（例えば、アリル）であるホスホネートジエステルは、例えば、アリルカルボキシレートを開裂するためのＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，３８：３２２４　１９７３で記述された手順を使用することにより、必要に応じて、ジアザビシクロオクタンの存在下にて、還流状態で、水性エタノール中で、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎ触媒）で処理することにより、Ｒ[1]がアルケニルであるモノエステルＳ３２．２に変換できる。

【０４０６】

ホスホネートジエステルＳ３２．１またはホスホネートモノエステルＳ３２．２の対応するホスホン酸Ｓ３２．３（スキーム３２、反応２および３）への変換は、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，７３９，（１９７９）で記述されているように、このジエステルまたはモノエステルを臭化トリメチルシリルと反応させることにより、行うことができる。この反応は、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、必要に応じて、シリル化剤（例えば、ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミド）の存在下にて、室温で、行われる。ホスホネートモノエステルＳ３２．２（ここで、Ｒ[1]は、アラルキル（ベンジル））は、パラジウム触媒で水素化することにより、または含エーテル溶媒（例えば、ジオキサン）中にて塩化水素で処理することにより、対応するホスホン酸Ｓ３２．３に変換できる。ホスホネートモノエステルＳ３２．２（ここで、Ｒ[1]は、アルケニル（例えば、アリル）である）は、例えば、Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ．，６８：６１８，１９８５で記述された手順を使用して、水性有機溶媒（例えば、１５％水性アセトニトリルまたは水性エタノール）中にて、Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎ触媒と反応させることにより、ホスホン酸Ｓ３２．３に変換できる。ホスホネートエステルＳ３２．１（ここで、Ｒ[1]は、ベンジルである）のパラジウム触媒水素化分解は、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２４：４３４，１９５９で記述されている。ホスホネートエステルＳ３２．１（ここで、Ｒ[1]は、フェニルである）の白金触媒水素化分解は、Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．，７８：２３３６，１９５６で記述されている。

【０４０７】

ホスホネートモノエステルＳ３２．２のホスホネートジエステルＳ３２．１への変換（スキーム３２、反応４）（ここで、新たに導入したＲ[1]基は、アルキル、アラルキル、ハロアルキル（例えば、クロロエチル）またはアラルキルである）は、カップリング剤の存在下にて、基質Ｓ３２．２がヒドロキシ化合物Ｒ[1]ＯＨと反応される多数の反応により、行うことができる。典型的には、第二ホスホネートエステル基は、最初に導入されたホスホネートエステル基とは異なり、すなわち、Ｒ[1]に続いてＲ[2]が導入され、ここで、Ｒ[1]およびＲ[2]の各々は、アルキル、アラルキル、ハロアルキル（例えば、クロロエチル）またはアラルキルであり（スキーム３２、反応４ａ）、それにより、Ｓ３２．２は、Ｓ３２．１ａに変換される。適当なカップリング剤には、カルボキシレートエステルを調製するのに使用されるものがあり、これには、カルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドであって、この場合、その反応は、好ましくは、塩基性有機溶媒（例えば、ピ

リジン）中で、行われる）、または（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰＹＢＯＰ，Ｓｉｇｍａ）（この場合、その反応は、第三級有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、実行される）、またはＡｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２（Ａｌｄｒｉｃｈ）（この場合、その反応は、トリアリールホスフィン（例えば、トノフェニルホスフィン）の存在下にて、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で、実行される）が挙げられる。あるいは、ホスホネートモノエステルＳ３２．１のジエステルＳ３２．２への変換は、上記のように、光延反応を使用することにより、行われる（スキーム７）。その基質は、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物R^1ＯＨと反応される。あるいは、ホスホネートモノエステルＳ３２．２は、ホスホネートジエステルＳ３２．１に変換でき、ここで、このモノエステルをハライドR^1Ｂｒと反応させることにより導入されたR^1基は、アルケニルまたはアリールアルキルであり、ここで、R^1は、アルケニルまたはアリールアルキルである。このアルキル化反応は、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にて、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル）中で、行われる。あるいは、このホスホネートモノエステルは、２段階手順で、このホスホネートジエステルに変換される。第一段階では、ホスホネートモノエステルＳ３２．２は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｇ．Ｍ．Ｋｏｓｏｌａｐｏｆｆ，Ｌ．Ｍａｅｉｒ，ｅｄｓ，Ｗｉｌｅｙ，１９７６，ｐ．１７で記述されているように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどと反応させることにより、クロロ類似物－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^1）Ｃｌに変換でき、そのように得られた生成物である－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^1）Ｃｌは、次いで、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物R^1ＯＨと反応されて、ホスホネートジエステルＳ３２．１が得られる。

【０４０８】

ホスホン酸Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$は、成分R^1ＯＨまたはR^1Ｂｒの１モル割合だけを使用すること以外は、ホスホネートジエステルＲ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^1）$_2$　Ｓ３２．１を調製するために上で記述した方法により、ホスホネートモノエステルＲＰ（Ｏ）（ＯＲ^1）（ＯＨ）（スキーム３２、反応５）に変換できる。ホスホン酸ジアルキルは、以下の方法に従って、調製され得る：Ｑｕａｓｔら（１９７４）Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　４９０；Ｓｔｏｗｅｌｌら（１９９０）Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３２６１；ＵＳ　５６６３１５９。

【０４０９】

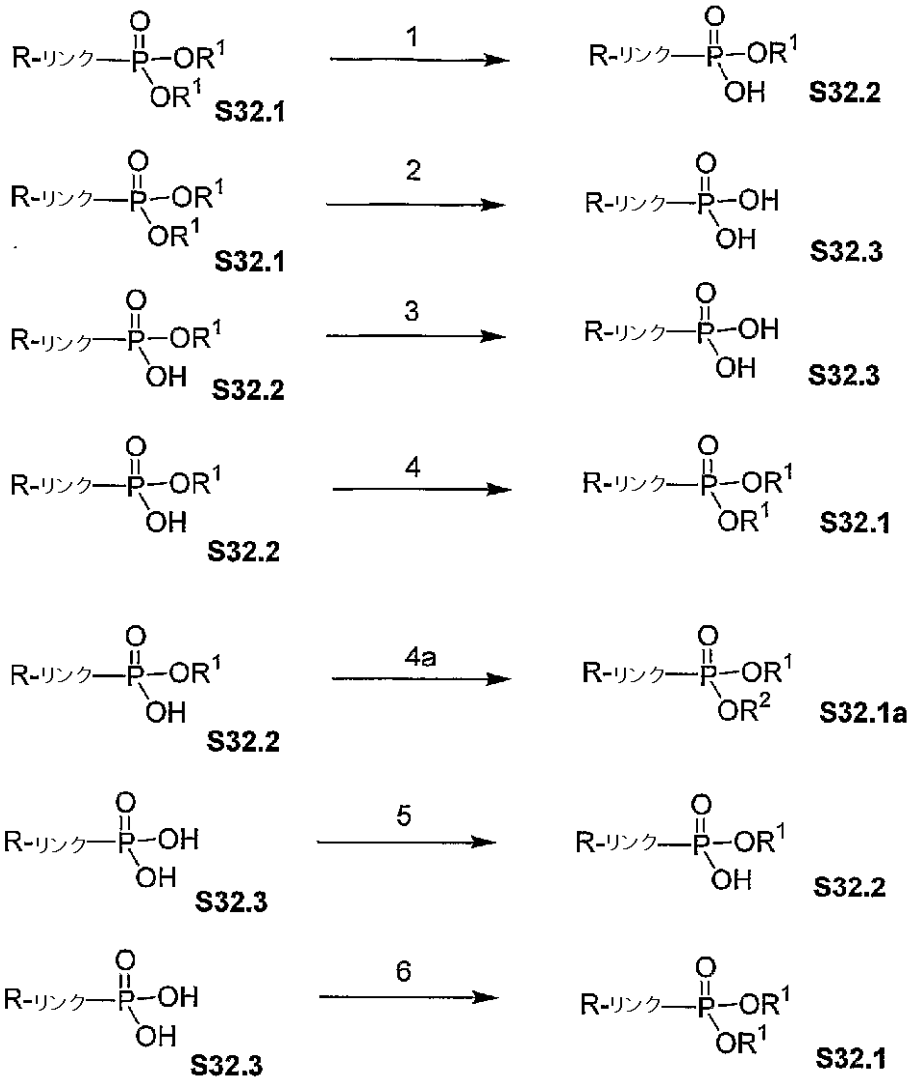
ホスホン酸Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$　Ｓ３２．３は、カップリング剤（Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２（Ａｌｄｒｉｃｈ）およびトリフェニルホスフィン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物R^1ＯＨとのカップリング反応により、ホスホネートジエステルＲ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^1）$_2$　Ｓ３２．１（スキーム３２、反応６）に変換できる。この反応は、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で、行われる。あるいは、ホスホン酸Ｓ３２．３は、ピリジン中にて、約７０℃で、例えば、フェノールおよびジシクロヘキシルカルボジイミドを使用するカップリング反応により、ホスホン酸エステルＳ３２．１（ここで、R^1は、アリール（例えば、フェニル）である）に変換できる。あるいは、ホスホン酸Ｓ３２．３は、アルキル化反応により、ホスホン酸エステルＳ３２．１（ここで、R^1は、アルケニルである）に変換できる。このホスホン酸は、極性有機溶媒（例えば、アセトニトリル溶液）中にて、還流温度で、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にて、臭化アルケニルR^1Ｂｒと反応されて、ホスホン酸エステルＳ３２．１が得られる。

【０４１０】

（スキーム３２）

【０４１１】

【化１８１】



（ホスホネートカーバメートの調製）

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

【０４１２】

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

【０４１３】

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

【０４１４】

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

【０４１５】

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

【０４１６】

スキーム３３、例４は、アルキルオキシカルボニルイミダゾールＳ３３．８を使用するカーバメートの調製を図示している。この手順では、アルコールＳ３３．５は、等モル量のカルボニルジイミダゾールＳ３３．１１と反応されて、中間体Ｓ３３．８を調製する。この反応は、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン）中にて、行われる。次いで、アシルオキシイミダゾールＳ３３．８は、等モル量のアミンＲ’NH_2と反応されて、カーバメートＳ３３．７が得られる。この反応は、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，４２，２００１，５２２７で記述されているように、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて実行されて、カーバメートＳ３３．７が得られる。

【０４１７】

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

１９７７，７０４で記述されているように、有機溶媒（例えば、トルエン）中で、第三級有機アミン（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、実行される。次いで、その生成物は、アミンＲ’ＮＨ$_2$と反応されて、カーバメートＳ３３．７が得られる。この反応は、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．，１９７７，７０４で記述されているように、トルエンまたはエタノール中にて、室温～約８０℃で、行われる。

【０４１８】

スキーム３３、例６は、カーバメートの調製を図示しており、ここで、カーボネート（Ｒ”Ｏ）$_2$ＣＯ　Ｓ３３．１４は、アルコールＳ３３．５と反応されて、中間体アルキルオキシカルボニルＳ３３．１５が得られる。次いで、後者の試薬は、アミンＲ’ＮＨ$_2$と反応されて、カーバメートＳ３３．７が得られる。試薬Ｓ３３．１５がヒドロキシベンゾトリアゾールＳ３３．１９から誘導される手順は、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，１９９３，９０８で記述されている；試薬Ｓ３３．１５がＮ－ヒドロキシスクシンイミドＳ３３．２０から誘導される手順は、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，１９９２，２７８１で記述されている；試薬Ｓ３３．１５が２－ヒドロキシピリジンＳ３３．２３から誘導される手順は、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，１９９１，４２５１で記述されている；試薬Ｓ３３．１５が４－ニトロフェノールＳ３３．２４から誘導される手順は、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．１９９３，１０３で記述されている。等モル量のアルコールＲＯＨとカーボネートＳ３３．１４との間の反応は、不活性有機溶媒中にて、室温で、行われる。

【０４１９】

スキーム３３、例７は、アルコキシカルボニルアジドＳ３３．１６からのカーバメートの調製を図示している。この手順では、クロロギ酸アルキルＳ３３．６は、アジド（例えば、アジ化ナトリウム）と反応されて、アルコキシカルボニルアジドＳ３３．１６が得られる。次いで、後者の化合物は、等モル量のアミンＲ’ＮＨ$_2$と反応されて、カーバメートＳ３３．７が得られる。この反応は、例えば、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．，１９８２，４０４で記述されているように、室温で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中にて、行われる。

【０４２０】

スキーム３３、例８は、アルコールＲＯＨとアミンＳ３３．１７のクロロホルミル誘導体との間の反応によるカーバメートの調製を図示している。この手順（これは、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｒ．Ｂ．Ｗａｇｎｅｒ，Ｈ．Ｄ．Ｚｏｏｋ，Ｗｉｌｅｙ，１９５３，ｐ．６４７で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、混ぜ合わされて、カーバメートＳ３３．７が得られる。

【０４２１】

スキーム３３、例９は、アルコールＲＯＨ　とイソシアネートＳ３３．１８との間の反応によるカーバメートの調製を図示している。この手順（これは、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｒ．Ｂ．Ｗａｇｎｅｒ，Ｈ．Ｄ．Ｚｏｏｋ，Ｗｉｌｅｙ，１９５３，ｐ．６４５で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒（例えば、エーテルまたはジクロロメタン）中にて、混ぜ合わせされて、カーバメートＳ３３．７が得られる。

【０４２２】

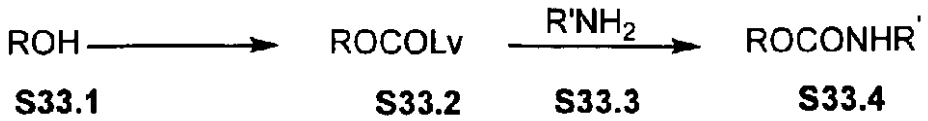
スキーム３３、例１０は、アルコールＲＯＨとアミンＲ’ＮＨ$_2$との間の反応によるカーバメートの調製を図示している。この手順（これは、Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１９７２，３７３で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、第三級塩基（例えば、トリエチルアミン）およびセレンの存在下にて、混ぜ合わされる。その溶液に一酸化炭素が通され、反応が進行して、カーバメートＳ３３．７が得られる。

【０４２３】

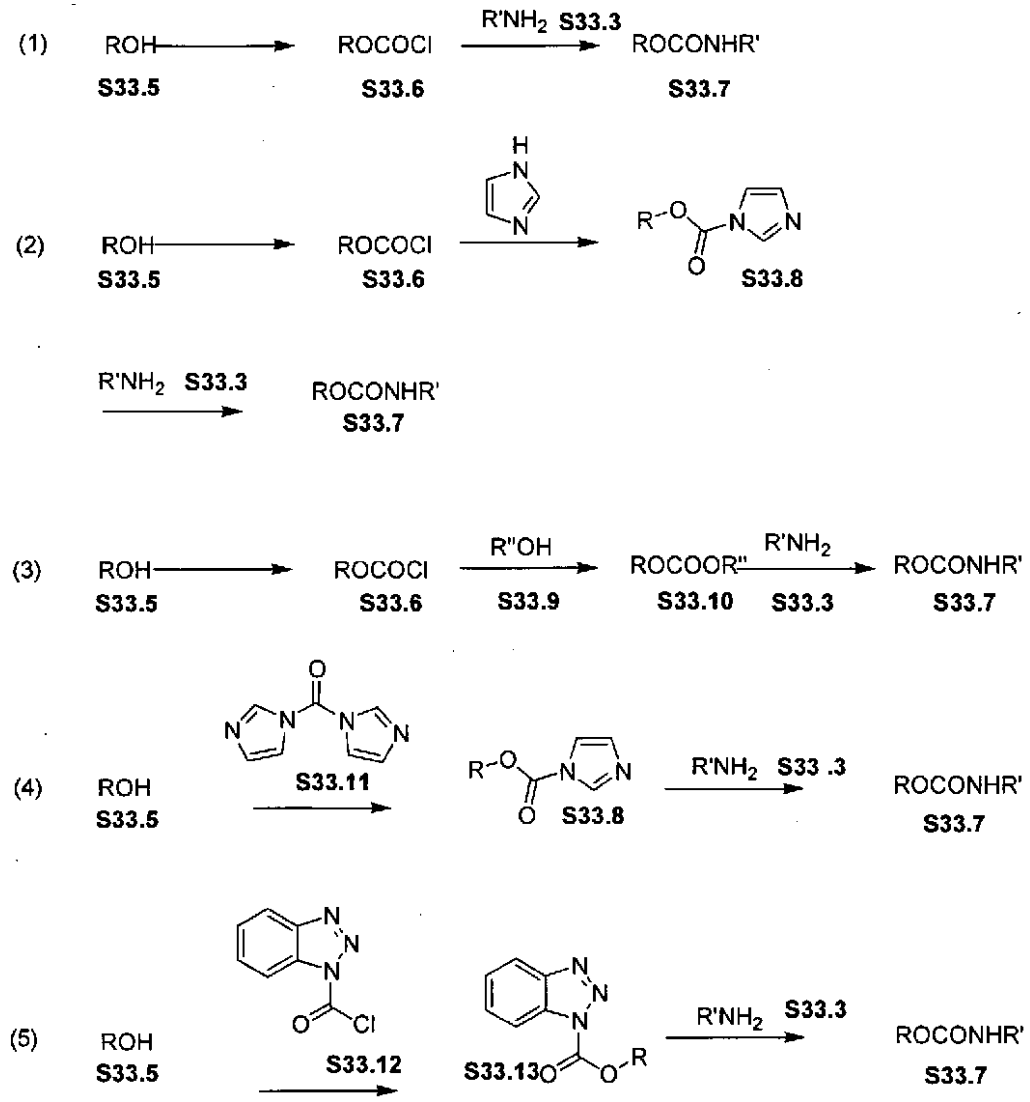
（スキーム３３．カーバメートの調製）

（一般的な反応）

【０４２４】
【化１８２】

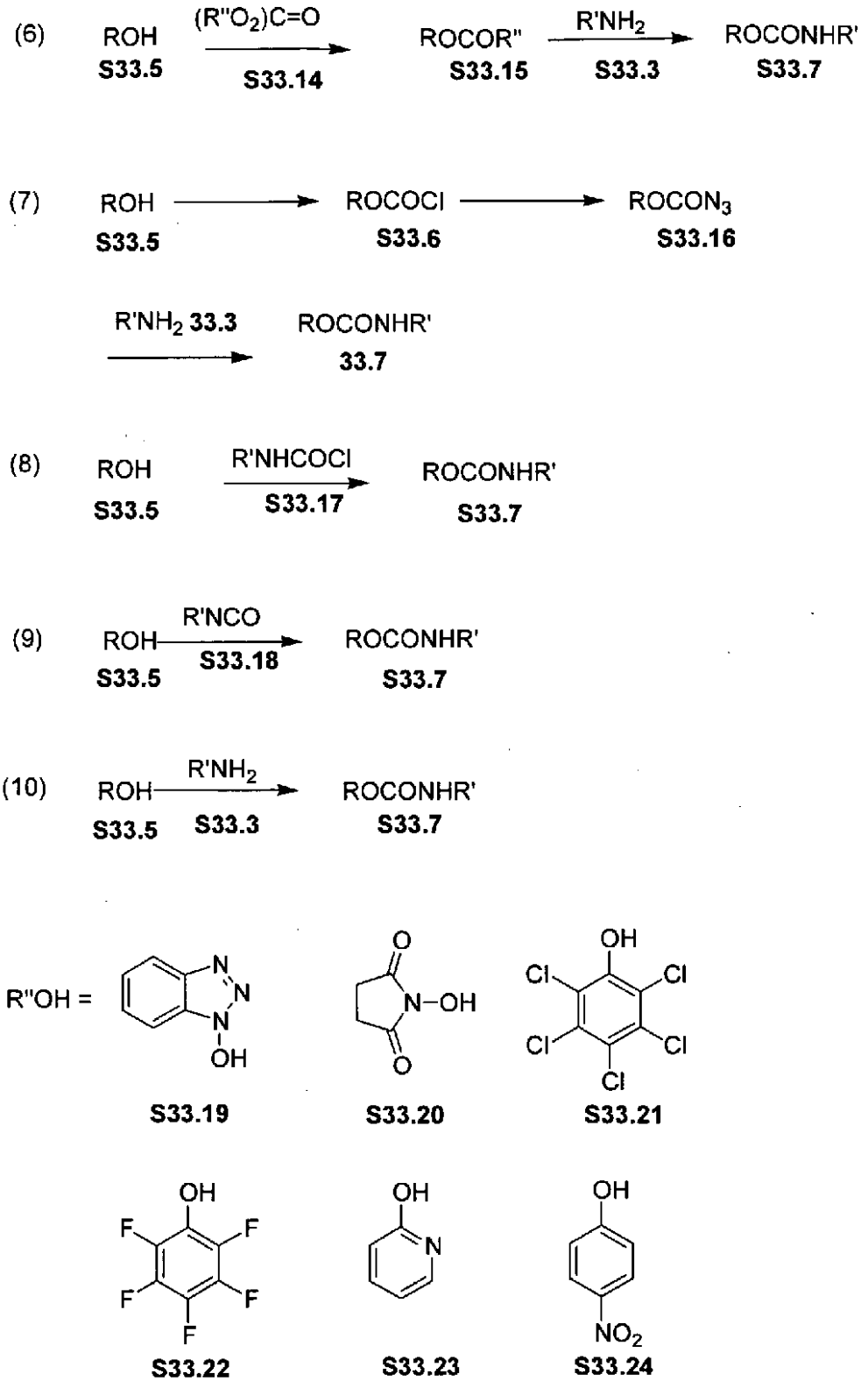


（例）
【０４２５】
【化１８３】



【０４２６】

【化１８４】



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

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

【０４２７】

ホスホン酸の塩化ホスホリルへの変換は、例えば、Ｊ．Ｇｅｎ．Ｃｈｅｍ．ＵＳＳＲ，１９８３，５３，４８０，Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ Ｋｈｉｍ．，１９５８，２８，１０６３またはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９４，５９，６１４４で記述されているように、塩化チオニルと反応させることにより、またはＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９４，１１６，３２５１またはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９４，５９，６１４４で記述されているように、塩化オキサリルと反応させることにより、またはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００１，６６，３２９またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，１３７２で記述されているように、五塩化リンと反応させることにより、いずれかにより、達成される。次いで、得られた塩化ホスホリルは、塩基の存在下にて、アミンまたはヒドロキシ化合物と反応されて、これらのアミデートまたはエステル生成物が得られる。

【０４２８】

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

【０４２９】

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

【０４３０】

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

【０４３１】

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

ｔｔ．，２００１，３，６４３、またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９７，４０，３８４２で記述されている。

【０４３２】

ホスホン酸エステルはまた、適当な塩基の存在下にて、ホスホン酸とハロ化合物との間の反応により、得られる。この方法は、例えば、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８７，５９，１０５６、またはＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓ．，Ｉ，１９９３，１９，２３０３，またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，１３７２、またはＴｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２００２，４３，１１６１で記述されている。

【０４３３】

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

【０４３４】

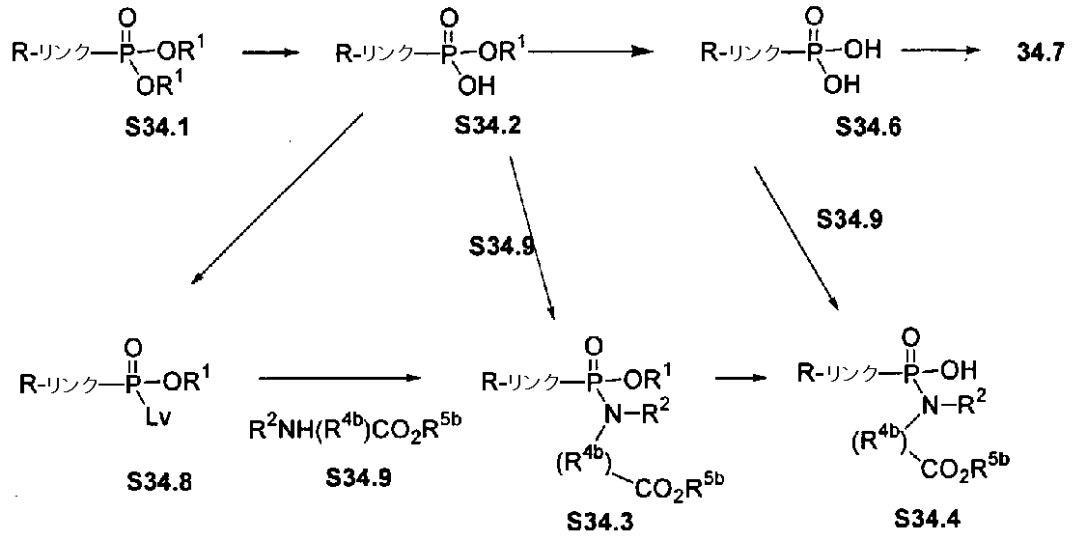
スキーム３４は、ホスホネートジエステルＳ３４．１をホスホロビスアミデートＳ３４．５に変換する種々の方法を図示している。ジエステルＳ３４．１（これは、先に記述したようにして、調製した）は、モノエステルＳ３４．２またはホスホン酸Ｓ３４．６のいずれかに加水分解される。これらの変換に使用される方法は、上で記述されている。モノエステルＳ３４．２は、アミノエステルＳ３４．９と反応させることにより、モノアミデートＳ３４．３に変換され、ここで、R^2基は、Ｈまたはアルキルである；R^{4b}基は、二価アルキレン部分（例えば、ＣＨＣＨ$_3$、ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ（ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＣＨ（ＣＨ$_2$Ｐｈ）など）、または天然または変性アミノ酸で存在している側鎖基である；そしてR^{5b}基は、（Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$）アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはイソブチル）；（Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$）アリール（例えば、フェニルまたは置換フェニル）；または（Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$）アリールアルキル（例えば、ベンジルまたはベンズヒドリル）である。これらの反応物は、必要に応じて、活性化剤（例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール）の存在下にて、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，（１９５７）７９：３５７５で記述されているように、カップリング剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド））の存在下で、混ぜ合わされて、アミデート生成物Ｓ３４．３が得られる。このアミデート形成反応はまた、ＢＯＰ（これは、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．（１９９５）６０：５２１４で記述されている）、Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ、ＰＹＢＯＰ、およびアミドおよびエステルの調製に使用される類似のカップリング剤の存在下にて、行われる。あるいは、反応物Ｓ３４．２およびＳ３４．９は、光延反応により、モノアミデートＳ３４．３に変換される。光延反応によるアミデートの調製は、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９９５）３８：２７４２で記述されている。これらの反応物の等モル量は、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下にて、混ぜ合わせられる。そのように得られたモノアミデートエステルＳ３４．３は、次いで、アミデートホスホン酸Ｓ３４．４に変換される。この加水分解反応に使用される条件は、先に記述したように、R^1基の性質に依存している。ホスホン酸アミデートＳ３４．４は、次いで、上記のように、アミノエステルＳ３４．９と反応されて、ビスアミデート生成物Ｓ３４．５が得られ、ここで、それらのアミノ置換基は、同一または異なる。あるいは、ホスホン酸Ｓ３４．６は、２種の異なるアミノエステル試薬（すなわち、R^2，R^{4b}またはR^{5b}が異なるＳ３４．９）で同時に処理され得る。得られたビスアミデート生成物Ｓ３４．５の混合物は、次いで、例えば、クロマトグラフィーにより、分離可能であり得る。

【０４３５】

（スキーム３４）

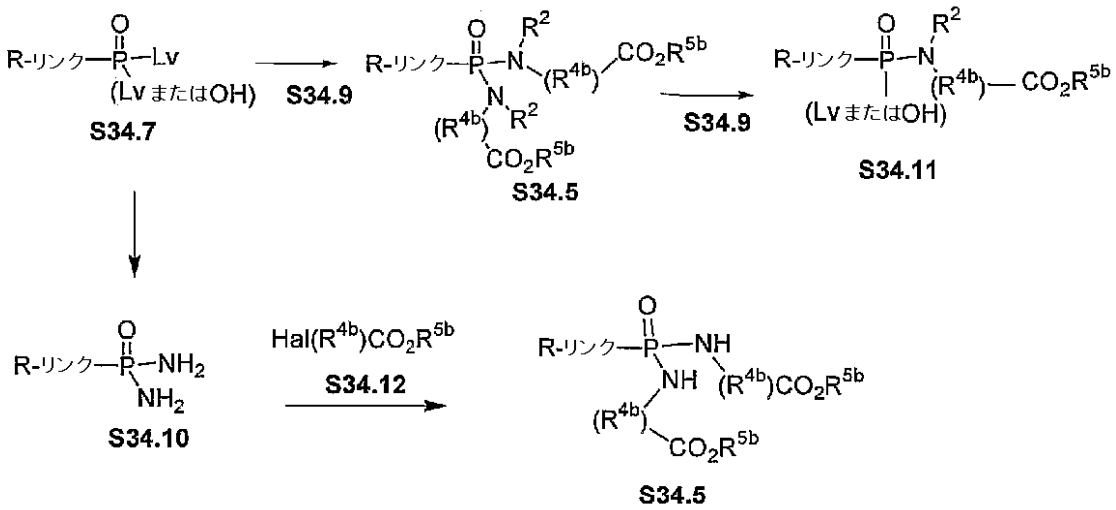
【０４３６】

【化１８５】



【０４３７】

【化１８６】



この手順の一例は、スキーム３４、例１で示す。この手順では、ホスホン酸ジベンジルＳ３４．１４は、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，６０，２９４６で記述されているように、トルエン中にて、還流状態で、ジアザビシクロオクタン（ＤＡＢＣＯ）と反応されて、ホスホン酸モノベンジルＳ３４．１５が得られる。次いで、その生成物は、ピリジン中にて、等モル量のアラニン酸エチルＳ３４．１６およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応されて、アミデート生成物Ｓ３４．１７が得られる。次いで、ベンジル基が、例えば、パラジウム触媒上での水素化分解によって除去されて、モノ酸生成物Ｓ３４．１８が得られ、これは、次いで、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９９７）４０（２３）：３８４２に従って、不安定にされ得る。次いで、この化合物Ｓ３４．１８は、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，２７４２で記述されているように、光延反応にて、ロイシン酸エチルＳ３４．１９、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートと反応されて、ビスアミデート生成物Ｓ３４．２０が得られる。

【０４３８】

上記手順を使用するが、ロイシン酸エチルＳ３４．１９またはアラニン酸エチルＳ３４．１６に代えて、異なるアミノエステルＳ３４．９を使用して、対応する生成物Ｓ３４．５が得られる。

【０４３９】

あるいは、ホスホン酸Ｓ３４．６は、上記カップリング反応を使用することにより、ビスアミデートＳ３４．５に変換される。この反応は、１段階（この場合、生成物Ｓ３４．５に存在している窒素関連置換基は、同一である）または２段階（この場合、この窒素関連置換基は、異なり得る）で実行される。

【０４４０】

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

【０４４１】

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

【０４４２】

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

【０４４３】

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

【０４４４】

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

【０４４５】

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

【０４４６】

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

【０４４７】

中間体モノアミデートＳ３４．３はまた、まず、上記手順を使用して、モノエステルＳ３４．２を活性化誘導体Ｓ３４．８（ここで、Ｌｖは、脱離基（例えば、ハロ、イミダゾリルなど））から調製される。生成物Ｓ３４．８は、次いで、塩基（例えば、ピリジン）の存在下にて、アミノエステルＳ３４．９と反応されて、中間体モノアミデート生成物Ｓ３４．３が得られる。後者の化合物は、次いで、上記のように、そのR^1基を除去することにより、そして、その生成物をアミノエステルＳ３４．９とカップリングすることにより、ビスアミデートＳ３４．５に変換される。

【０４４８】

この手順の一例（ここで、そのホスホン酸は、クロロ誘導体Ｓ３４．２６に変換することにより、活性化される）は、スキーム３４、例４で示されている。この手順では、ホスホン酸モノベンジルエステルＳ３４．１５は、Ｔｅｔ．Ｌｅｔ．，１９９４，３５，４０９７で記述されているように、ジクロロメタン中にて、塩化チオニルと反応されて、塩化ホスホリルＳ３４．２６が得られる。この生成物は、次いで、アセトニトリル溶液中にて、室温で、１モル当量の３－アミノ－２－メチルプロピオン酸エチルＳ３４．２７と反応されて、モノアミデート生成物Ｓ３４．２８が得られる。後者の化合物は、酢酸エチル中にて、炭素上５％パラジウム触媒で水素化されて、モノ酸生成物Ｓ３４．２９が得られる。この生成物は、テトラヒドロフラン中にて、等モル量のアラニン酸ブチルＳ３４．３０、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリエチルアミンとの光延カップリング手順を受けて、ビスアミデート生成物Ｓ３４．３１が得られる。

【０４４９】

上記手順を使用するが、３－アミノ－２－メチルプロピオン酸エチルＳ３４．２７またはアラニン酸ブチルＳ３４．３０に代えて、異なるアミノエステルＳ３４．９を使用して、対応する生成物Ｓ３４．５が得られる。

【０４５０】

活性化ホスホン酸誘導体Ｓ３４．７はまた、ジアミノ化合物Ｓ３４．１０を介して、ビスアミデートＳ３４．５に変換される。アンモニアとの反応による活性化ホスホン酸誘導体（例えば、塩化ホスホリル）の対応するアミノ類似物Ｓ３４．１０への変換は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｇ．Ｍ．Ｋｏｓｏｌａｐｏｆｆ，Ｌ．Ｍａｅｉｒ著、Ｗｉｌｅｙ，１９７６で記述されている。ジアミノ化合物Ｓ３４．１０は、次いで、高温にて、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、塩基（例えば、４，４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）または炭酸カリウム）の存在下にて、ハロエステルＳ３４．１２（Ｈａｌ＝ハロゲン、すなわち、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）と反応されて、ビスアミデートＳ３４．５が得られる。あるいは、Ｓ３４．６は、２種の異なるアミノエステル試薬（すなわち、R^{4b}またはR^{5b}が異なるＳ３４．１２）で同時に処理され得る。次いで、得られたビスアミデート生成物Ｓ３４．５の混合物は、例えば、クロマトグラフィーにより、分離可能であり得る。

【０４５１】

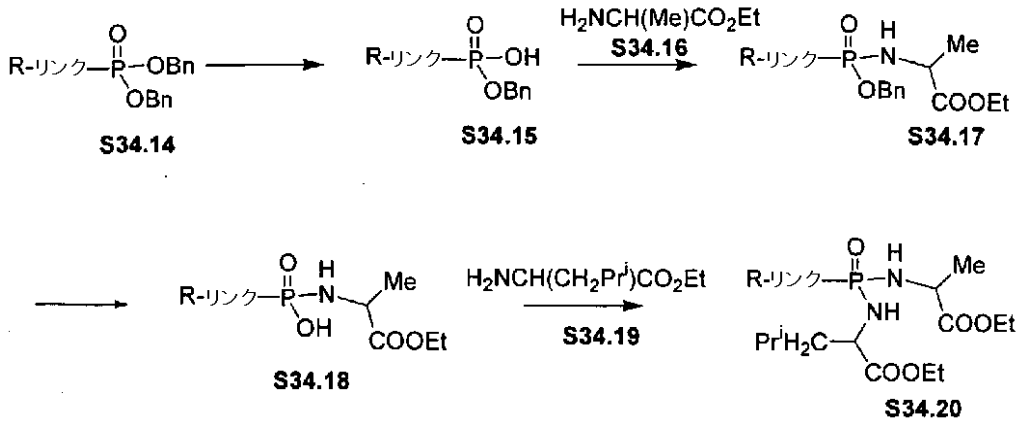
この手順の一例は、スキーム３４、例６で示す。この方法では、ジクロロホスホネートＳ３４．２３は、アンモニアと反応されて、ジアミドＳ３４．３７が得られる。この反応は、環流温度で、水溶液、水性アルコール溶液またはアルコール溶液中にて、実行される。得られたジアミノ化合物は、次いで、極性有機溶媒（例えば、Ｎ－メチルピロリジノン）中にて、約１５０℃で、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下にて、また、必要に応じて、触媒量のヨウ化カリウムの存在下にて、２モル当量の２－ブロモ－３－メチル酪酸エチルＳ３４．３８と反応されて、ビスアミデート生成物Ｓ３４．３９が得られる。

【０４５２】

上記手順を使用するが、２－ブロモ－３－メチル酪酸エチルＳ３４．３８に代えて、異

なるハロエステルＳ３４．１２を使用して、対応する生成物Ｓ３４．５が得られる。
【０４５３】
スキーム３４で示した手順はまた、ビスアミデートの調製にも適用でき、ここで、そのアミノエステル部分は、異なる官能基を取り込む。スキーム３４、例７は、チロシンから誘導したビスアミデートの調製を図示している。この手順では、モノイミダゾリドＳ３４．３２は、例５で記述しているように、チロシン酸プロピルＳ３４．４０と反応されて、モノアミデートＳ３４．４１を生じる。この生成物は、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリドＳ３４．４２が得られ、この物質は、追加のモル当量のチロシン酸プロピルと反応されて、ビスアミデート生成物Ｓ３４．４３を生成する。
【０４５４】
上記手順を使用するが、チロシン酸プロピルＳ３４．４０に代えて、異なるアミノエステルＳ３４．９を使用して、対応する生成物Ｓ３４．５が得られる。上記手順の２段階で使用されるアミノエステルは、同一または異なり得、その結果、同一または異なるアミノ置換基を有するビスアミデートが調製される。
【０４５５】
スキーム３５は、ホスホネートモノアミデートを調製する方法を図示している。
【０４５６】
１手順では、ホスホネートモノエステルＳ３４．１は、スキーム３４で記述されるように、活性化誘導体Ｓ３４．８に変換される。この化合物は、次いで、上記のように、塩基の存在下にて、アミノエステルＳ３４．９と反応されて、モノアミデート生成物Ｓ３５．１が得られる。
【０４５７】
この手順は、スキーム３５、例１で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノフェニルＳ３５．７は、例えば、Ｊ．Ｇｅｎ．Ｃｈｅｍ．ＵＳＳＲ．，１９８３，３２，３６７で記述されているように、塩化チオニルと反応されて、クロロ生成物Ｓ３５．８が得られる。この生成物は、次いで、スキーム３４で記述されているように、アラニン酸エチルと反応されて、アミデートＳ３５．１０を生じる。
【０４５８】
上記手順を使用するが、アラニン酸エチルＳ３５．９に代えて、異なるアミノエステルＳ３４．９を使用して、対応する生成物Ｓ３５．１が得られる。
【０４５９】
あるいは、ホスホネートモノエステルＳ３４．１は、スキーム３４で記述されているように、アミノエステルＳ３４．９とカップリングされて、アミデートＳ３５．１が生じる。必要なら、R^1置換基は、次いで、初期開裂により変化されて、ホスホン酸Ｓ３５．２が得られる。この変換の手順は、R^1基の性質に依存しており、そして上で記述されている。このホスホン酸は、次いで、アミンおよびホスホン酸についてスキーム３４で記述した同じカップリング手順（カルボジイミド、Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２、ＰＹＢＯＰ、光延反応など）を使用して、ヒドロキシ化合物R^3OH（ここで、R^3基は、アリール、複素環、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルなどである）との反応により、エステルアミデート生成物Ｓ３５．３に変換される。
【０４６０】
（スキーム３４、例１）
【０４６１】

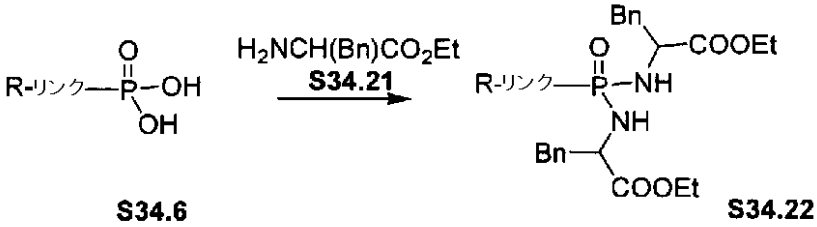
【化１８７】



（スキーム３４、例２）

【０４６２】

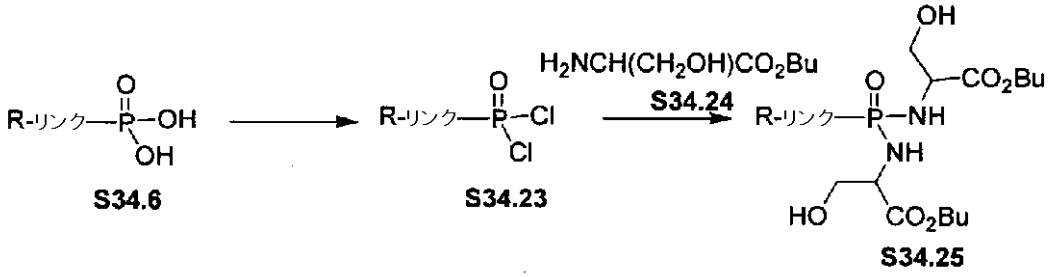
【化１８８】



（スキーム３４、例３）

【０４６３】

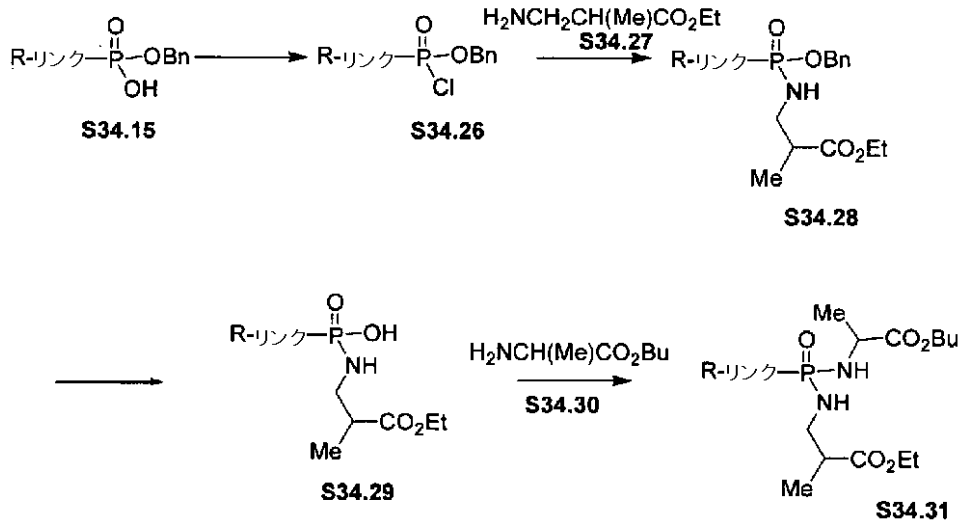
【化１８９】



（スキーム３４、例４）

【０４６４】

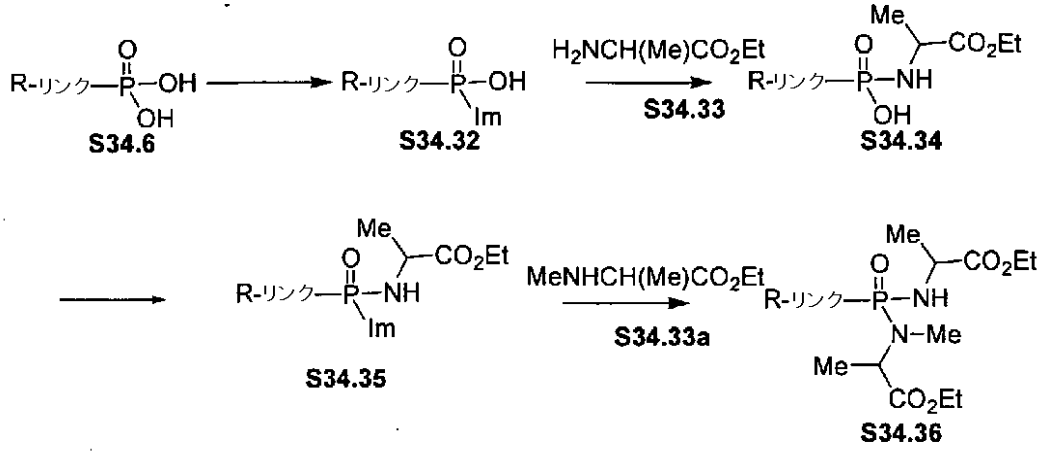
【化１９０】



（スキーム３４、例５）

【０４６５】

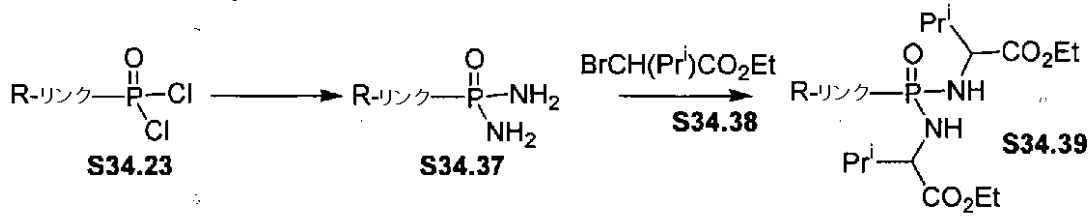
【化１９１】



（スキーム３４、例６）

【０４６６】

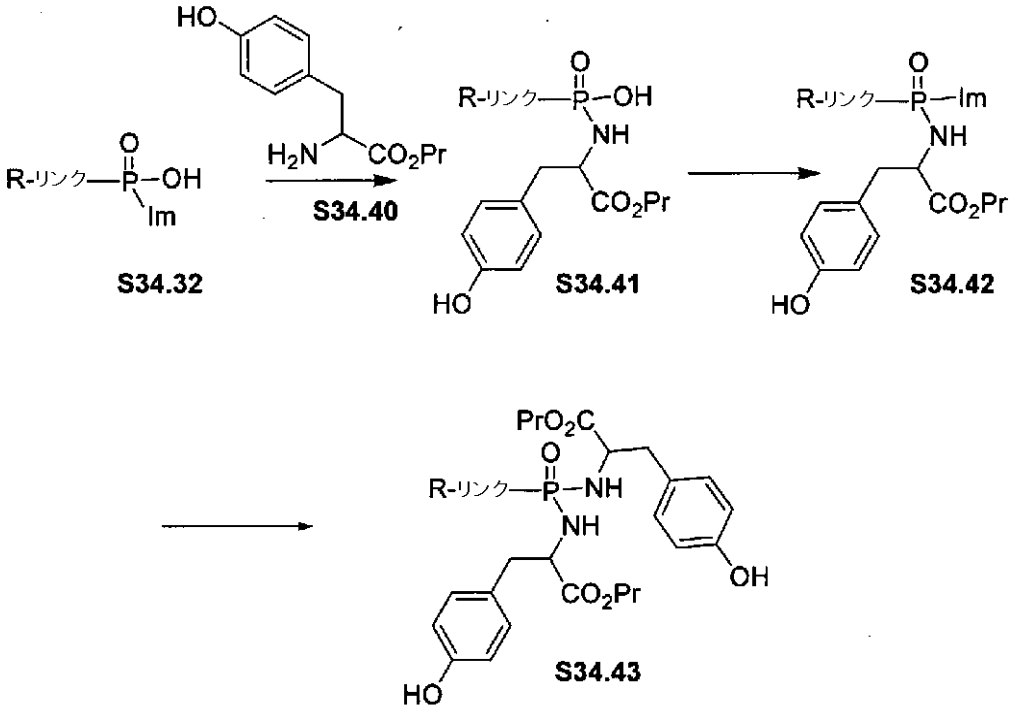
【化１９２】



（スキーム３４、例７）

【０４６７】

【化１９３】



この方法の例は、スキーム３５、例１～３で示している。例２で示した順序では、ホスホン酸モノベンジルＳ３５．１１は、上記方法の１つを使用して、アラニン酸エチルとの反応により、モノアミデートＳ３５．１２に変換される。そのベンジル基は、次いで、酢酸エチル溶液中にて、炭素上５％触媒で触媒水素化することにより除去されて、ホスホン酸アミデートＳ３５．１３が得られる。その生成物は、次いで、例えば、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２００１，４２，８８４１で記述されているように、ジクロロメタン溶液中にて、室温で、等モル量の１－（ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドおよびトリフルオロエタノールＳ３５．１４と反応されて、アミデートエステルＳ３５．１５が生じる。

【０４６８】

スキーム３５、例３で示した順序では、モノアミデートＳ３５．１３は、テトラヒドロフラン溶液中にて、室温で、等モル量のジシクロヘキシルカルボジイミドおよび４－ヒドロキシ－Ｎ－メチルピペリジンＳ３５．１６とカップリングされて、アミデートエステル生成物Ｓ３５．１７が生成する。

【０４６９】

上記手順を使用するが、アラニン酸エチル生成物Ｓ３５．１２に代えて、異なるモノ酸Ｓ３５．２を使用し、また、トリフルオロエタノールＳ３５．１４または４－ヒドロキシ－Ｎ－メチルピペリジンＳ３５．１６に代えて、異なるヒドロキシ化合物R^3ＯＨを使用して、対応する生成物Ｓ３５．３が得られる。

【０４７０】

あるいは、活性化ホスホネートエステルＳ３４．８は、アンモニアと反応されて、アミデートＳ３５．４が生じる。この生成物は、次いで、スキーム３４で記述されているように、塩基の存在下にて、ハロエステルＳ３５．５と反応されて、アミデート生成物Ｓ３５．６が生成する。もし適当なら、R^1基の性質は、上記手順を使用して変えられ、生成物Ｓ３５．３が得られる。この方法は、スキーム３５、例４で図示されている。この順序では、モノフェニルホスホリルクロライドＳ３５．１８は、スキーム３４で記述されているように、アンモニアと反応されて、アミノ生成物Ｓ３５．１９が生じる。この物質は、次いで、Ｎ－メチルピロリジノン溶液中にて、１７０℃で、２－ブロモ－３－フェニルプロピオン酸ブチルＳ３５．２０および炭酸カリウムと反応されて、アミデート生成物Ｓ３５

．２１が得られる。

【０４７１】

これらの手順を使用するが、２－ブロモ－３－フェニルプロピオン酸ブチルＳ３５．２０に代えて、異なるハロエステルＳ３５．５を使用して、対応する生成物Ｓ３５．６が得られる。

【０４７２】

モノアミデート生成物Ｓ３５．３はまた、二重に活性化したホスホネート誘導体Ｓ３４．７から調製される。この手順では、その例は、Ｓｙｎｌｅｔｔ．，１９９８，１，７３で記述されており、中間体Ｓ３４．７は、限定量のアミノエステルＳ３４．９と反応されて、モノ置換生成物Ｓ３４．１１が得られる。後者の化合物は、次いで、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にて、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物R^3ＯＨと反応されて、モノアミデートエステルＳ３５．３が生じる。

【０４７３】

この方法は、スキーム３５、例５で図示されている。この方法では、ホスホリルジクロライドＳ３５．２２は、ジクロロメタン溶液中にて、１モル当量のＮ－メチルチロシン酸エチルＳ３５．２３およびジメチルアミノピリジンと反応されて、モノアミデートＳ３５．２４が生じる。この生成物は、次いで、炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド中にて、フェノールＳ３５．２５と反応されて、エステルアミデート生成物Ｓ３５．２６が生じる。

【０４７４】

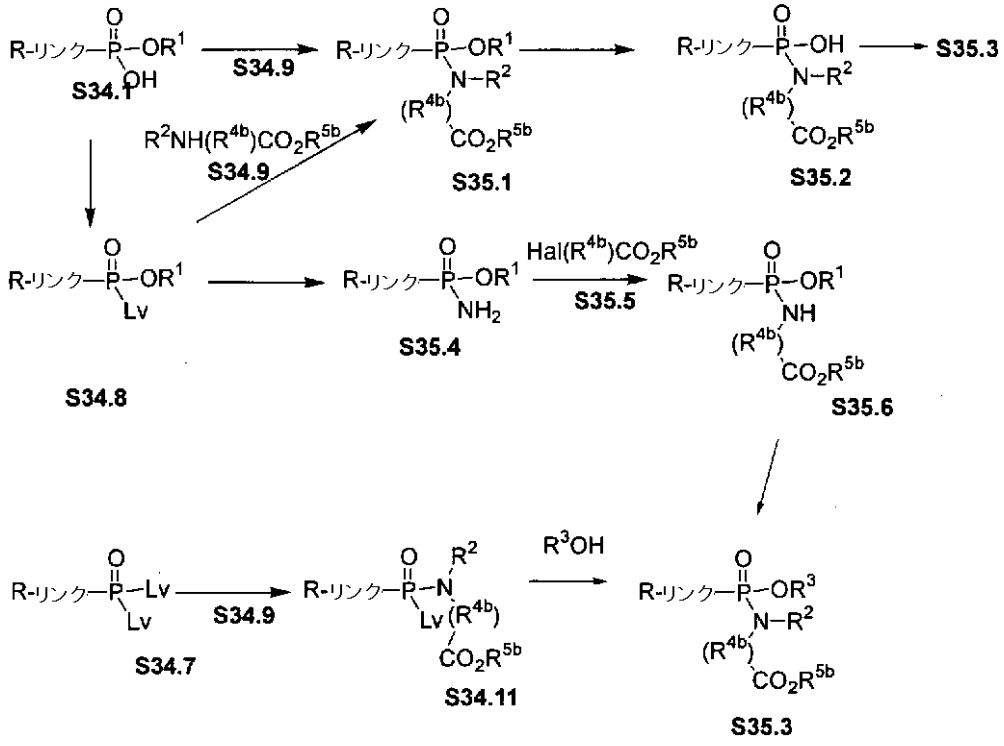
これらの手順を使用するが、Ｎ－メチルチロシン酸エチルＳ３５．２３またはフェノールＳ３５．２５に代えて、アミノエステルＳ３４．９および／またはヒドロキシ化合物R^3ＯＨを使用して、対応する生成物Ｓ３５．３が得られる。

【０４７５】

（スキーム３５）

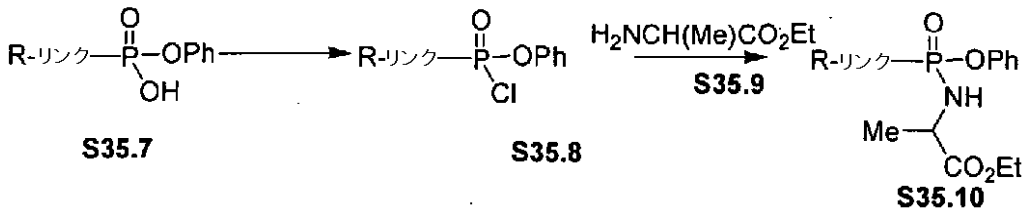
【０４７６】

【化１９４】



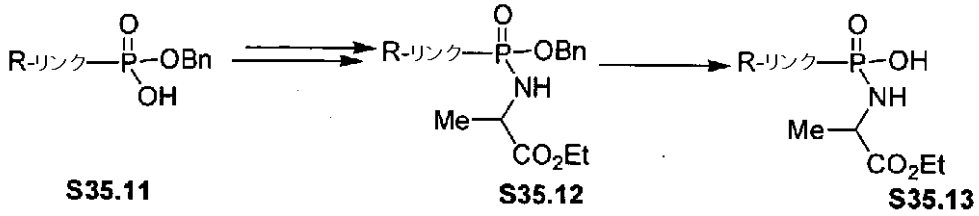
（スキーム３５、例１）

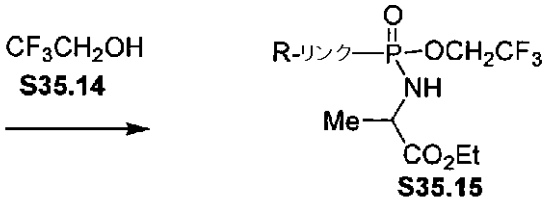
【０４７７】
【化１９５】



（スキーム３５、例２）

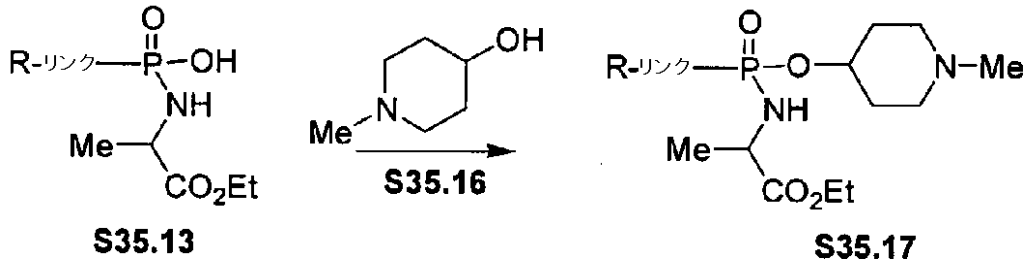
【０４７８】
【化１９６】





（スキーム３５、例３）

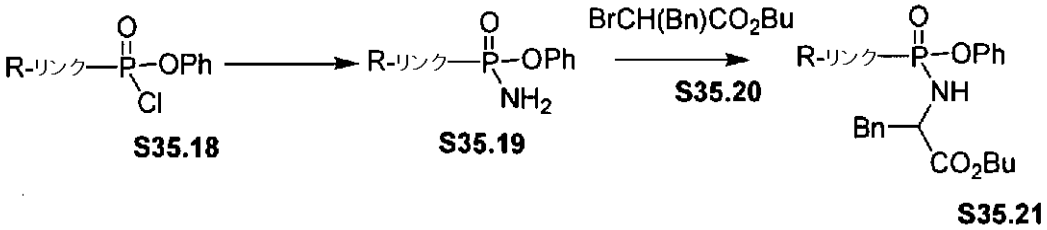
【０４７９】
【化１９７】



（スキーム３５、例４）

【０４８０】

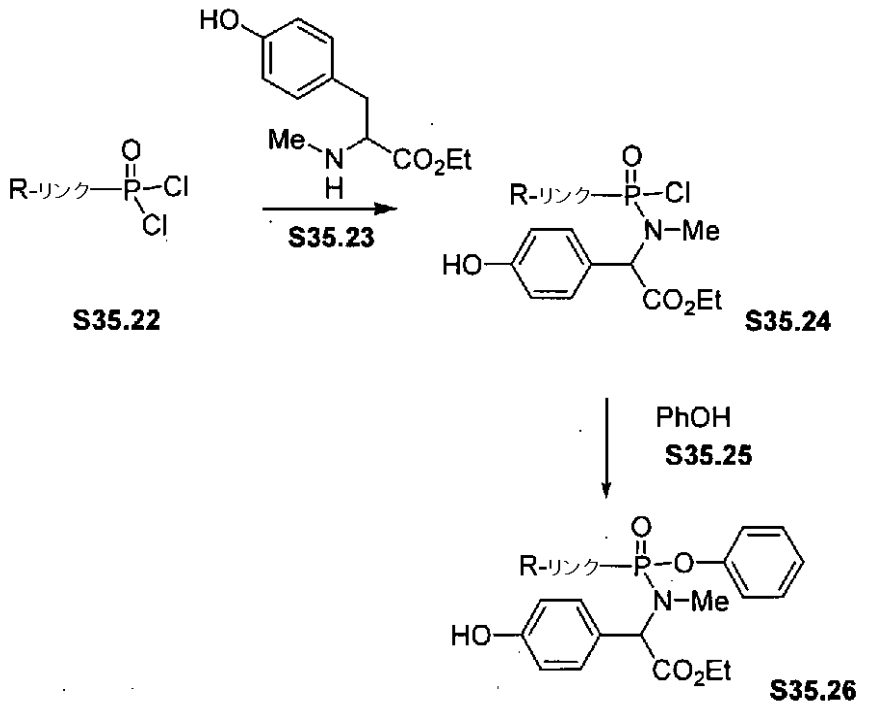
【化１９８】



（スキーム３５、例５）

【０４８１】

【化１９９】



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

【０４８２】

１手順では、ホスホネートモノエステルＳ３４．１（これは、上記のように調製した）は、上記方法の１つを使用して、ヒドロキシエステルＳ３６．１（ここで、R^{4b}およびR^{5b}基は、スキーム３４で記述したとおりである）とカップリングされる。例えば、これらの反応物の等モル量は、Ａｕｓｔ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．，１９６３，６０９で記述されているように、カルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド）の存在下にて、必要に応じて、Ｔｅｔ．，１９９９，５５，１２９９７で記述されているように、ジメチルアミノピリジンの存在下で、カップリングされる。この反応は、不活性溶媒中にて、室温で、行われる。

【０４８３】

この手順は、スキーム３６、例１で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノフェニルＳ３６．９は、ジクロロメタン溶液中で、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にて、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピオン酸エチルＳ３６．１０とカップリングされて、ホスホネート混合ジエステルＳ３６．１１が生じる。

【０４８４】

この手順を使用するが、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピオン酸エチルＳ３６．１０に代えて、異なるヒドロキシエステル３３．１を使用して、対応する生成物３３．２が得

られる。

【０４８５】

ホスホネートモノエステルＳ３４．１の混合ジエステルＳ３６．２への変換はまた、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００１，６４３で記述されているように、ヒドロキシエステルＳ３６．１との光延反応により、達成される。この方法では、反応物Ｓ３４．１およびＳ３６．１は、極性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下にて、混ぜ合わされて、混合ジエステルＳ３６．２が得られる。R^1置換基は、先に記述した方法を使用して、開裂により変化され、モノ酸生成物Ｓ３６．３が得られる。この生成物は、次いで、例えば、上記方法を使用して、ヒドロキシ化合物R^3ＯＨとカップリングされて、ジエステル生成物Ｓ３６．４が得られる。

【０４８６】

この手順は、スキーム３６、例２で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノアリルＳ３６．１２は、テトラヒドロフラン溶液中で、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートの存在下にて、乳酸エチルＳ３６．１３とカップリングされて、混合ジエステルＳ３６．１４が得られる。この生成物は、アセトニトリル中で、先に記述したようにして、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロライド（Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎ触媒）と反応されて、そのアリル基を除去し、そしてモノ酸生成物Ｓ３６．１５が生成する。後者の化合物は、次いで、ピリジン溶液中で、室温で、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にて、１モル当量の３－ヒドロキシピリジンＳ３６．１６とカップリングされて、混合ジエステルＳ３６．１７が生じる。

【０４８７】

上記手順を使用するが、乳酸エチルＳ３６．１３または３－ヒドロキシピリジンに代えて、異なるヒドロキシエステルＳ３６．１および／または異なるヒドロキシ化合物R^3ＯＨを使用して、対応する生成物Ｓ３６．４が得られる。

【０４８８】

混合ジエステルＳ３６．２はまた、活性化モノエステルＳ３６．５を介して、モノエステルＳ３４．１から得られる。この手順では、モノエステルＳ３４．１は、例えば、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００１，６６，３２９で記述されているように、五塩化リンとの反応により、またはＮｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ａｎｄ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，２０００，１９，１８８５で記述されているように、ピリジン中で、塩化チオニルまたは塩化オキサリル（Ｌｖ＝Ｃｌ）との反応、または塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルとの反応により、またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００２，４５，１２８４で記述されているように、カルボニルジイミダゾールとの反応により、活性化化合物Ｓ３６．５に変換される。得られた活性化モノエステルは、次いで、上記のように、ヒドロキシエステルＳ３６．１と反応されて、混合ジエステルＳ３６．２が生じる。

【０４８９】

この手順は、スキーム３６、例３で図示されている。この順序では、ホスホン酸モノフェニルＳ３６．９は、塩化ホスホリルＳ３６．１９を生成するために、アセトニトリル溶液中で、７０℃で、１０当量の塩化チオニルと反応される。この生成物は、次いで、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中で、４－カルバモイル－２－ヒドロキシ酪酸エチルＳ３６．２０と反応されて、混合ジエステルＳ３６．２１が得られる。

【０４９０】

上記手順を使用するが、４－カルバモイル－２－ヒドロキシ酪酸エチルＳ３６．２０に代えて、異なるヒドロキシエステルＳ３６．１を使用して、対応する生成物Ｓ３６．２が得られる。

【０４９１】

これらの混合ホスホネートジエステルはまた、R^3Ｏ基を中間体Ｓ３６．３（ここで、そのヒドロキシエステル部分は、既に組み込まれている）に取り込む代替経路により、得られる。この手順では、モノ酸中間体Ｓ３６．３は、先に記述したように、活性化誘導体

Ｓ３６．６（ここで、Ｌｖは、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾールなどである））に変換される。その活性化中間体は、次いで、塩基の存在下にて、ヒドロキシ化合物R^3ＯＨと反応されて、混合ジエステル生成物Ｓ３６．４が生じる。

【０４９２】

この方法は、スキーム３６、例４で図示されている。この順序では、ホスホネートモノ酸Ｓ３６．２２は、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，４６４８で記述されているように、コリジンを含有するテトラヒドロフラン中にて、トリクロロメタンスルホニルクロライドと反応されて、トリクロロメタンスルホニルオキシ生成物Ｓ３６．２３を生成する。この化合物は、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中にて、３－（モルホリノメチル）フェノールＳ３６．２４と反応されて、混合ジエステル生成物Ｓ３６．２５を生じる。

【０４９３】

上記手順を使用するが、３－（モルホリノメチル）フェノールＳ３６．２４に代えて、異なるアルコールR^3ＯＨを使用して、対応する生成物Ｓ３６．４が得られる。

【０４９４】

ホスホネートエステルＳ３６．４はまた、モノエステルＳ３４．１に対して実行されるアルキル化反応により、得られる。モノ酸Ｓ３４．１とハロエステルＳ３６．７との間の反応は、極性溶媒中で、塩基（例えば、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８７，５９，１０５６で記述されているように、ジイソプロピルエチルアミン、またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，１３７２で記述されているように、トリエチルアミン）の存在下にて、または非極性溶媒（例えば、ベンゼン）中で、Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．，１９９５，２５，３５６５で記述されているように、１８－クラウン－６の存在下にて、実行される。

【０４９５】

この方法は、スキーム３６、例５で図示されている。この手順では、モノ酸Ｓ３６．２６は、ジメチルホルムアミド中にて、８０℃で、２－ブロモ－３－フェニルプロピオン酸エチルＳ３６．２７およびジイソプロピルエチルアミンと反応されて、混合ジエステル生成物Ｓ３６．２８が得られる。

【０４９６】

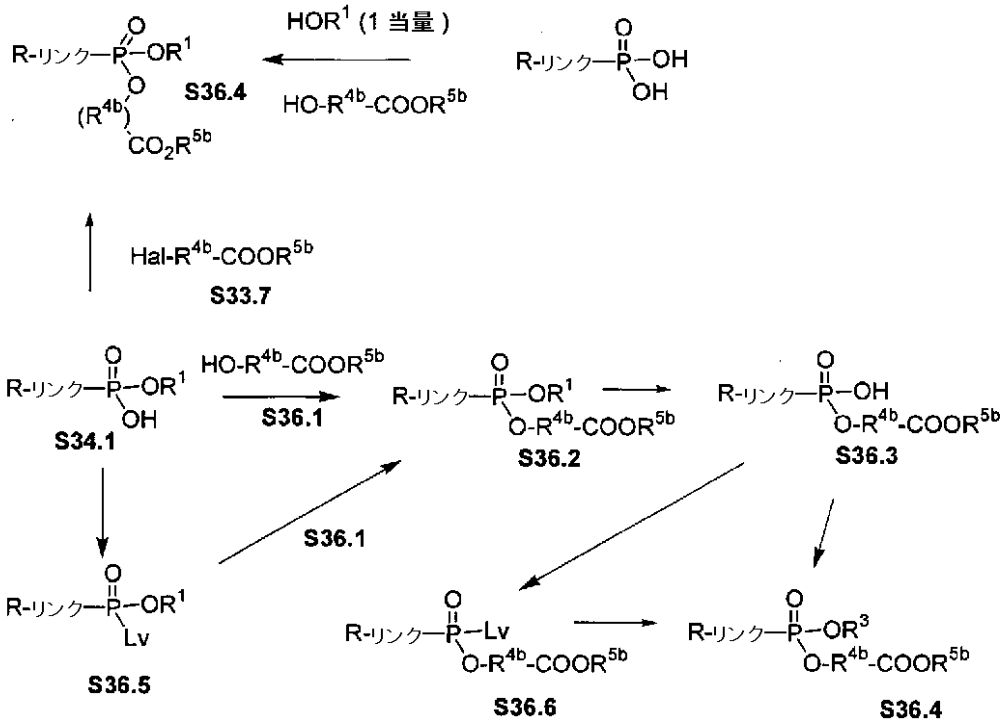
上記手順を使用するが、２－ブロモ－３－フェニルプロピオン酸エチルＳ３６．２７に代えて、異なるハロエステルＳ３６．７を使用して、対応する生成物Ｓ３６．４が得られる。

【０４９７】

（スキーム３６）

【０４９８】

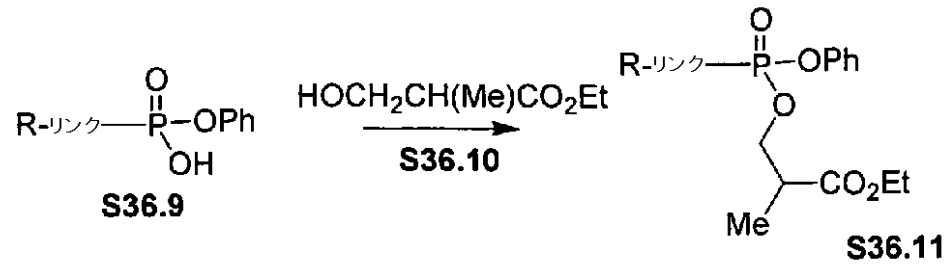
【化２００】



（スキーム３６、例１）

【０４９９】

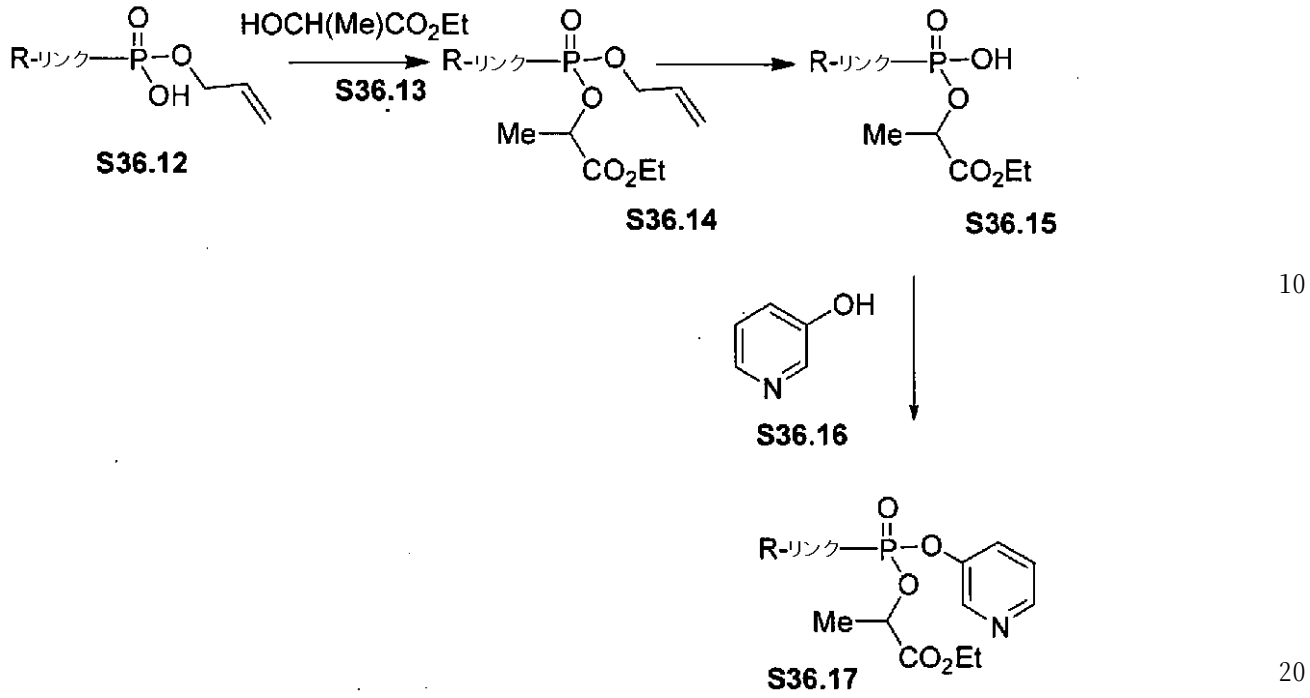
【化２０１】



（スキーム３６、例２）

【０５００】

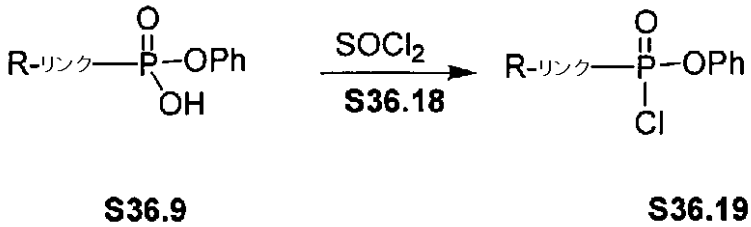
【化２０２】

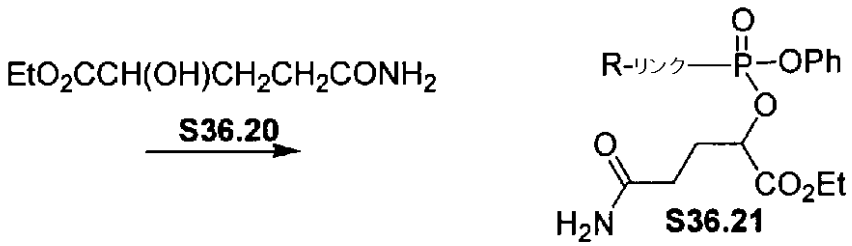


（スキーム３６、例３）

【０５０１】

【化２０３】

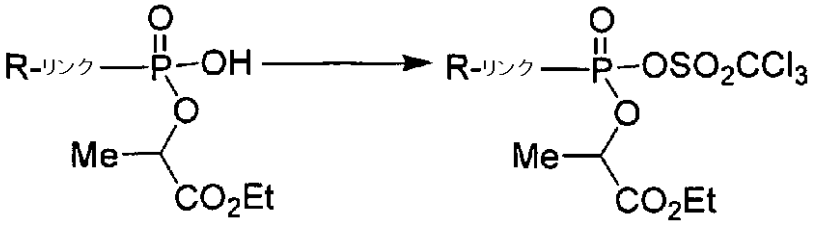




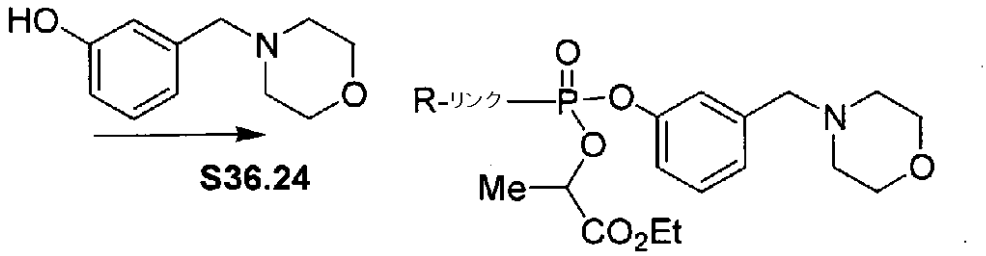
（スキーム３６、例４）

【０５０２】

【化２０４】



S36.22　　S36.23

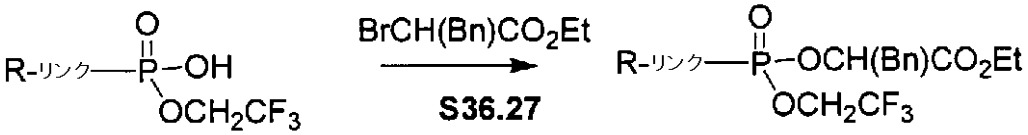


S36.24　　S36.25

（スキーム３６、例５）

【０５０３】

【化２０５】



S36.26　　S36.27　　S36.28

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

【０５０４】

これらの化合物は、ホスホン酸１．６から、直接的または間接的に調製される。１代替例では、このホスホン酸は、スキーム３４～３６で先に記述した条件（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは類似の試薬を使用するカップリング反応）を使用して、または光延反応条件下にて、ヒドロキシエステルＳ３７．２とカップリングされて、ジエステル生成物Ｓ３７．３（ここで、それらのエステル置換基は、同一である）が得られる。

【０５０５】

この方法は、スキーム３７、例１で図示されている。この手順では、ホスホン酸Ｓ３４．６は、Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２およびトリフェニルホスフィンの存在下にて、ピリジン中で、約７０℃で、３モル当量の乳酸ブチルＳ３７．５と反応されて、ジエステルＳ３７．６が得られる。

【０５０６】

上記手順を使用するが、乳酸ブチルＳ３７．５に代えて、異なるヒドロキシエステルＳ３７．２を使用して、対応する生成物Ｓ３７．３が得られる。

【０５０７】

あるいは、ジエステルＳ３７．３は、ホスホン酸Ｓ３４．６をハロエステルＳ３７．１でアルキル化することにより、得られる。このアルキル化反応は、エステルＳ３６．４の

調製についてスキーム３で記述したようにして、実行される。

【０５０８】

この方法は、スキーム３７、例２で図示されている。この手順では、ホスホン酸Ｓ３４．６は、ジメチルホルムアミドにて、約８０℃で、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８７，５９，１０５６で記述されているようにして、過剰の３－ブロモ－２－メチルプロピオン酸エチルＳ３７．７およびジイソプロピルエチルアミンと反応されて、ジエステルＳ３７．８が生成する。

【０５０９】

上記手順を使用するが、３－ブロモ－２－メチルプロピオン酸エチルＳ３７．７に代えて、異なるハロエステルＳ３７．１を使用して、対応する生成物Ｓ３７．３が得られる。

【０５１０】

ジエステルＳ３７．３はまた、このホスホン酸の活性化誘導体Ｓ３４．７をヒドロキシエステルＳ３７．２で置換する反応により、得られる。この置換反応は、極性溶媒中で、適当な塩基の存在下にて、スキーム３で記述されているようにして、実行される。この置換反応は、過剰のヒドロキシエステルの存在下にて実行され、ジエステル生成物Ｓ３７．３（ここで、それらのエステル置換基は、同一である）が得られるか、または限定量の異なるヒドロキシエステルと連続的に反応されて、ジエステルＳ３７．３（ここで、それらのエステル置換基は、異なる）が調製される。

【０５１１】

これらの方法は、スキーム３７、例３および４で図示されている。例３で示されているように、ホスホリルジクロライドＳ３５．２２は、炭酸カリウムを含有するテトラヒドロフラン中にて、３モル当量の３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロピオン酸エチルＳ３７．９と反応されて、ジエステル生成物Ｓ３７．１０が得られる。

【０５１２】

上記手順を使用するが、３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロピオン酸エチルＳ３７．９に代えて、異なるヒドロキシエステルＳ３７．２を使用して、対応する生成物Ｓ３７．３が得られる。

【０５１３】

スキーム３７、例４は、等モル量のホスホリルクロライドＳ３５．２２および２－メチル－３－ヒドロキシプロピオン酸エチルＳ３７．１１との間の置換反応によりモノエステル生成物Ｓ３７．１２が生じることを描写している。この反応は、アセトニトリル中にて、７０℃で、ジイソプロピルエチルアミンの存在下にて、行われる。生成物Ｓ３７．１２は、次いで、同じ条件下にて、１モル当量の乳酸エチルＳ３７．１３と反応されて、ジエステル生成物Ｓ３７．１４が得られる。

【０５１４】

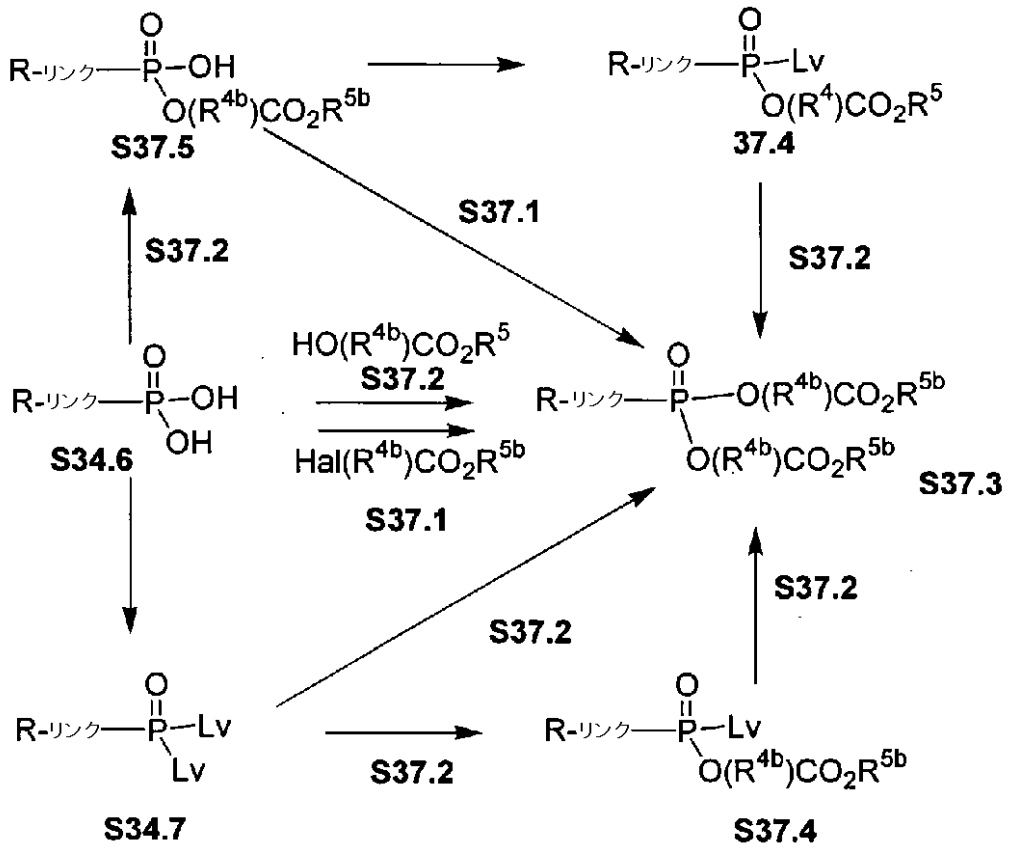
上記手順を使用するが、２－メチル－３－ヒドロキシプロピオン酸エチルＳ３７．１１および乳酸エチル４，１３に代えて、異なるヒドロキシエステルＳ３７．２との連続反応を使用して、対応する生成物Ｓ３７．３が得られる。

【０５１５】

（スキーム３７）

【０５１６】

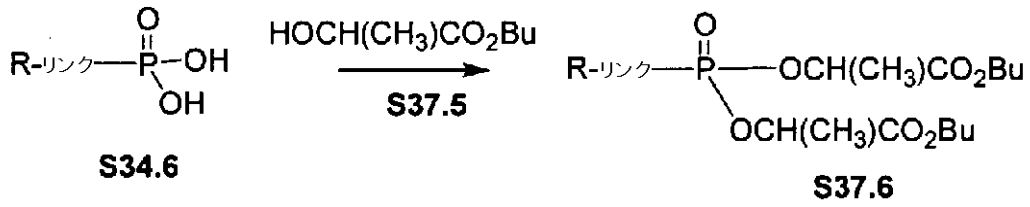
【化２０６】



（スキーム３７、例１）

【０５１７】

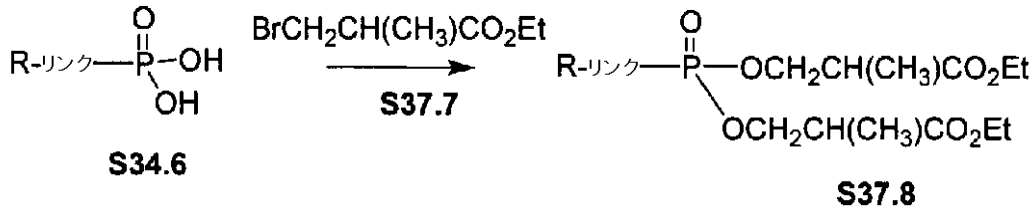
【化２０７】



（スキーム３７、例２）

【０５１８】

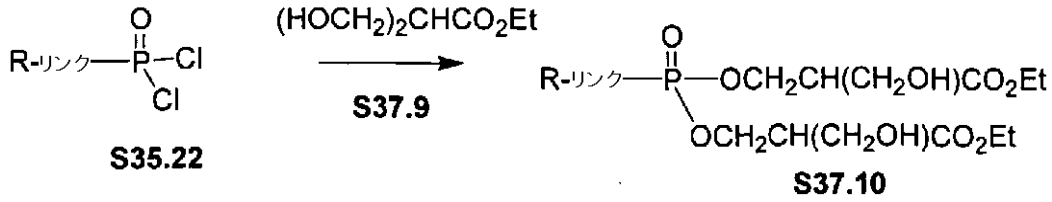
【化２０８】



（スキーム３７、例３）

【０５１９】

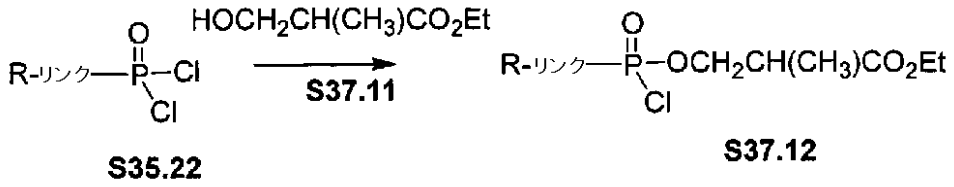
【化２０９】

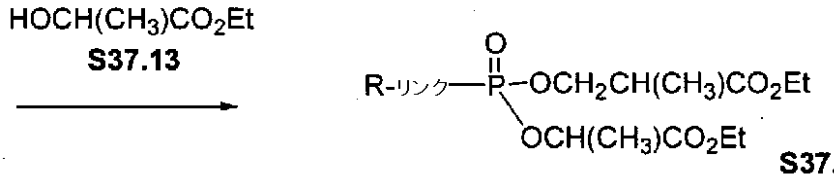


（スキーム３７、例４）

【０５２０】

【化２１０】





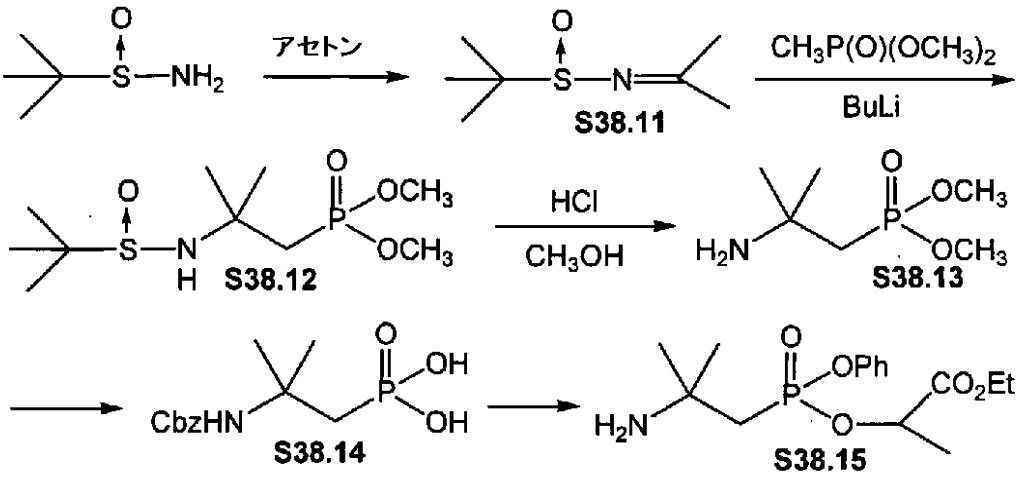
２，２－ジメチル－２－アミノエチルホスホン酸中間体は、スキーム３８の経路により、調製できる。２－メチル－２－プロパンスルフィンアミドをアセトンで縮合すると、スルフィニルイミンＳ３８．１１が得られる（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９９，６４，１２）。Ｓ３８．１１にジメチルメチルホスホン酸リチウムを付加すると、Ｓ３８．１２が得られる。Ｓ３８．１２を酸性メタノール分解すると、アミンＳ３８．１３が得られる。アミンをＣｂｚ基で保護しメチル基を除去すると、ホスホン酸Ｓ３８．１４が生じ、これは、先に報告した方法を使用して、所望のＳ３８．１５（スキーム３８ａ）に変換できる。化合物Ｓ３８．１４の代替的な合成もまた、スキーム３８ｂで示されている。市販の２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールは、文献方法（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９２，５７，５８１３；Ｓｙｎ．Ｌｅｔｔ．１９９７，８，８９３）に従って、アジリジンＳ３８．１６に変換される。ホスファイトをアジリジン開環すると、Ｓ３８．１７が得られる（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．１９８０，２１，１６２３）。Ｓ３８．１７を再保護すると、Ｓ３８．１４が得られる。

【０５２１】

（スキーム３８ａ）

【０５２２】

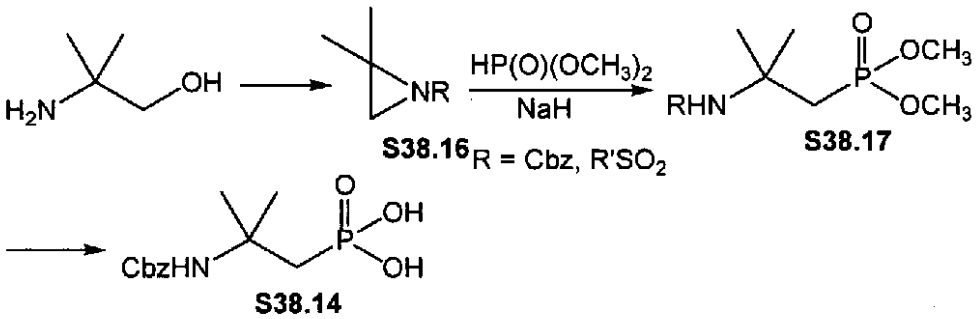
【化２１１】



（スキーム３８ｂ）

【０５２３】

【化２１２】



本発明は、以下の非限定的な実施例により、例示される。

【０５２４】

（ホスホネート置換基を導入する方法の一般的な適用性）

ホスホネート部分を導入する本明細書中で記述した手順は、当業者に公知の適当な変更を加えて、異なる化学基質に移転可能である。それゆえ、本発明の化合物にホスホネート基を導入する本明細書中にて以下で記述する方法はまた、本発明のアニリンへのホスホネート部分の導入に適用可能であり、逆もまた正しい。

【０５２５】

（反応性置換基の保護）

使用する反応条件に依存して、当業者の知見に従って、記述した手順の前に保護することにより、特定の反応性置換基を望ましくない反応から保護すること、また、これらの置換基を後に脱保護することが必要であり得る。官能基の保護および脱保護は、例えば、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ １９９６で記述されている。保護され得る反応性置換基は、添付のスキームで示されている（例えば、［ＯＨ］、［ＳＨ］など）。

【０５２６】

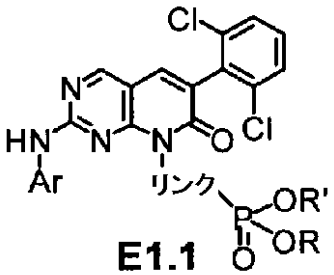
（実施例１）

ピリドピリミジンは、種々のキナーゼに対して活性を有する化合物である。この種の化合物の例には、ＰＤ １７３９５５、ＰＤ １６６３２６、およびＰＤ １７３０７４がある。

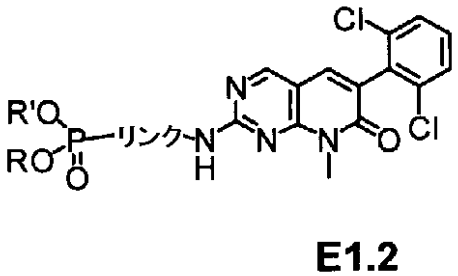
【０５２７】

化合物Ｅ１．１～Ｅ１．４は、本発明の代表的な化合物であり、ここで、ＲおよびＲ’は、それぞれ個々に、水素またはアルキルである。

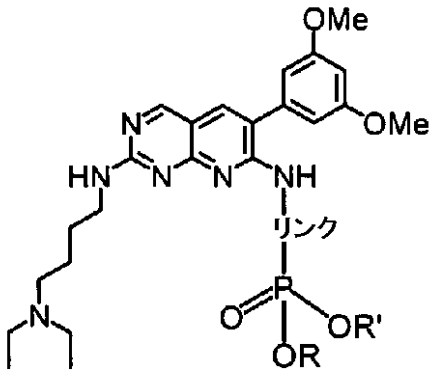
【０５２８】
【化２１３】



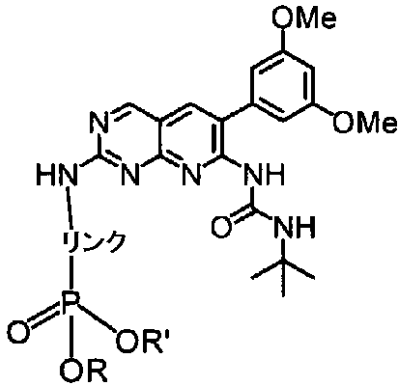
E1.1



E1.2



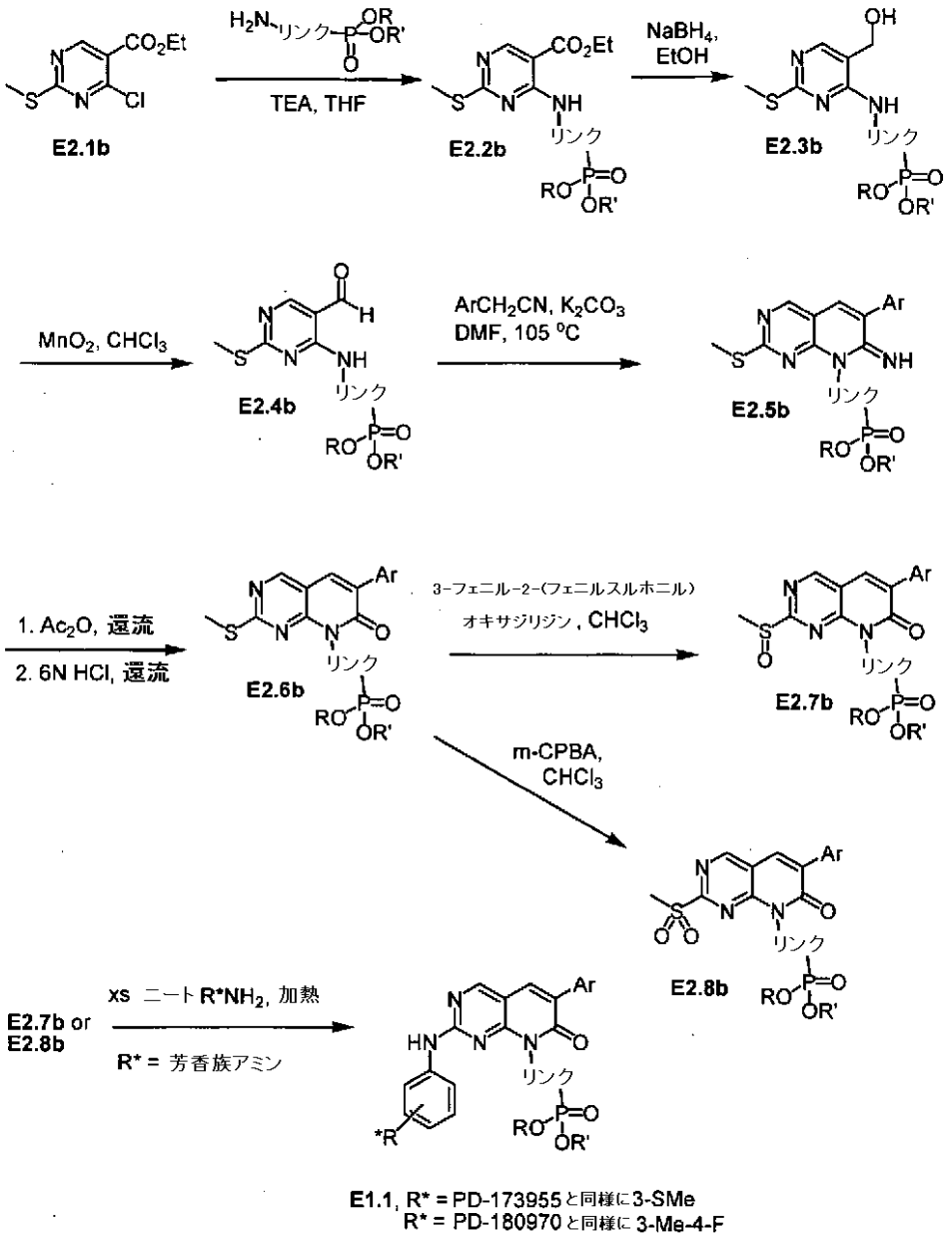
E1.3



E1.4

（実施例２）
（式Ｅ１．１の代表的な化合物の合成）
一般に、式Ｅ１．１の化合物は、以下のようにして合成できる。
【０５２９】

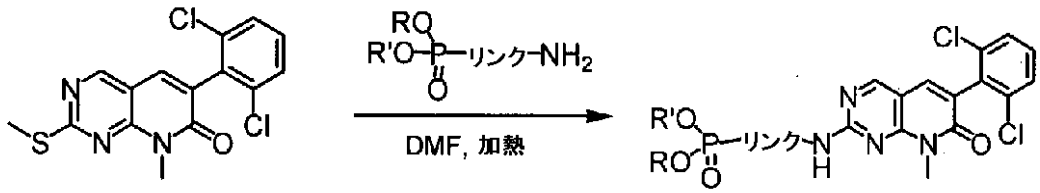
【化２１４】



E1.1, R* = PD-173955と同様に3-SMe
R* = PD-180970と同様に 3-Me-4-F

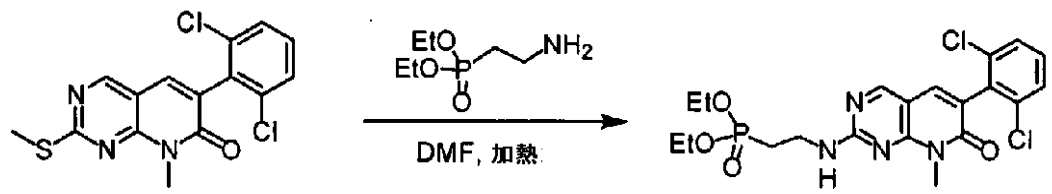
ホスホネートＥ１．１の調製は、上で図示されている（また、Ｋｌｕｔｃｈｋｏ，Ｓ．Ｒ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９８，４１，３２７６を参照のこと）。市販の５－ピリミジンカルボン酸エステルＥ２．１ｂと市販のアミノホスホネート（例えば、ホスホン酸アミノエチル）との縮合は、ＴＨＦ中で進行して、化合物Ｅ２．２ｂが得られる。そのエステル基を、エタノール中にて、$NaBH_4$を使用して還元すると、ベンジルアルコールＥ２．３ｂが得られる（Ｐｆｅｉｆｆｅｒ，Ｆ．Ｒ．ら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９７４，１７，１１２）。このアルコールのアルデヒドＥ２．４ｂへの酸化は、MnO_2を使用して達成され、これは、次いで、ＤＭＦ中にて、高温で、置換フェニルアセトニトリルで縮合されて、７－イミノピリドピリミジンＥ２．５ｂが得られる。このイミンのアセチル化に続いて沸騰している６Ｎ　ＨＣｌ下にて加水分解すると、重要な中間体Ｅ２．６ｂが得られる。不活性化アミンの添加は、チオエーテル　Ｅ２．６ｂ上へと直接達成できるが、不活性化芳香族アミンは、さらに反応性のスルホキシドＥ２．７ｂまたはスルホンＥ２．８ｂと非常によく縮合される。このような中間体に加えられる芳香族アミンに依存して、ＰＤ　１７３９５５およびＰＤ　１８０９７０のホスホネート類似物が調製できる。

【０５３０】
（実施例３）
（式Ｅ１．２の代表的な化合物の合成）
一般に、式Ｅ１．２の化合物は、以下のようにして合成できる。
【０５３１】
【化２１５】



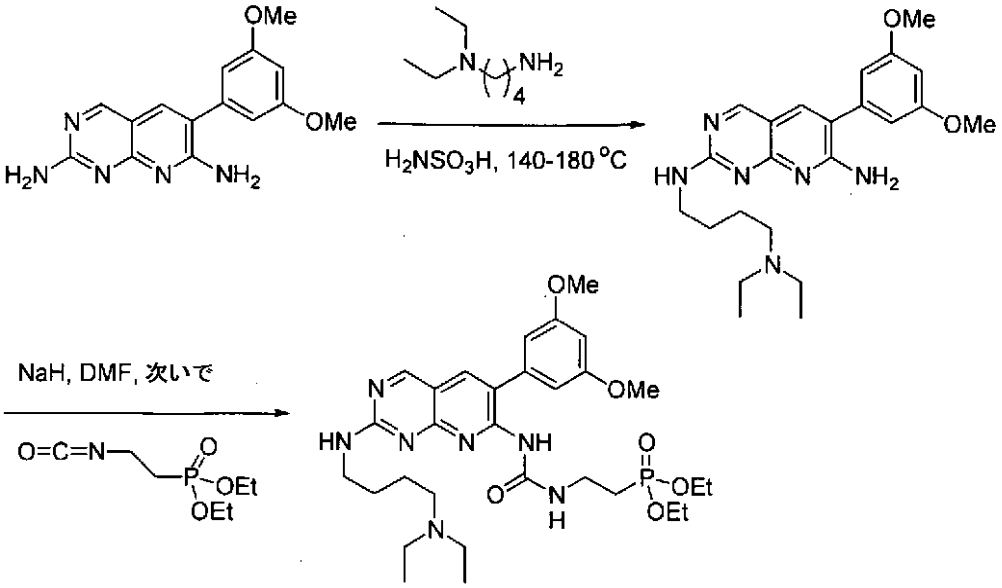
E3.6a　　E1.2

【０５３２】
以下で提供された化合物は、一般構造Ｅ１．２の一例であり、ここで、そのリンクは、アルキル基を含む。
【０５３３】
【化２１６】



【０５３４】
上で図示したように、スルフィドＥ３．６ａとのアルキルアミンの縮合（これは、Ｋｌｕｔｃｈｋｏ，Ｓ．Ｒ．ら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９８，４１，３２７６で報告されている）は、強制条件下にて進行して、標的化合物が得られる。
【０５３５】
（実施例４）
（式Ｅ１．３の代表的な化合物の合成）
Ｅ１．３型の化合物の一例の合成は、以下で図示する。
【０５３６】

【化２１７】



Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９７，４０，２２９６－２３０３で記載された手順に従って、出発物質（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９７，４０，２２９６－２３０３で記載された合成）であるスルファミン酸（２当量）および４－（ジエチルアミノ）ブチルアミン（約１５当量）を、１５０℃で、加熱する。この反応の終わりに、真空中で、過剰のアミンを除去する。残渣を、水および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液の混合物に懸濁する。この混合物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を濾過し蒸発させると、粗生成物が得られる。それ以上の精製は、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより達成した。

【０５３７】

Ｏｒｇａｎｉｋｕｍ，１７ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，ＶＥＢ Ｄｅｕｔｓｃｈｅｒ Ｖｅｒｌａｇ ｄｅｒ Ｗｉｓｓｅｎｓｃｈａｆｔｅｎ，Ｂｅｒｌｉｎ １９８８，ｐａｇｅ ４２８の手順に従って、２－アミノエチルホスホン酸ジエチルエステルおよびホスゲンから、工程２に必要なイソシアネートを調製する。ホスゲンの有機溶媒（例えば、トルエンまたはジクロロメタン）冷却溶液に、２－アミノエチルホスホン酸ジエチルエステルの有機溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはトルエン）溶液を加える。このアミンを加えた後、冷却を除き、その溶液を、さらにホスゲンを加えつつ、１００℃で加熱した。塩酸の発生が止まると、過剰のホスゲンを除去し、そして真空中で溶媒を除去した。

【０５３８】

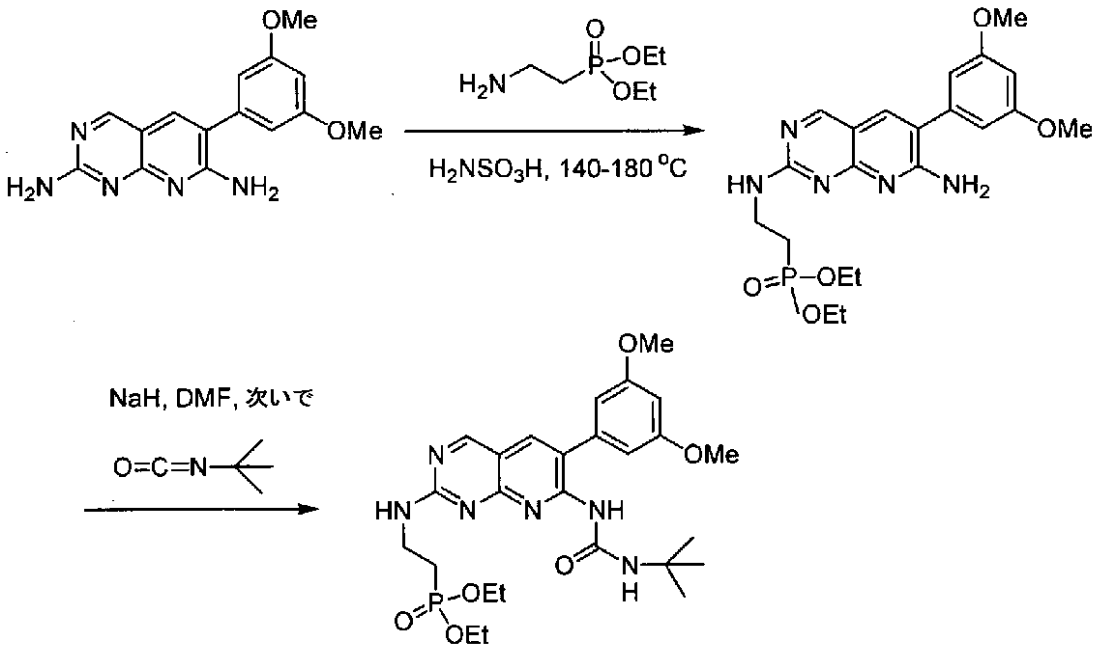
Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９７，４０，２２９６－２３０３に従って、有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にて、工程１の生成物を水素化ナトリウム（約１．１当量）で処理する。このホスホネート含有イソシアネートを加え、その反応混合物を室温で撹拌する。この反応の終わりに、この混合物を濾過し、そして真空中で溶媒を除去する。粗製物質を水と酢酸エチルの間で分配する。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を濾過し蒸発させると、粗生成物が得られる。それ以上の精製は、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより達成される。

【０５３９】

Ｅ１．４型の化合物の一例の合成は、以下で図示する。

【０５４０】

【化２１８】



この上で記述したものと類似の方法を使用して、この合成を実行する。

【０５４１】

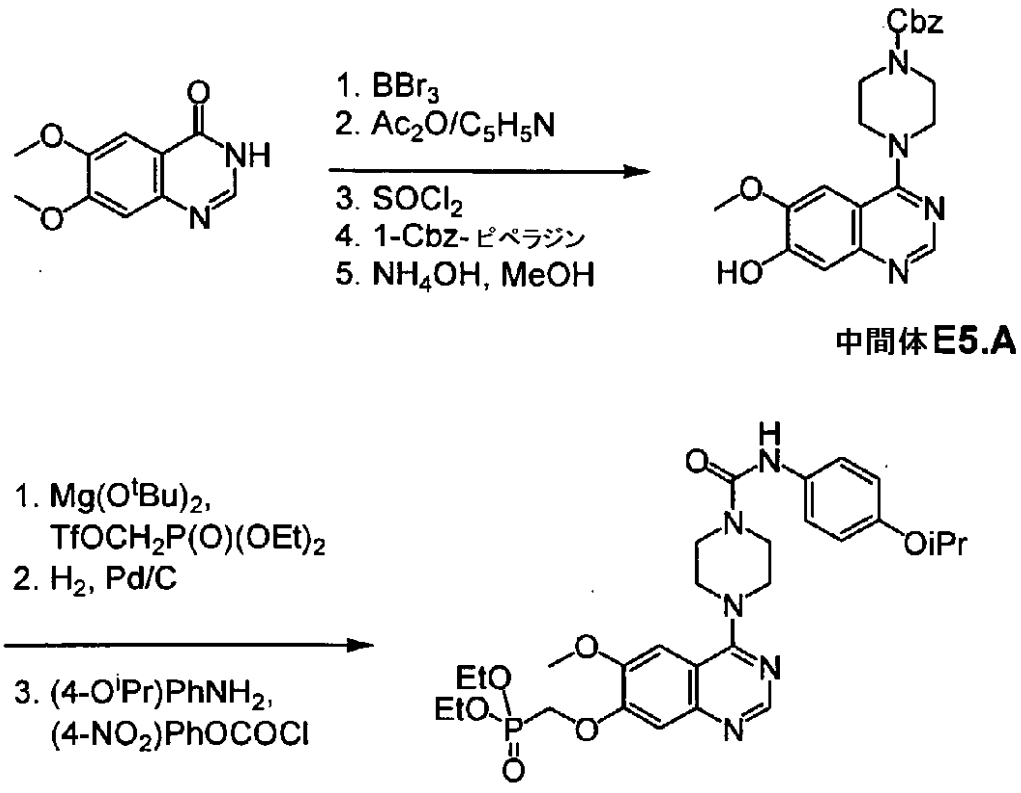
（実施例５）

（本発明の代表的な化合物の調製）

一般に、本発明の化合物は、以下で図示するように、製造できる：

【０５４２】

【化２１９】



６，７－ジメトキシ－３，４－ジヒドロキナゾリン－４－オンを三臭化ホウ素と反応させて、モノ－脱メチル化生成物の混合物を得る。これらの生成物の分離は、クロマトグラ

フィーにより達成され得るか、またはアセテートの混合物（これは、塩基（例えば、ピリジン）の存在下にて、アセチル化試薬（例えば、塩化アセチル）との反応から生じる）にて達成され得る。所望の異性体を塩化チオニルと反応させ（Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２００１，１１，１９１１を参照のこと）、得られた４－クロロキナゾリンをピペラジン－１－カルボン酸ベンジルエステルで処理する。標準的な条件下（例えば、メタノール中のアンモニアでの処理）にて、そのアセチル保護基を除去して（Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９）を参照のこと）、中間体Ｅ５．Ａを生成する。

【０５４３】

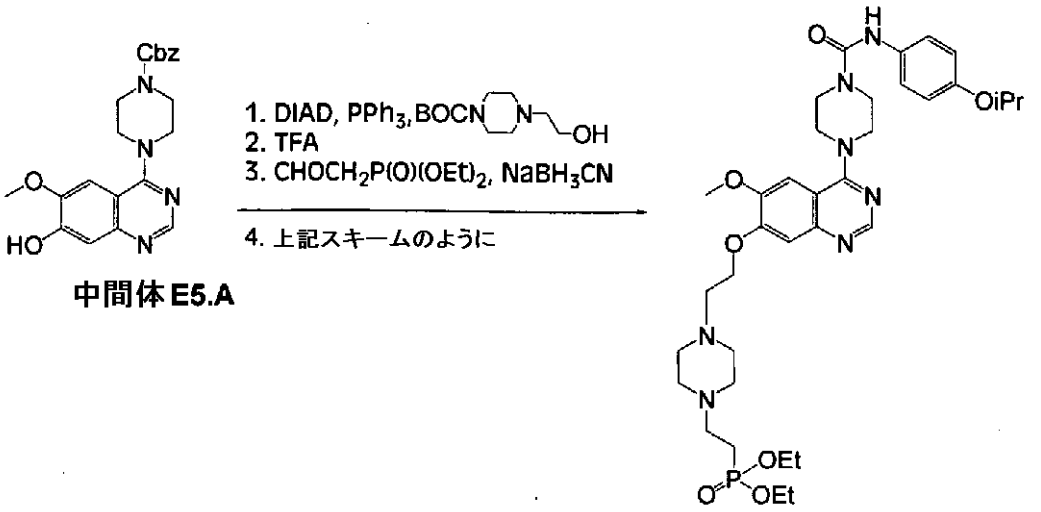
塩基（例えば、マグネシウム第三級ブトキシドおよびホスホノメチルトリフリック酸ジエチル）（これは、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，１９８６，２７，１４７７に従って、調製した）で処理すると、そのホスホネートを持つ部分がキナゾリンの７－位置に導入される。その後、溶媒（例えば、メタノール）中にて、触媒（例えば、木炭上パラジウム）で水素化することにより、カルバミン酸ベンジル保護基を除去し、そして４－イソプロポキシアニリン（これは、市販されている）およびクロロギ酸４－ニトロフェニルで縮合すると、所望化合物が得られる。

【０５４４】

本発明の特定の化合物は、以下のようにして、調製できる。

【０５４５】

【化２２０】



Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ（Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊａｐａｎ．，１９７１，４４，３４２７）で記載されているように、中間体Ｅ５．Ａは、アゾジカルボン酸ジエステル（例えば、アゾジカルボン酸ジイソプロピル）およびトリフェニルホスフィンの存在下にて、４－（２－ヒドロキシ－エチル）－ピペラジン－１－カルボン酸第三級ブチルエステルとの反応により、フェノールにてアルキル化され得る。トリフルオロ酢酸で脱保護することに続いて、遊離された第二級アミンを、還元条件（例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用することにより達成される条件）下にて、溶媒（例えば、メタノールまたはジメチルホルムアミド）中で、（２－オキソ－エチル）－ホスホン酸ジエチルエステルと縮合する（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．１９９０，３１，５５９５を参照のこと）。残りの工程は、上で図示したものと類似している。

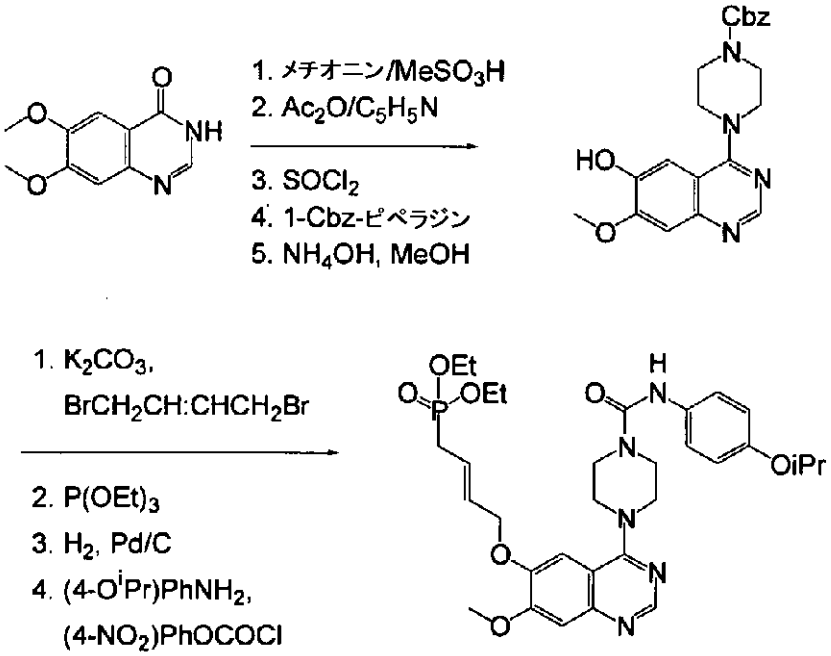
【０５４６】

（実施例６）

（本発明の代表的な化合物の合成）

一般に、本発明の化合物は、以下で図示するように、製造できる：

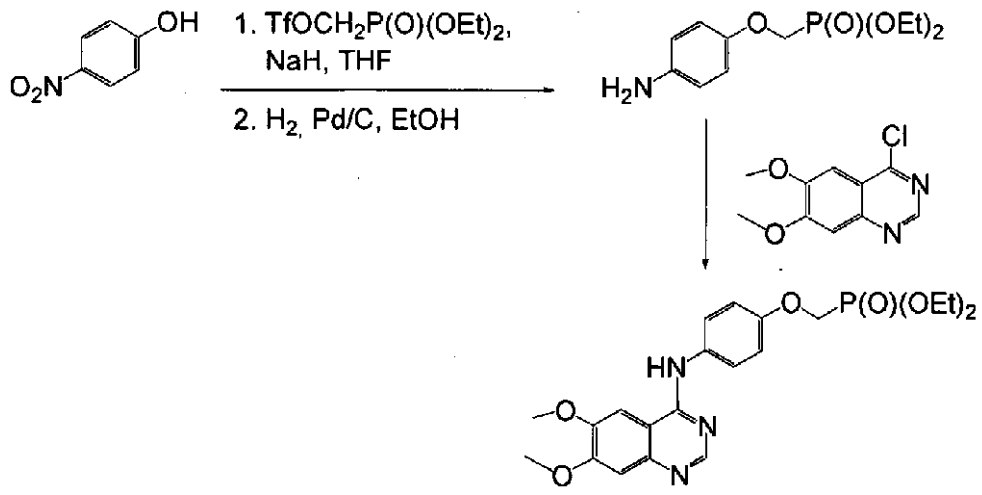
【０５４７】
【化２２１】



選択的な脱メチル化に続いて、これらの合成工程は、フェノールがアルキル化される時点まで、実施例２で記述したものと類似している。ここで、このアルキル化は、Ｅ－１，４－ジブロモブテンを使って実行され、そのモノ臭化物生成物を、溶媒（例えば、トルエン）中で（または他のアルブーゾフ反応条件で；Ｅｎｇｅｌ，Ｒ．，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｏｆ　Ｃａｒｂｏｎ－ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ　Ｂｏｎｄｓ，ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ，（１９８８）を参照のこと）、亜リン酸トリエチルと反応させて、所望のホスホン酸のジエチルエステルを生成する。その後の工程は、実施例５で記述したものと類似している。

【０５４８】
（実施例７）
（本発明の代表的な化合物の合成）
一般に、本発明の化合物は、以下で図示するように、製造できる：

【０５４９】
【化２２２】



４－ニトロフェノールを、溶媒（例えば、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムア

ミド）中にて、塩基（例えば、水素化ナトリウム）で処理する。泡立ちが止まると、ホスホノメチルトリフリック酸ジエチル（これは、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９８６，２７，１４７７に従って、調製した）を加え、所望のホスホン酸ジエステルが得られる。水素化してアニリンを生成することに続いて、公知の４－クロロ－６，７－ジメトキシ－キナゾリンで縮合すると、所望生成物が得られる。

【０５５０】

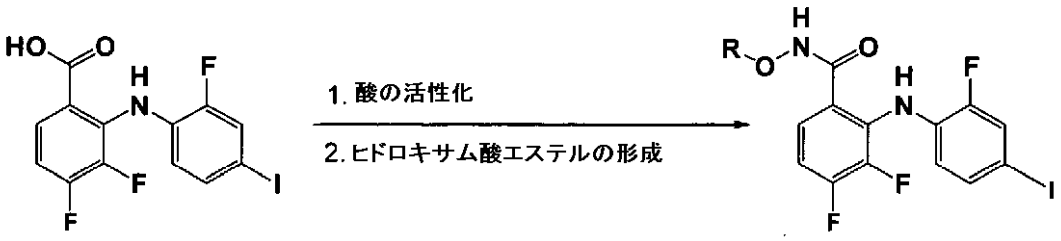
（実施例８）

（本発明の代表的な化合物の合成）

一般に、本発明の化合物は、以下で図示するように、製造できる：

【０５５１】

【化２２３】



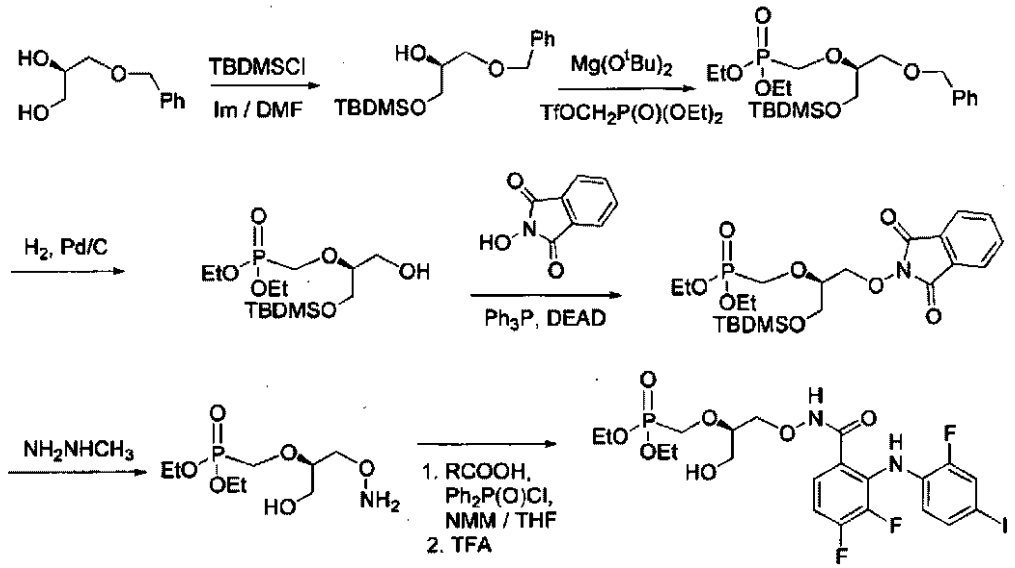
本発明の代表的な化合物は、例えば、上で示したように、以下の方法に従って、合成できる。３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）安息香酸（これは、米国特許出願明細書２００４／００５４１７２で記載された手順に従って、得た）の活性化は、種々の通常の方法（これには、塩基（例えば、Ｎ－メチルモルホリン）の存在下にて溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中でのこの酸の塩化ジフェニルホスホリルでの初期処理が挙げられる）により、達成できる。ヒドロキサム酸エステルの引き続いた形成は、ＵＳ　２００４／００５４１７２で記載されたものと類似の条件下にて、この活性化された酸を、その場で、対応するホスホネート含有Ｎ－アルコキシアミンで処理することにより、達成できる。

【０５５２】

例えば、本発明の特定の化合物の調製は、以下で図示する。

【０５５３】

【化２２４】



（Ｒ）－（＋）－３－ベンジルオキシ－１，２－プロパンジオールは、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００３，６８，６７６０で記載されているように、ｔ－ブチルジメチルシリ

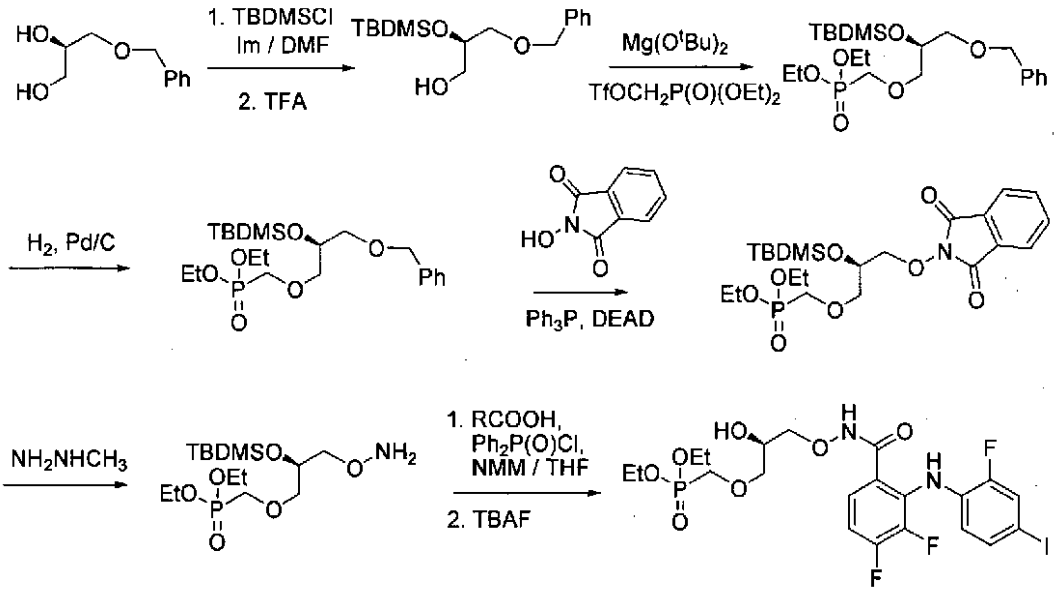
ル基で選択的に保護できる。得られた第二級アルコールは、塩基（例えば、マグネシウムｔ－ブトキシド）の存在下にて、ホスホノメチルトリフリック酸ジエチル（これは、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９８６，２７，１４７７に従って、調製した）と反応でき、このホスホネート含有エーテルが得られる。水素下での引き続いた脱ベンジル化に続いて、光延反応条件下にて、Ｎ－ヒドロキシフタルイミドとカップリングすると、Ｎ－アルコキシフタルイミドが得られ、これは、次いで、米国特許出願明細書２００４／００５４１７２，ｉｎ　Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２０００，６５，６７６またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０００，４３，９７１で記載されているように、室温で、ヒドラジン（例えば、メチルヒドラジン）で処理することにより、Ｎ－アルコキシアミンに変換できる。このＮ－アルコキシアミンは、３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）安息香酸とカップリングでき、ｔ－ブチルジメチルシリル基を除去した後、所望のヒドロキサメートが得られる。

【０５５４】

本発明の別の特定の化合物は、以下のようにして合成できる：

【０５５５】

【化２２５】



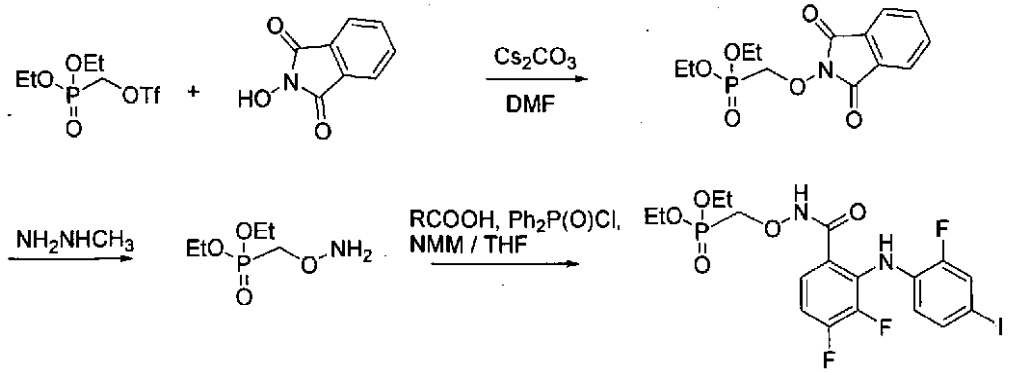
Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００１，２０，３７９７で記載されているように、過剰の塩化ｔ－ブチルジメチルシリルで処理することにより、（Ｒ）－（＋）－３－ベンジルオキシ－１，２－プロパンジオールをビス－シリル化し、次いで、第一級ヒドロキシル基を選択的に脱シリル化する。得られた中間体を、塩基（例えば、マグネシウムｔ－ブトキシド）の存在下にて、ホスホノメチルトリフリック酸ジエチル（これは、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９８６，２７，１４７７に従って、調製した）と反応させて、ホスホネート含有エーテルを得る。この分子の残りは、上記と類似の様式で、合成する。

【０５５６】

本発明の別の特定の化合物は、以下のようにして合成できる：

【０５５７】

【化２２６】



Ｎ－ヒドロキシフタルイミドを、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にて、ホスホノメチルトリフリック酸ジエチルと反応させて、ホスホネート含有Ｎ－アルコキシフタルイミドを得、これを、次いで、メチルヒドラジンにより、Ｎ－アルコキシアミンに変換される。このＮ－アルコキシアミンを３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）安息香酸とカップリングして、所望のヒドロキサメートを得る。

【０５５８】

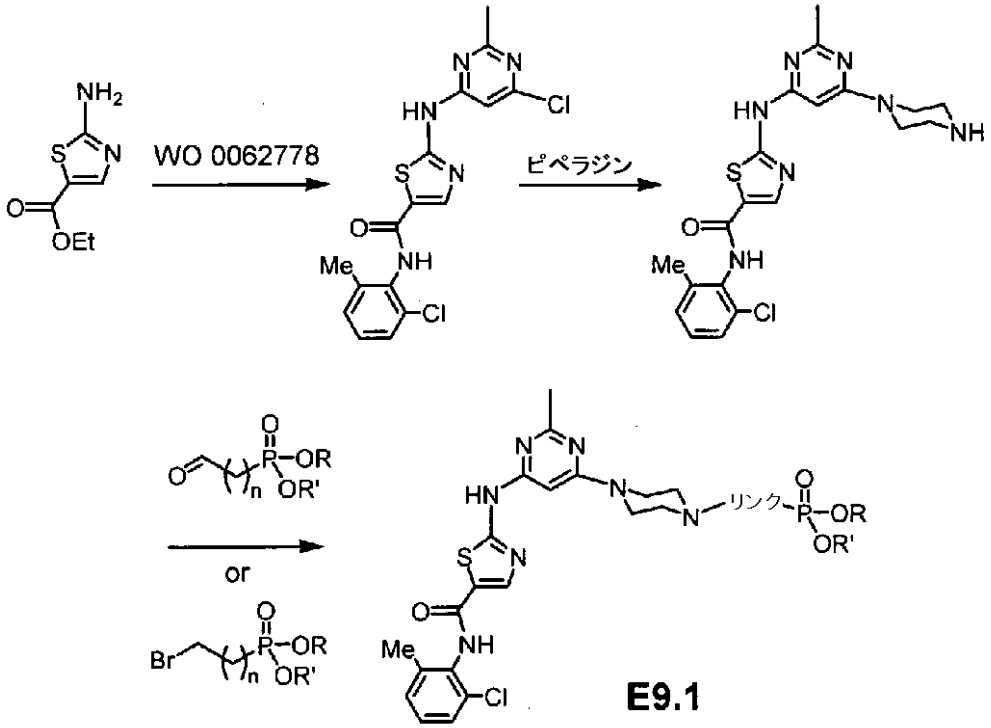
（実施例９）

（本発明の代表的な化合物の合成）

一般に、本発明の化合物は、以下で図示するように、製造できる：

【０５５９】

【化２２７】



本発明の代表的な化合物は、例えば、上で示したように、以下の方法に従って、合成できる。２－（６－クロロ－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ）チアゾール－５－カルボン酸（２－クロロ－６－メチルフェニル）アミド（これは、ＷＯ　００６２７７８で記載された手順に従って、２－アミノチアゾール－５－カルボン酸エチルエステルから得た）は、ピペラジンで処理でき、２－（２－メチル－６－ピペラジン－１－イルピリミジン－４－イルアミノ）チアゾール－５－カルボン酸（２－クロロ－６－メチルフェニル）アミドが得られる。このピペラジン誘導体を、アルデヒドとの還元アミノ化または臭化ア

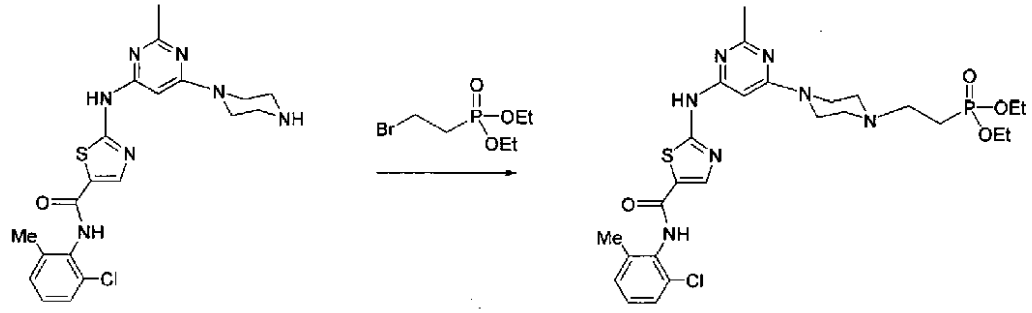
ルキルとのＮ－アルキル化のいずれかにより、Ｎ－置換して、所望のホスホネート含有生成物Ｅ９．１を得る。

【０５６０】

例えば、本発明の特定の化合物の調製は、以下で図示する。

【０５６１】

【化２２８】



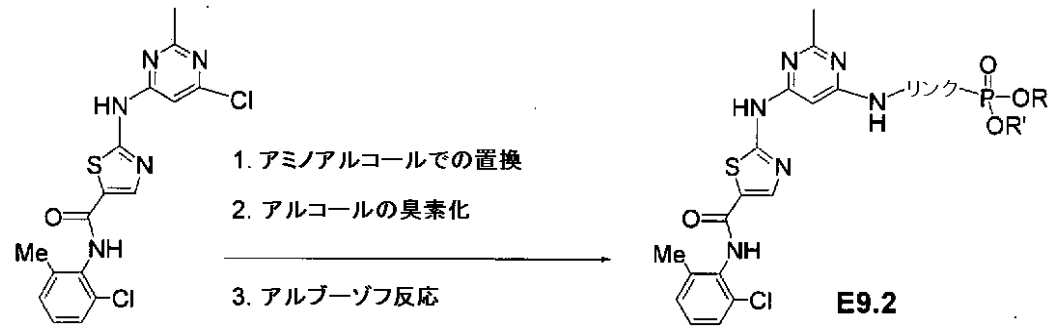
このピペラジン中間体は、無水エタノール中のジエチル（２－ブロモエチル）ホスホネートおよび炭酸ナトリウムの混合物に加えることができ、その混合物は、還流状態で、約１６時間加熱できる。得られた反応混合物は、シリカゲルクロマトグラフィーで精製でき、２－（ピペラジニル）エチルホスホン酸ジエチルが得られる（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９８，４１，２３６－２４６）。

【０５６２】

本発明の別の特定の化合物は、以下のようにして合成できる：

【０５６３】

【化２２９】



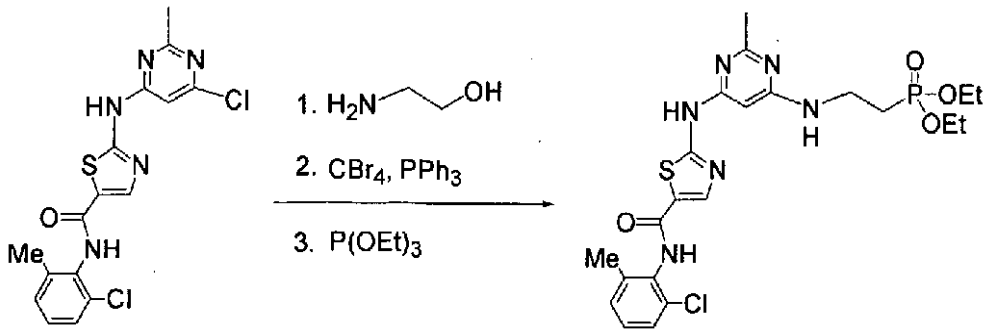
このクロロピリミジンは、（ＷＯ　００６２７７８で記載された手順と類似の手順に従って）、（ω－ヒドロキシアルキル）アミノピリミジンに変換でき、これは、次いで、臭素化に続いてアルブーゾフ反応を経由して、対応する（ω－ホスホノアルキル）アミノピリミジンＥ９．２に変換できる。

【０５６４】

例えば、本発明の特定の化合物の調製は、以下で図示する。

【０５６５】

【化２３０】



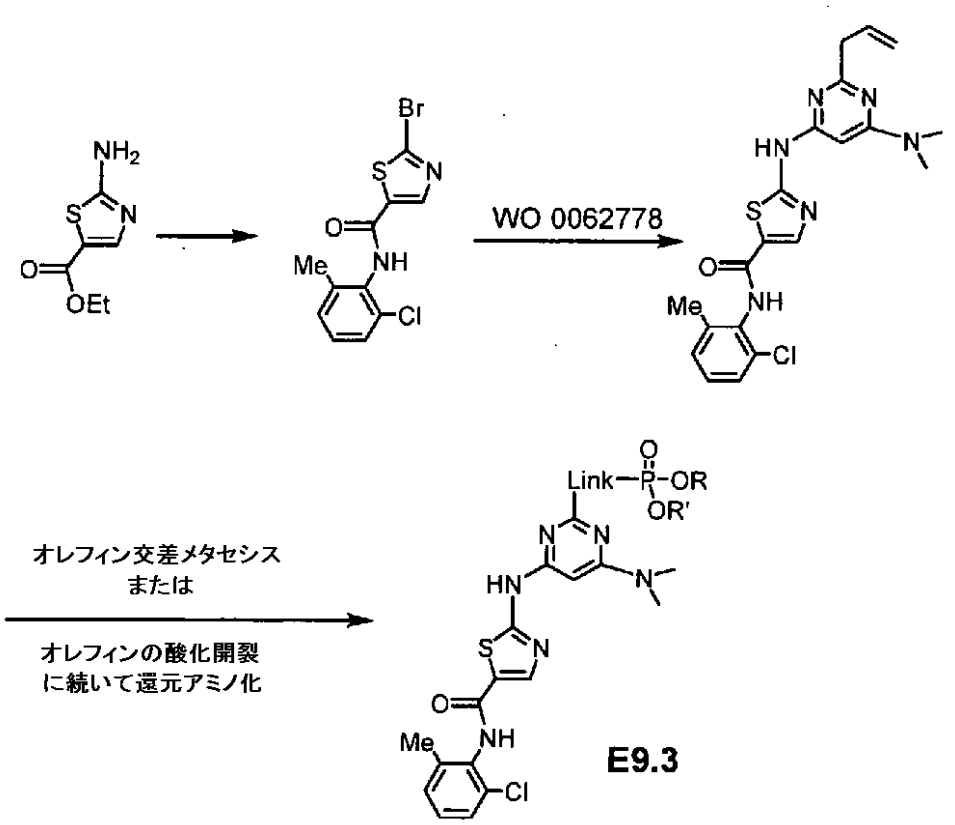
クロロピリミジンおよびエタノールアミンの混合物は、約８０℃で、２時間加熱でき、この（２－ヒドロキシエチル）アミノピリミジンが得られる。次いで、そのヒドロキシル基は、通常の臭素化条件（例えば、四臭化炭素およびトリフェニルホスフィン）下にて、その臭化物に変換できる（Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００３，５，３５１９）。この臭化物は、溶媒（例えば、トルエン）中で（または他のアルブーゾフ反応条件で：Ｅｎｇｅｌ，Ｒ．，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　Ｏｆ　Ｃａｒｂｏｎ－Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ　Ｂｏｎｄｓ，ＣＲＣ　ｐｒｅｓｓ，１９８８を参照）、アリン酸トリエチルと共に加熱でき、所望のホスホン酸のジエチルエステルが生成する。

【０５６６】

本発明の別の特定の化合物は、以下のようにして合成できる：

【０５６７】

【化２３１】



２－（２－アリル－６－ジメチルアミノ－ピリミジン－４－イルアミノ）チアゾール－５－カルボン酸（２－クロロ－６－メチル－フェニル）アミドは、ＷＯ　００６２７７８で記載された手順と類似の手順に従って、２－アミノチアゾール－５－カルボン酸エチルエステルから得ることができる。次いで、そのアリル基は、通常の化学方法（例えば、オレフィン交差メタセシスおよび酸化開裂に続いて還元アミノ化）により、その分子にホス

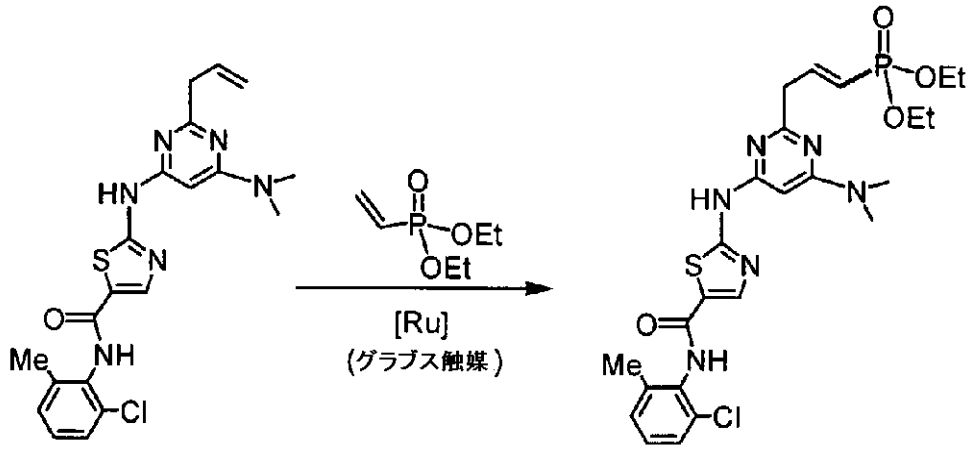
ホネート部分を結合するのに利用でき、ホスホネートＥ９．３のような化合物が得られる。

【０５６８】

例えば、本発明の特定の化合物の調製は、以下で図示する。

【０５６９】

【化２３２】



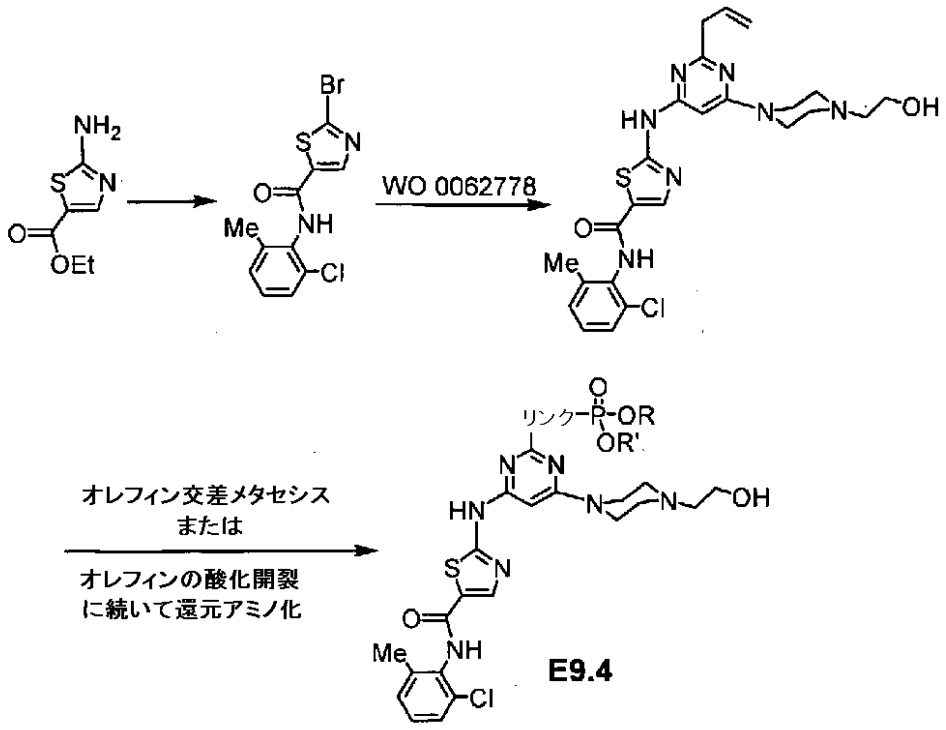
アリルピリミジン、ビニルホスホン酸ジエチルおよび５モル％の［１，３－ビス－（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン）ジクロロ（フェニルメチレン）－（トリクロロヘキシルホスフィン）ルテニウム］のジクロロメタン溶液は、１２時間還元でき、そして得られた反応混合物は、精製でき、所望のホスホネート含有化合物が得られる（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００３，１２５，１１３６０）。

【０５７０】

本発明の別の特定の化合物は、以下のようにして合成できる：

【０５７１】

【化２３３】



２－｛２－アリル－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）－ピペラジン－１－イル］－ピリミジン－４－イルアミノ｝－チアゾール－５－カルボン酸（２－クロロ－６－メチル

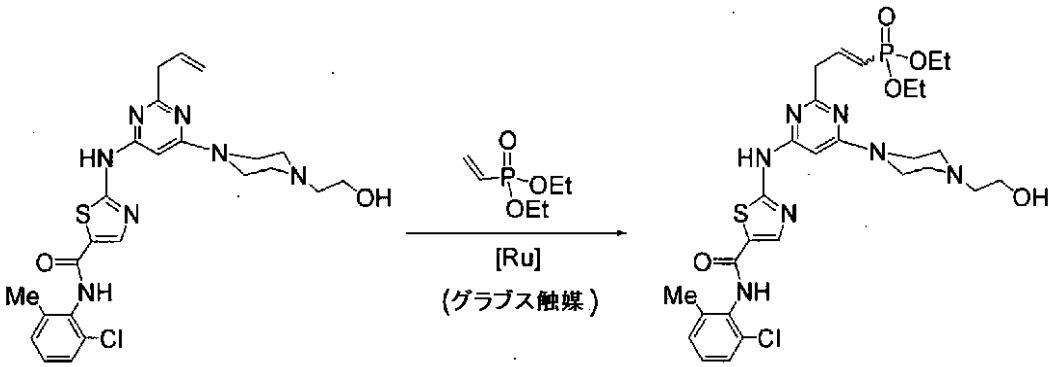
－フェニル）－アミドは、ＷＯ　００６２７７８で記載された手順と類似の手順に従って、２－アミノチアゾール－５－カルボン酸エチルエステルから得ることができる。次いで、そのアリル基は、通常の化学方法（例えば、オレフィン交差メタセシスおよび酸化開裂に続いて還元アミノ化）により、その分子にホスホネート部分を結合するのに利用でき、ホスホネートＥ９．４のような化合物が得られる。

【０５７２】

例えば、本発明の特定の化合物の調製は、以下で図示する。

【０５７３】

【化２３４】



アリルピリミジン、ビニルホスホン酸ジエチルおよび５モル％の［１，３－ビス－（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン）ジクロロ（フェニルメチレン）－（トリクロロヘキシルホスフィン）ルテニウム］のジクロロメタン溶液は、１２時間還元でき、そして得られた反応混合物は、精製でき、所望のホスホネート含有化合物が得られる（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００３，１２５，１１３６０）。

【０５７４】

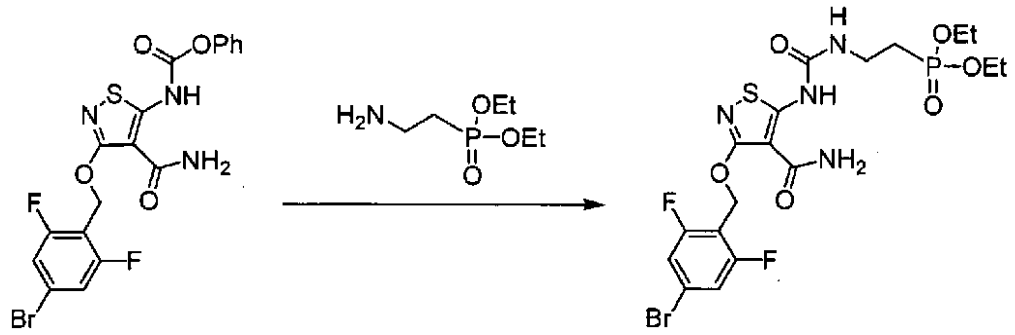
（実施例１０）

（本発明の代表的な化合物の合成）

一般に、本発明の化合物は、以下で図示するように、製造できる：

【０５７５】

【化２３５】



本発明の代表的な化合物は、例えば、上で示したように、以下の方法に従って、合成できる。［３－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－４－カルバモイル－イソチアゾール－５－イル］－カルバミン酸フェニルエステル（これは、ＷＯ　０９９６２８９０に従って、調製した）は、不活性溶媒（例えば、ＴＨＦ）中にて、（２－アミノ－エチル）－ホスホン酸ジエチルエステルと共に加熱でき、所望生成物が生成する。

【０５７６】

（実施例１１）

（本発明の代表的な化合物の合成）

３－置換インドリノンは、種々のキナーゼに対して活性を有する種類の化合物である。この種の化合物の例には、Ｓｅｍａｘａｎｉｂ、ＳＵ－１１２４８、およびＧＷ　９４９

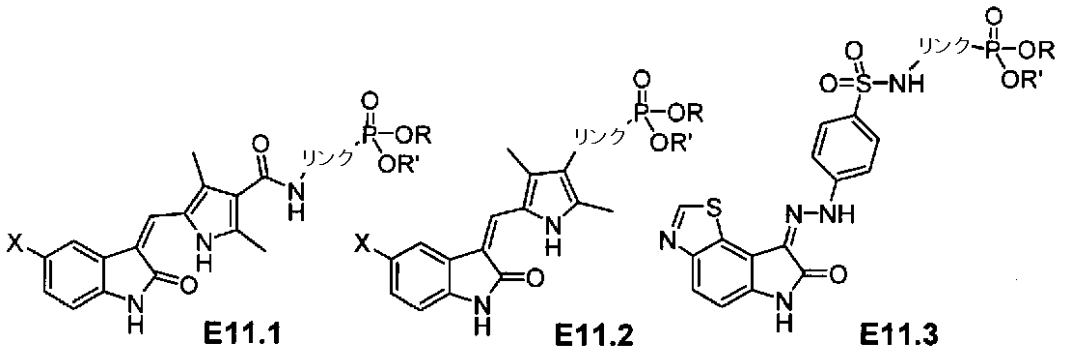
９が挙げられる。

【０５７７】

化合物Ｅ１１．１－Ｅ１１．３は、本発明の代表的な化合物であり、ここで、ＲおよびＲ’は、それぞれ個々に、水素またはアルキルである。

【０５７８】

【化２３６】



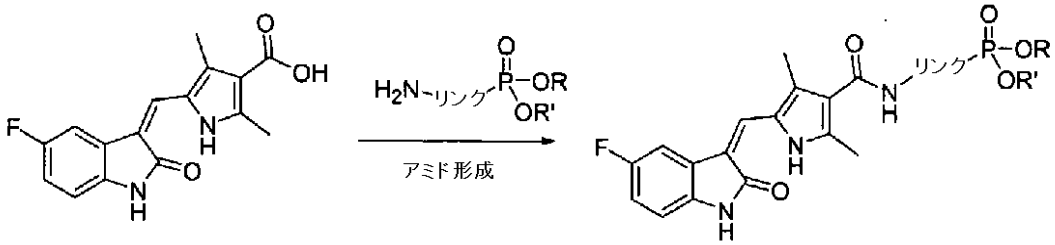
（実施例１２）

（本発明の代表的な化合物の合成）

一般に、Ｅ１１．１のような化合物は、以下で概説する一般経路に従って、製造できる。

【０５７９】

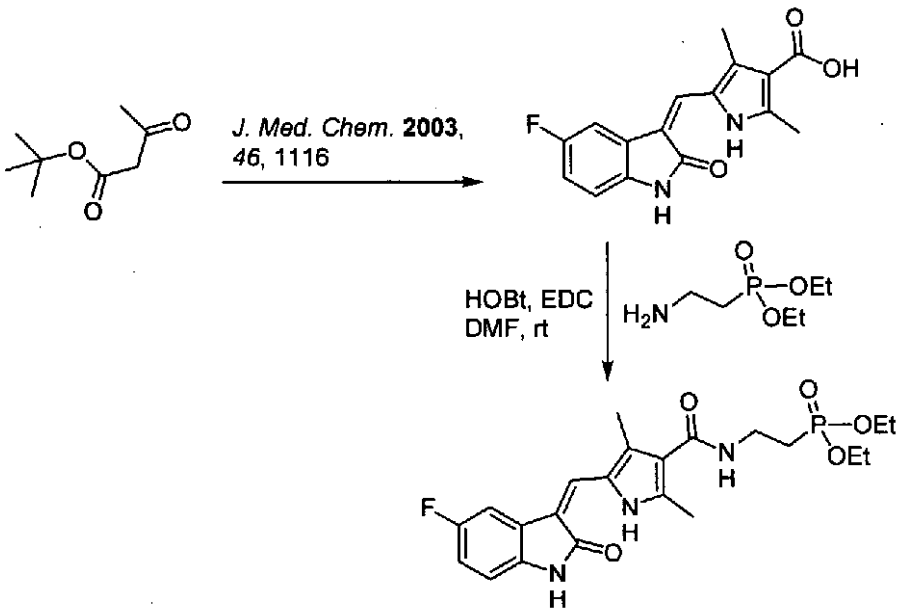
【化２３７】



本発明の特定の化合物は、以下のようにして、調製できる：

【０５８０】

【化２３８】



Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００３，４６，１１１６で記載されているようにして、アセト酢酸ｔ－ブチルから、５－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデンメチル）－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸を調製する。次いで、アミド形成試薬（例えば、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ））を使用することにより、この酸をホスホネート含有アミンと縮合して、所望生成物を得る。

【０５８１】

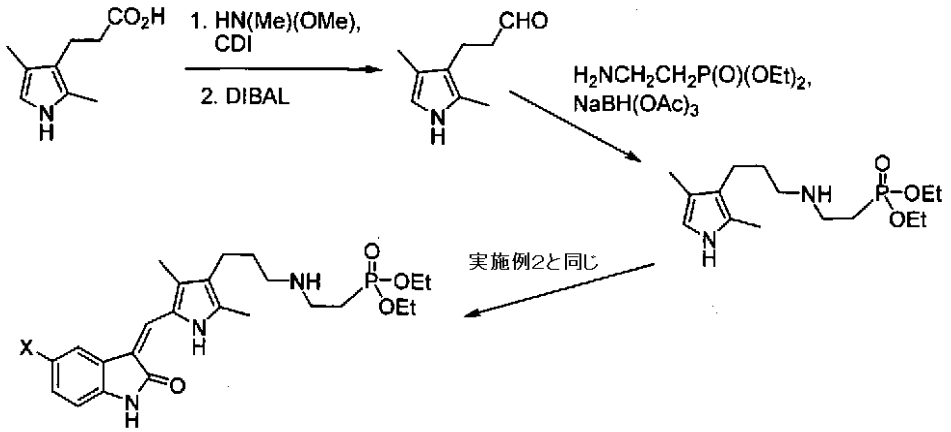
（実施例１３）

（本発明の代表的な化合物の合成）

一般に、式Ｅ１１．２の化合物は、以下のようにして合成できる。

【０５８２】

【化２３９】



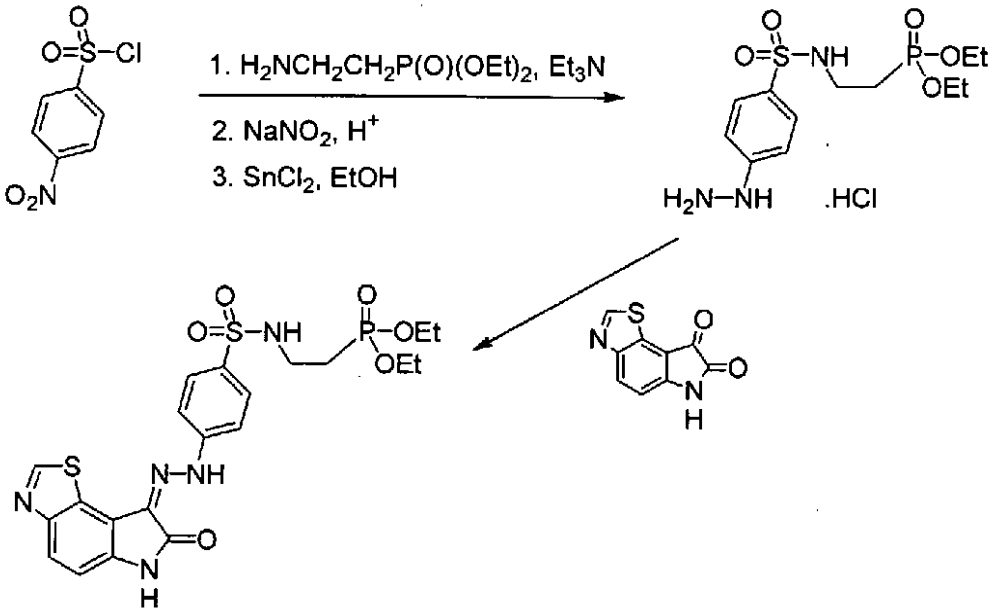
（実施例１４）

（本発明の代表的な化合物の合成）

Ｅ１１．３型の化合物の一例の合成は、以下で図示する。

【０５８３】

【化２４０】



塩化４－ニトロフェニルスルホニルと（２－アミノ－エチル）－ホスホン酸ジエチルエステルとの縮合に続いて、ジアゾ化および亜硫酸ナトリウム（Ｃｈｅｍ．Ｂｅｒ．，１９６０，９３，５４０）または塩化スズ（ＩＩ）（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００１，４４，４０３１）での還元により、そのニトロ基をアリールヒドラジンに変換する。次いで、この試薬を、ＷＯ０９９１５５００で記載されているように、６Ｈ－チアゾロ［５，４－ｅ］インドール－７，８－ジオンと縮合して、所望生成物を生成する。

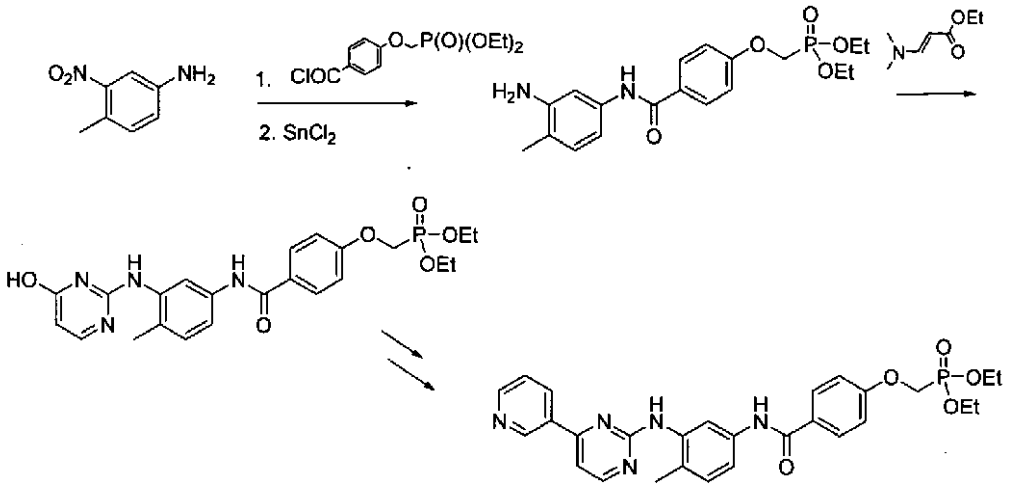
【０５８４】

（実施例１５）

（本発明の代表的な化合物の合成）

【０５８５】

【化２４１】



この経路は、ＷＯ　０３０４０１３１で記載されたものと類似している。塩基（例えば、水素化ナトリウム）を使用して、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、（４－ヒドロキシ）安息香酸メチルとホスホノメチルトリフリック酸ジエチル（これは、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９８６，２７，１４７７に従って、調製した）との反応により、この（４－クロロカルボニル－フェノキシメチル）－ホスホン酸ジエチルエステルを合成し、続いて、水酸化リチウムでエステルケン化し、そのカルボン酸を、ジクロロメタン中で、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下にて、塩化オキサリルで処理する

ことにより、酸塩化物を形成する。

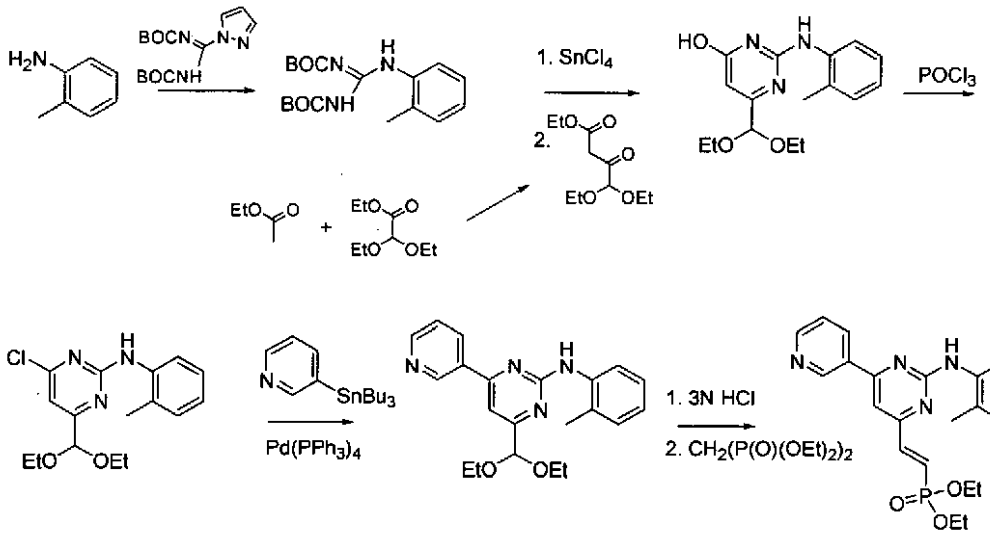
【０５８６】

（実施例１６）

（本発明の代表的な化合物の合成）

【０５８７】

【化２４２】



この経路は、ＷＯ　０３０４０１３１で記載されたものと類似している。塩基（例えば、水素化ナトリウム）を使用して、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、（４－ヒドロキシ）安息香酸メチルとホスホノメチルトリフリック酸ジエチル（これは、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９８６，２７，１４７７に従って、調製した）との反応により、この（４－クロロカルボニル－フェノキシメチル）－ホスホン酸ジエチルエステルを合成し、続いて、水酸化リチウムでエステルケン化し、そのカルボン酸を、ジクロロメタン中で、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下にて、塩化オキサリルで処理することにより、酸塩化物を形成する。

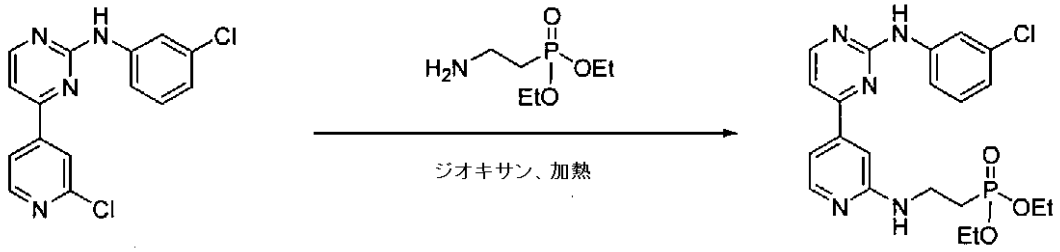
【０５８８】

（実施例１７）

（本発明の代表的な化合物の合成）

【０５８９】

【化２４３】



この（３－クロロ－フェニル）－［４－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－ピリミジン－２－イル］－アミンを、ＷＯ０１０９３６８２で記載されているようにして、ジオキサン中で（２－アミノ－エチル）－ホスホン酸ジエチルエステルと共に加熱して、所望生成物を生成する。

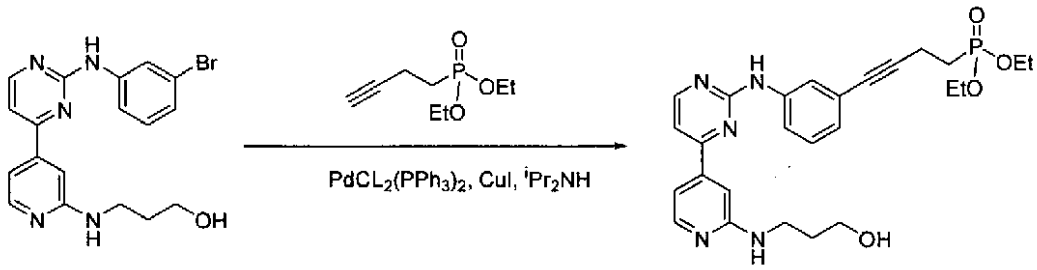
【０５９０】

（実施例１８）

（本発明の代表的な化合物の合成）

【０５９１】

【化２４４】



ＷＯ０１０９３６８２で記載された方法と類似の方法により、この３－｛４－［２－（３－ブロモ－フェニルアミノ）－ピリミジン－４－イル］－ピリジン－２－イルアミノ｝－プロパン－１－オールを合成する。ソノガシラ（Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ）（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９７５，４４６７）により記載された条件下にて、ブタ－３－イニル－ホスホン酸ジエチルエステル（これは、溶媒（例えば、トルエン）中で、または他のアルブーゾフ反応条件で（Ｅｎｇｅｌ，Ｒ．，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｏｆ　ｃａｒｂｏｎ－ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ　ｂｏｎｄｓ，ＣＲＣ　ｐｒｅｓｓ，１９８８を参照のこと）、１－ブロモブター３－インを亜リン酸トリエチルと共に加熱することにより、調製した）とのパラジウム触媒カップリングすると、所望生成物が得られる。

【０５９２】

本明細書中で列挙した全ての文献および特許引用例の内容は、それらの特許引用例の場所において、参考として援用されている。引用された上記研究の具体的に引用されたセクションまたはページの内容は、参考として特別に援用されている。本発明は、当業者が上記実施態様の対象を製造し使用できるのに十分に詳細に記載されている。上記実施態様の方法および組成物の特定の改良は、本発明の範囲および精神の範囲内に入り得ることが明らかである。

【０５９３】

上記実施態様では、所定の変数の下付き文字および上付き文字は、異なる。例えば、R_1は、R^1とは異なる。

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/622,811
(32)優先日 平成16年10月26日(2004.10.26)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/622,992
(32)優先日 平成16年10月26日(2004.10.26)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/622,960
(32)優先日 平成16年10月26日(2004.10.26)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/622,881
(32)優先日 平成16年10月26日(2004.10.26)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ワトキンス, ウィリアム ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８７, サニーベール, オネイダ ドライブ ６２６

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA03 DA34 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZC20
4H050 AA01 AB20