

(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2009-501724

(P2009-501724A)

(43) 公表日 平成21年1月22日 (2009.1.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 5/083 (2006.01)	C O 7 K 5/083	4 C O 8 4
A61P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	4 H O 4 5
A61K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66 G	
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A61K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 149 頁)

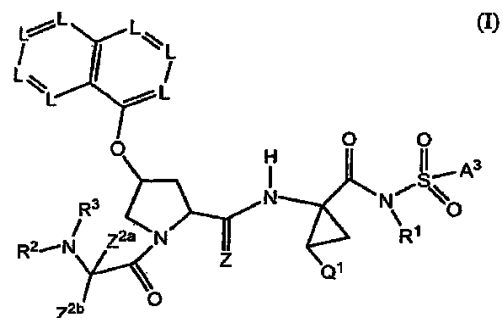
(21) 出願番号	特願2008-521690 (P2008-521690)	(71) 出願人	500029420 ギリアード サイエンスーズ, インコー ポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター シティ, レイクサイ ド ドライブ 333
(86) (22) 出願日	平成18年7月14日 (2006.7.14)	(74) 代理人	100107489 弁理士 大塩 竹志
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月10日 (2008.3.10)	(72) 発明者	チョ, イソップ アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 40, マウンテン ビュー, ノートル ダム ドライブ 1656
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/027605		
(87) 国際公開番号	W02007/009109		
(87) 国際公開日	平成19年1月18日 (2007.1.18)		
(31) 優先権主張番号	60/699,096		
(32) 優先日	平成17年7月14日 (2005.7.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/700,559		
(32) 優先日	平成17年7月18日 (2005.7.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス性化合物

(57) 【要約】

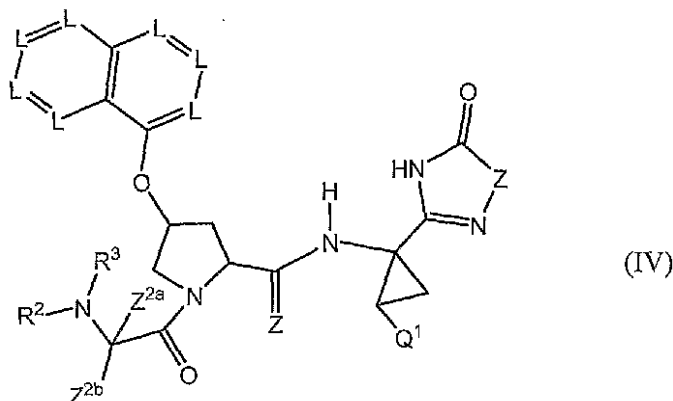
本発明は、HCV阻害化合物、そのような化合物を含む組成物、およびそのような化合物の投与を包含する治療方法、ならびにそのような化合物を調製するために有用なプロセスおよび中間体に関する。別の実施形態において、本発明は、細胞内の治療化合物の蓄積または保持に関する。本発明はより特に、肝臓細胞において高い濃度のホスホネート分子を達成することに関する。そのような効果的な標的化は、種々の治療処方物および治療手順に適用可能であり得る。



【化 1】



【化 2】



10

の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、該化合物は該化合物のエナンチオマーを含み、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、

k) $-C(Y^1)(A^3)$

20

l) (C2 - 10) アルキル、(C3 - 7) シクロアルキル、または (C1 - 4) アルキル - (C3 - 7) シクロアルキルであって、

ここで、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、(C1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該アルキル、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび O - (C1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

該アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の $-CH_2-$ 基は $-O-$ で置換され得、該 O 原子が、少なくとも二個の C 原子を介して R^2 が結合している N 原子に連結される (C2 - 10) アルキル、(C3 - 7) シクロアルキル、または (C1 - 4) アルキル - (C3 - 7) シクロアルキルか、あるいは

30

c) フェニル、(C1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C1 - C3) アルキル - ヘテロアリールであって、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、および S から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、(C1 - 4) アルキル、O - (C1 - 4) アルキル、S - (C1 - 4) アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1 - 4)$ アルキル、および $-N(C1 - 4)$ アルキル₂、 $-CONH_2$ および $-CONH(C1 - 4)$ アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、もしくは三置換され得るフェニル、(C1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C1 - C3) アルキル - ヘテロアリール；

40

から選択され、

R^3 は、PRT、H、または (C1 - 6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A^3 でそれぞれ必要に応じて置換された C または N から独立して選択され、但し、連続する N は 3 個以下であり；

Z は、 A^3 で必要に応じて置換された O、S、C、または N であり；

Z^{2a} は、H、(C1 - 10) アルキル、(C2 - 10) アルケニル、(C2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくは N から選択されるヘテロ

50

原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、 Q^1 もしくは任意の A^3 とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

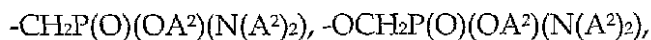
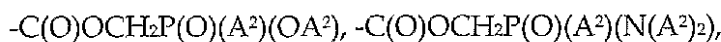
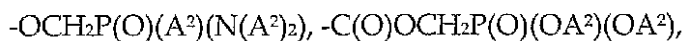
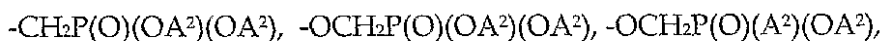
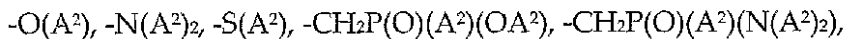
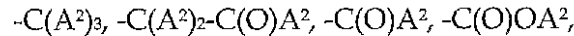
Z^{2b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q^1 は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または (C 2 - 8) アルキニルであり；

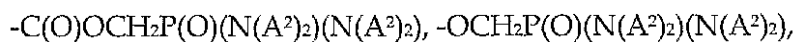
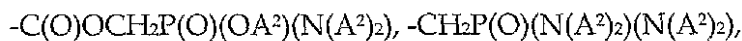
A^3 は、P R T、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、ヘテロアリール、

10

【数 1】



20



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A^3 は、必要に応じて $-R^1$ で置換された、1個～4個の $-R^1$ 、 $-P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m$ -C(O)O-アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、アルコキシ、 $-N(R^3)(R^3)$ またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

30

40

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、N(R₂)、N(OR₂)、またはN(N(R₂))₂であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；

m は、0～6であり；

r は、1～2であり；そして

q は、1～10である、

50

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物は、式 I

[illegible]

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1-4)アルキル、O-(C1-4)アルキル、S-(C1-4)アルキル、-NH₂、-NH(C1-4)アルキル、および-N(C1-4)アルキル)₂、-CONH₂および-CONH(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、もしくは三置換され得るフェニル、(C1-3)アルキル-フェニル

ル、ヘテロアリール、または (C 1 - C 3) アルキル - ヘテロアリール ;
から選択され、

R³ は、P R T、H、または (C 1 - 6) アルキルであり ;

L は、一つまたは一つより多い A³ でそれぞれ必要に応じて置換された C または N から独立して選択され、但し、連続する N は 3 個以下であり ;

Z は、A³ で必要に応じて置換された O、S、C、または N であり ;

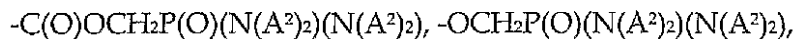
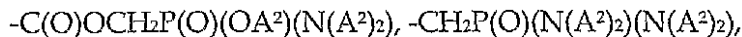
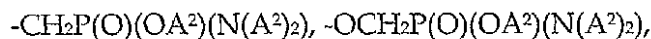
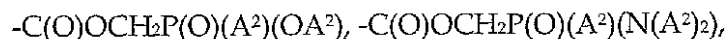
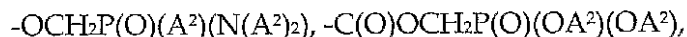
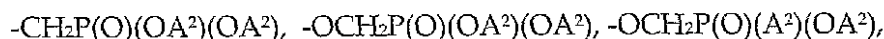
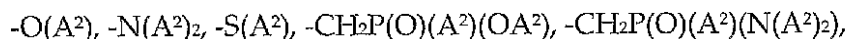
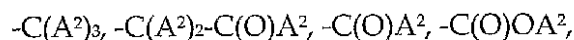
Z^{2 a} は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくは N から選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2 a} は、Q¹ もしくは任意の A³ とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し ;

Z^{2 b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり ;

Q¹ は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または (C 2 - 8) アルキニルであり ;

A³ は、P R T、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、ヘテロアリール、

【数 2】



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A³ は、必要に応じて -R¹ で置換された、1 個 ~ 4 個の -R¹、-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-P(O)(A²)(OA²)、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、または -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、-(CH₂)_m複素環、-(CH₂)_m-C(O)O-アルキル、-O(CH₂)_mOC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(CH₃)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

10

20

30

40

50

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、N(R_2)、N(OR $_2$)、またはN(N(R_2)) $_2$ であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

m は、0 ~ 6 である、

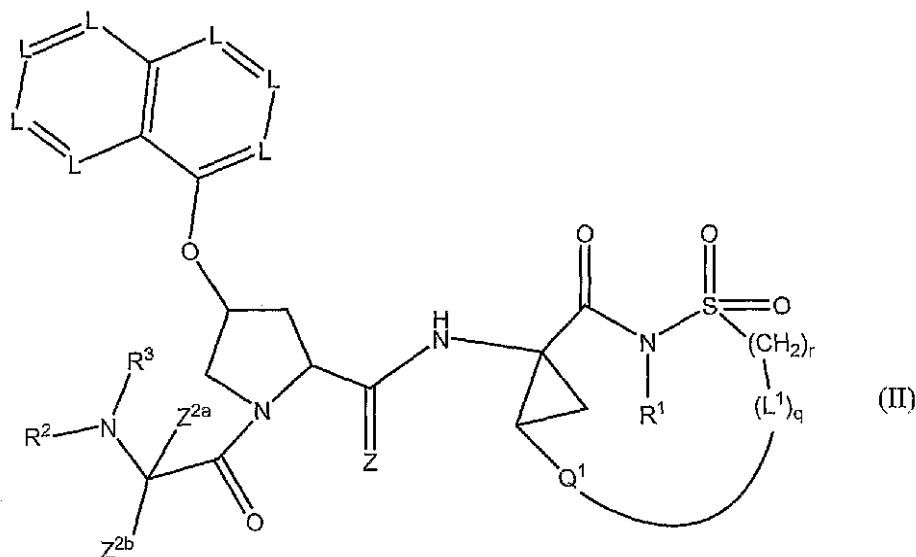
化合物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物は、式 I I

10

【化 4】



20

の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであり、該化合物は該化合物のエナンチオマーを含み、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、-C(O)NHS(O) $_2$ -、または-S(O) $_2$ - から独立して選択され、；

30

R^2 は、

o) -C(Y^1)(A^3)

p) (C2 - 10) アルキル、(C3 - 7) シクロアルキル、または (C1 - 4) アルキル - (C3 - 7) シクロアルキルであって、

ここで、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、(C1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該アルキル、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO - (C1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

40

該アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の -CH₂- 基は -O- で置換され得、該O原子が、少なくとも二個のC原子を介して R^2 が結合しているN原子に連結される (C2 - 10) アルキル、(C3 - 7) シクロアルキル、または (C1 - 4) アルキル - (C3 - 7) シクロアルキルか、あるいは

c) フェニル、(C1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C1 - C3) アルキル - ヘテロアリールであって、

50

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1-4)アルキル、O-(C1-4)アルキル、S-(C1-4)アルキル、-NH₂、-NH(C1-4)アルキル、および-N(C1-4)アルキル₂、-CONH₂および-CONH(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、もしくは三置換され得るフェニル、(C1-3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C1-C3)アルキル-ヘテロアリール；から選択され、

R³は、PRT、H、または(C1-6)アルキルであり；

Lは、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

L₁は、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたC、O、SまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Zは、A³で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

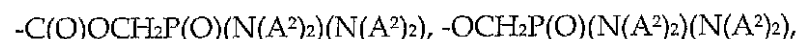
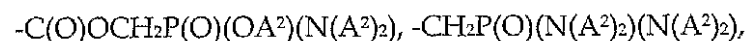
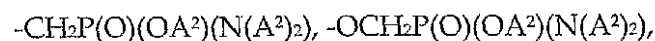
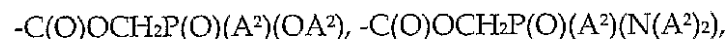
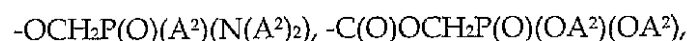
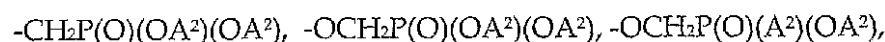
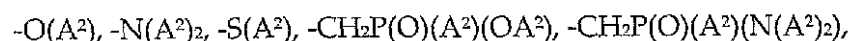
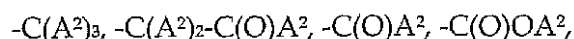
Z^{2a}は、H、(C1-10)アルキル、(C2-10)アルケニル、(C2-10)アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、またはZ^{2a}は、Q¹もしくは任意のA³とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b}は、H、(C1-6)アルキル、(C2-8)アルケニル、(C2-8)アルキニルであり；

Q¹は、(C1)アルキル、(C2-8)アルケニル、または(C2-8)アルキニルであり；

A³は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【数3】



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-Oアルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-Oアルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-Oシクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)Oアルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各A³は、必要に応じて-R¹で置換された、1個～4個の-R¹、-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-P(O)(A²)(OA²)、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、または-P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスルホンアミド、アリーロキシアルキルスルホンアミド、アリーロキシアリ

10

20

30

40

50

ールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ - アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ - アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 、または $N(N(R_2))_2$ であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；

m は、0 ~ 6 であり；

r は、1 ~ 2 であり；そして

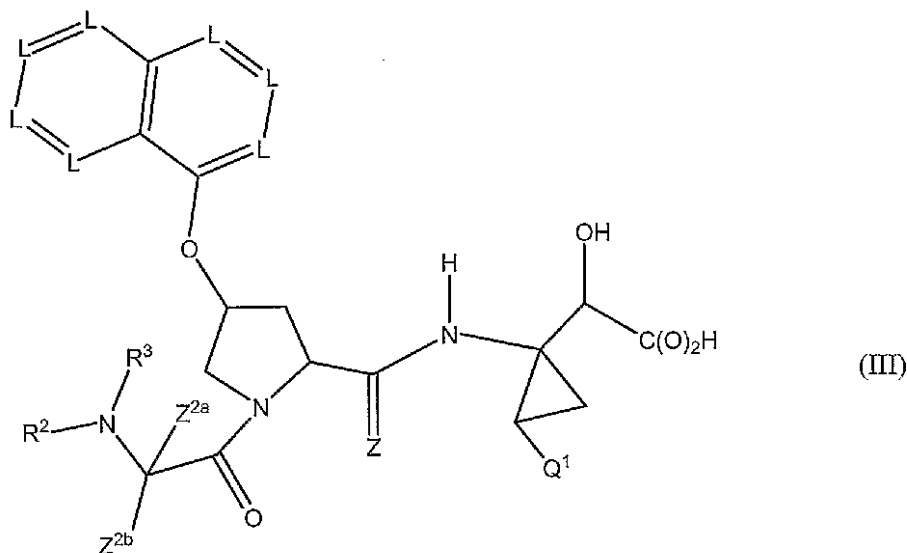
q は、1 ~ 10 である、

化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物は、式 I I I

【化 5】



の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであり、該化合物は該化合物のエナンチオマーを含み、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、

$q) - C(Y^1)(A^3)$

$r) (C2 - 10)$ アルキル、 $(C3 - 7)$ シクロアルキル、または $(C1 - 4)$ アルキル - $(C3 - 7)$ シクロアルキルであって、

ここで、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、 $(C1 - 3)$ アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該アルキル、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O - (C1 - 4)$ アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

10

20

30

40

50

該アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の -CH₂- 基は -O- で置換され得、該O原子が、少なくとも二個のC原子を介して R² が結合しているN原子に連結される (C2-10) アルキル、(C3-7) シクロアルキル、または (C1-4) アルキル - (C3-7) シクロアルキルか、あるいは

c) フェニル、(C1-3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C1-C3) アルキル - ヘテロアリールであって、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個~3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1-4) アルキル、O-(C1-4) アルキル、S-(C1-4) アルキル、-NH₂、-NH(C1-4) アルキル、および-N(C1-4) アルキル) 2、-CONH₂ および -CONH(C1-4) アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、もしくは三置換され得るフェニル、(C1-3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C1-C3) アルキル - ヘテロアリール；

から選択され、

R³ は、PRT、H、または (C1-6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A³ でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Z は、A³ で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

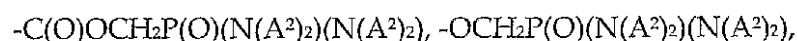
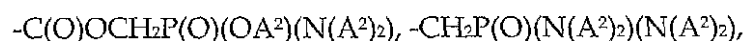
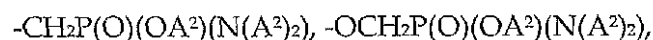
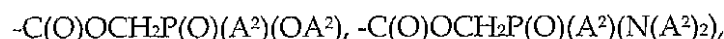
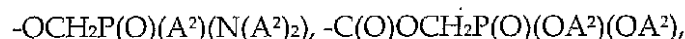
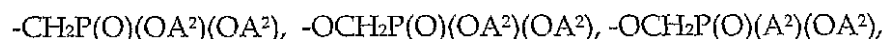
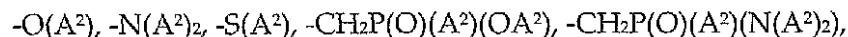
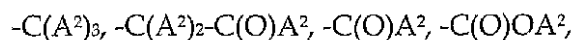
Z^{2a} は、H、(C1-10) アルキル、(C2-10) アルケニル、(C2-10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、Q¹ もしくは任意の A³ とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b} は、H、(C1-6) アルキル、(C2-8) アルケニル、(C2-8) アルキニルであり；

Q¹ は、(C1) アルキル、(C2-8) アルケニル、または (C2-8) アルキニルであり；

A³ は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラールキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【数4】



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O
-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル
、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シク

ロアルキル、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A^3 は、必要に応じて $-R^1$ で置換された、1個～4個の $-R^1$ 、 $-P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、 O 、 S 、 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 、または $N(N(R_2))_2$ であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

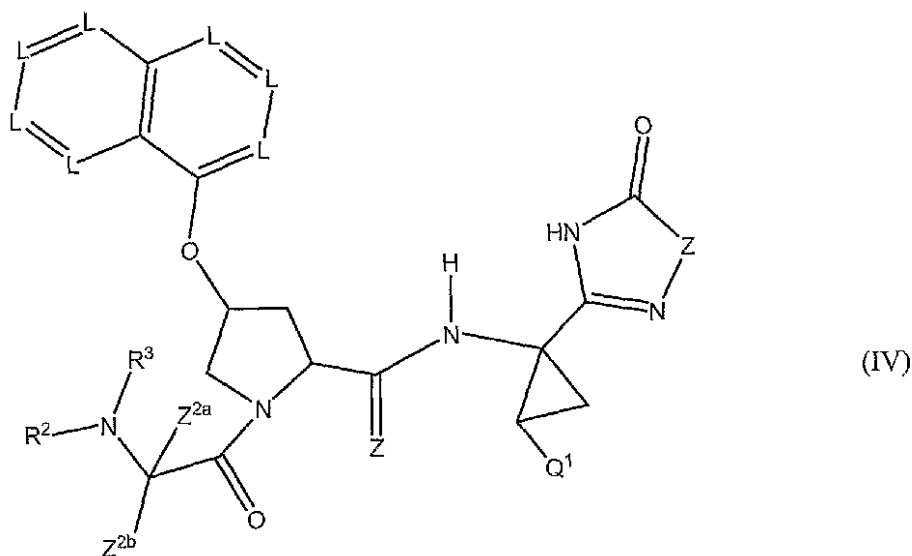
m は、0～6である、

化合物。

【請求項5】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物は、式IV：

【化6】



の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、該化合物は該化合物のエナンチオマーを含み、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、

s) $-C(Y^1)(A^3)$

t) (C2-10)アルキル、(C3-7)シクロアルキル、または(C1-4)アル

キル - (C 3 - 7) シクロアルキルであって、

ここで、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、(C 1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該アルキル、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび O - (C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

該アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の - CH₂ - 基は - O - で置換され得、該 O 原子が、少なくとも二個の C 原子を介して R² が結合している N 原子に連結される (C 2 - 10) アルキル、(C 3 - 7) シクロアルキル、または (C 1 - 4) アルキル - (C 3 - 7) シクロアルキルか、あるいは

c) フェニル、(C 1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 - C 3) アルキル - ヘテロアリールであって、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、および S から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、- OH、(C 1 - 4) アルキル、O - (C 1 - 4) アルキル、S - (C 1 - 4) アルキル、- NH₂、- NH (C 1 - 4) アルキル、および - N (C 1 - 4) アルキル)₂、- CONH₂ および - CONH - (C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、もしくは三置換され得るフェニル、(C 1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 - 3) アルキル - ヘテロアリール；
から選択され、

R³ は、PRT、H、または (C 1 - 6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A³ でそれぞれ必要に応じて置換された C または N から独立して選択され、但し、連続する N は 3 個以下であり；

Z は、A³ で必要に応じて置換された O、S、C、または N であり；

Z^{2a} は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくは N から選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、Q¹ もしくは任意の A³ とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q¹ は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または (C 2 - 8) アルキニルであり；

A³ は、PRT、H、- OH、- C(O)OH、- (CH₂)_m -、- C(O)O -、- NH -、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

10

20

30

【数 5】

$-C(A^2)_3$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$,
 $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$,
 $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$,
 $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$,
 $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$,
 $-(CH_2)_m$ - 複素環、 $-(CH_2)_m C(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O$
 $-C(O)-O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ - アルキル
 $-(CH_2)_m O-C(O)-O$ - アルキル、 $-(CH_2)_m O-C(O)-O$ - シクロ
 アルキル、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ - アルキル、またはアルコキシアリールス
 ルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A^3 は、必要に応じて $-R^1$ で置換された、1 個 ~ 4 個の $-R^1$ 、 $-P(O)$
 $(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、
 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複
 素環、アラキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリー
 ルオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリ
 ールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキ
 ルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$
 $-$ アルキル、 $-O(CH_2)_m OC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)$
 $-(CH_2)_m$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ - アル
 キル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるい
 は、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 、または $N(N(R_2))_2$ であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア
 ミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル
 、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミド
 から独立して選択され；そして

m は、0 ~ 6 である、

化合物。

【請求項 6】

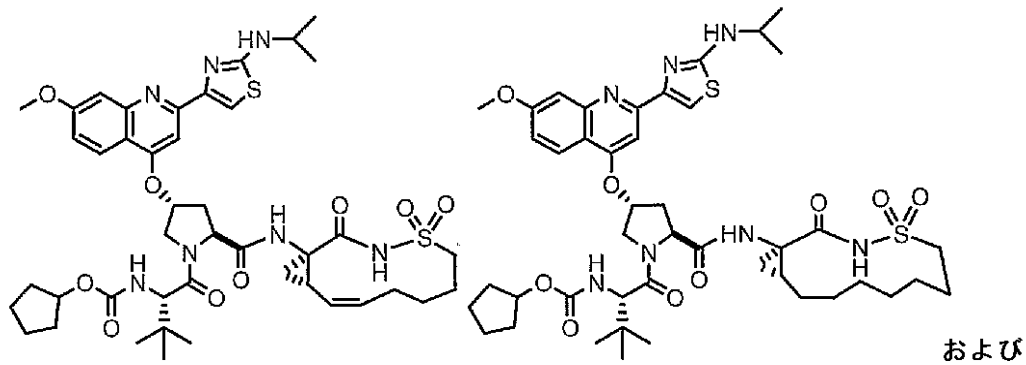
10

20

30

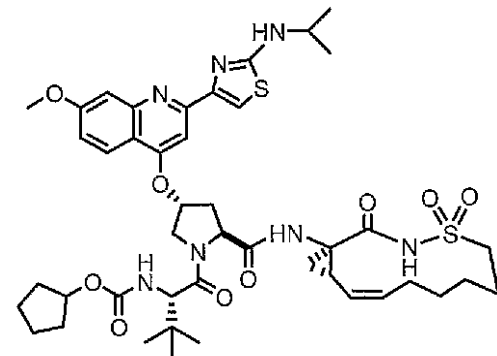
40

【化 7】



10

20

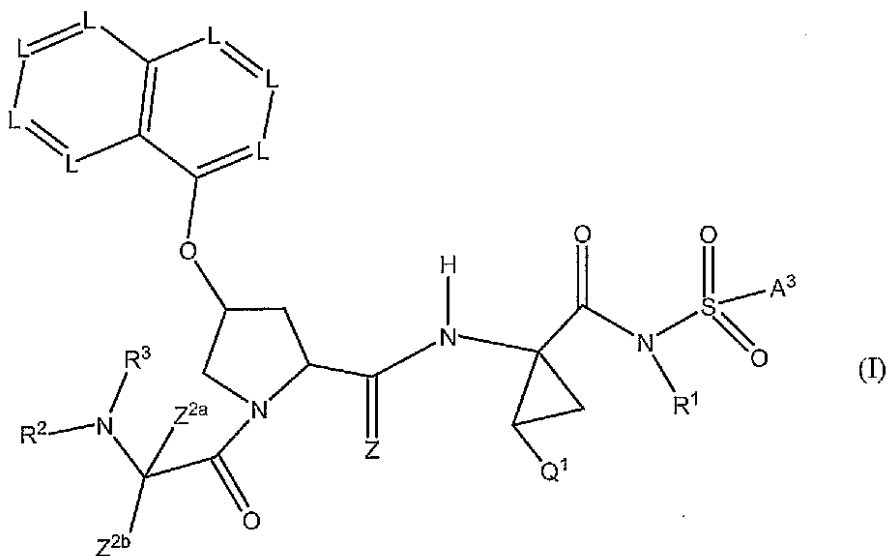


からなる群から選択される化合物。

【請求項 7】

式 I

【化 8】



30

40

の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであって、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、(C 2 - 10) アルキル、(C 3 - 7) シクロアルキル、または (C 1 - 4) アルキル - (C 3 - 7) シクロアルキルであり、

50

ここで、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、(C 1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該アルキル、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO - (C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

該アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の - CH₂ - 基は - O - で置換され得、該O原子が、少なくとも二個のC原子を介してR²が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

R²は、フェニル、(C 1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または(C 1 - C 3) アルキル - ヘテロアリールであり、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C 1 - 4) アルキル、O - (C 1 - 4) アルキル、S - (C 1 - 4) アルキル、-NH₂、-NH(C 1 - 4) アルキル、および-N(C 1 - 4) アルキル)₂、-CONH₂および-CONH(C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得；

R³は、H、または(C 1 - 6) アルキルであり；

Lは、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Zは、A³で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

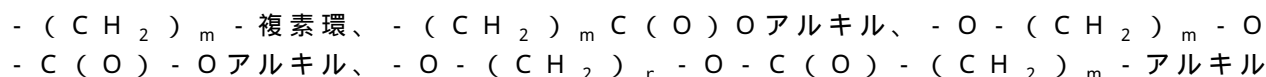
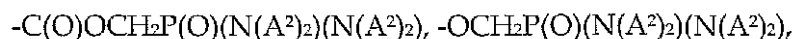
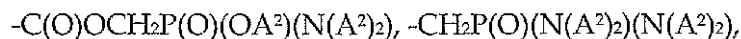
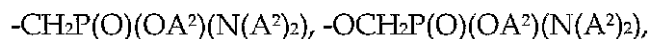
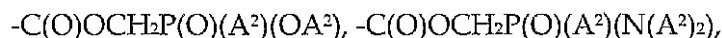
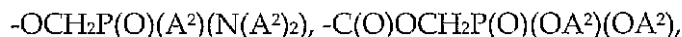
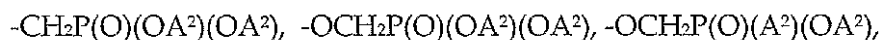
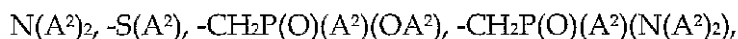
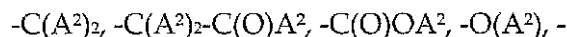
Z^{2a}は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、またはZ^{2a}は、R¹、R²、Q¹もしくは任意のA³とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b}は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q¹は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または(C 2 - 8) アルキニルであり；

A³は、H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、-(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラールキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【数 6】



、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここでそれぞれは、必要に応じて R^1 で置換された、 $-R^1$ 、 $-P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_mOC(O)O$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

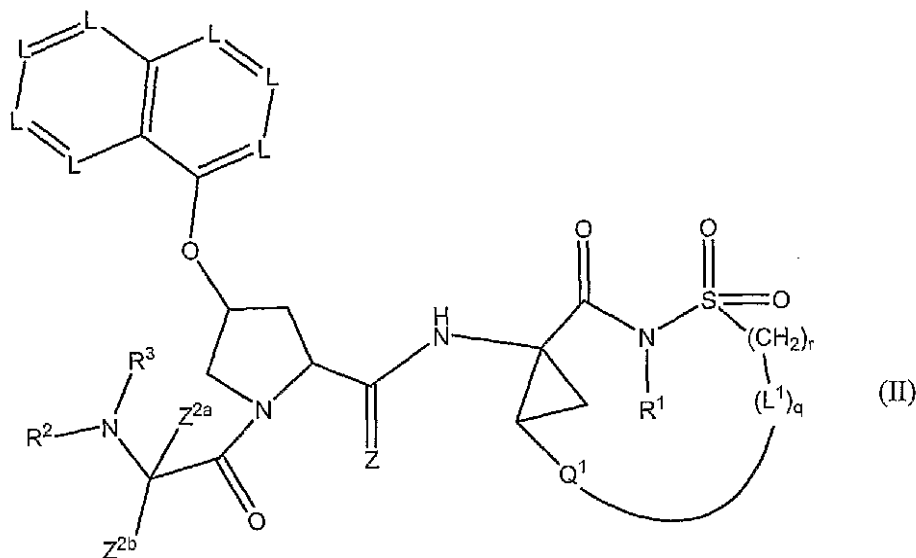
A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

m は、0～6である、
化合物。

【請求項 8】

式 I I

【化 9】



の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであって、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、 $(C2-10)$ アルキル、 $(C3-7)$ シクロアルキル、または $(C1-4)$ アルキル- $(C3-7)$ シクロアルキルであり、

ここで、該シクロアルキル、および該アルキル-シクロアルキルは、 $(C1-3)$ ア

ルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該アルキル、該シクロアルキル、および該アルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

該アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の-CH₂-基は-O-で置換され得、該O原子が、少なくとも二個のC原子を介してR²が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

R²は、フェニル、(C1-3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C1-C3)アルキル-ヘテロアリールであり、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個~3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1-4)アルキル、O-(C1-4)アルキル、S-(C1-4)アルキル、-NH₂、-NH(C1-4)アルキル、および-N(C1-4)アルキル)₂、-CONH₂および-CONH-(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；

R³は、H、または(C1-6)アルキルであり；

Lは、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

L₁は、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたC、O、SまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Zは、A³で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

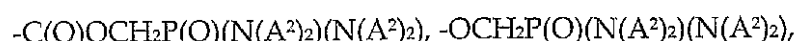
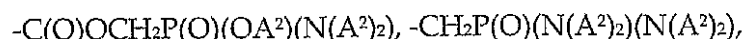
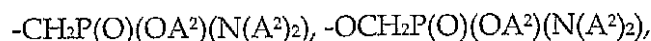
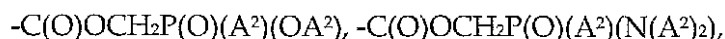
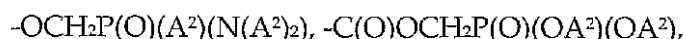
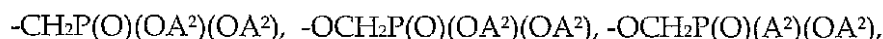
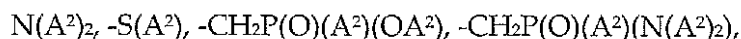
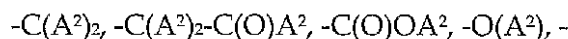
Z^{2a}は、H、(C1-10)アルキル、(C2-10)アルケニル、(C2-10)アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、またはZ^{2a}は、R¹、R²、Q¹もしくは任意のA³とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b}は、H、(C1-6)アルキル、(C2-8)アルケニル、(C2-8)アルキニルであり；

Q¹は、(C1)アルキル、(C2-8)アルケニル、または(C2-8)アルキニルであり；

A³は、H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、-(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【数7】



- C (O) - O アルキル、 - O - (C H ₂)_r - O - C (O) - (C H ₂)_m - アルキル、
 - (C H ₂)_m O - C (O) - O - アルキル、 - (C H ₂)_m O - C (O) - O - シク
 ロアルキル、 - N (H) C (M e) C (O) O - アルキル、またはアルコキシアリールス
 ルホンアミドから独立して選択され、

ここでそれぞれは、必要に応じて R¹ で置換された、 - R¹、 - P (O) (O A²) (O A²)、
 - P (O) (O A²) (N (A²)₂)、 - P (O) (A²) (O A²)、 -
 P (O) (A²) (N (A²)₂)、または - P (O) (N (A²)₂) (N (A²)₂)、
 ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラル
 キル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスル
 ホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホン
 アミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアル
 キルスルホンアミド、 - (C H ₂)_m 複素環、 - (C H ₂)_m - C (O) O - アルキル、
 - O (C H ₂)_m O C (O) O アルキル、 - O - (C H ₂)_m - O - C (O) - (C H ₂)
)_m - アルキル、 - (C H ₂)_m - O - C (O) - O - アルキル、 - (C H ₂)_m - O -
 C (O) - O - シクロアルキル、 - N (H) C (C H ₃) C (O) O - アルキル、または
 アルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A³ は、任意の他の A³ または Q¹ とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

A² は、A³ で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア
 ミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル
 、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミド
 から独立して選択され；

m は、0 ~ 6 であり；

r は、1 ~ 2 であり；そして

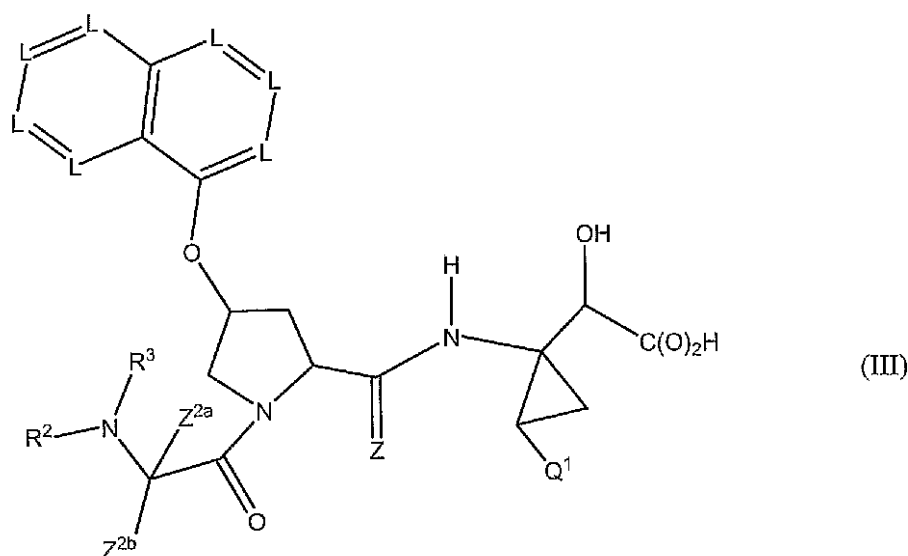
q は、1 ~ 10 である、

化合物。

【請求項 9】

式 I I I

【化 10】



の化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであ
 って、ここで：

R¹ は、一つまたは一つより多い A³ で必要に応じて置換された、H、アルキル、アル
 ケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、ア
 ルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 - C (O) N H S (O)₂ -、または
 - S (O)₂ - から独立して選択され、；

R² は、(C 2 - 10) アルキル、(C 3 - 7) シクロアルキル、または (C 1 - 4)

アルキル - (C 3 - 7) シクロアルキルであり、

ここで、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、(C 1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該アルキル、該シクロアルキル、および該アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO - (C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

該アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

該シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の - CH₂ - 基は - O - で置換され得、該O原子が、少なくとも二個のC原子を介してR²が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

R²は、フェニル、(C 1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または(C 1 - C 3) アルキル - ヘテロアリールであり、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、該フェニル基および該ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C 1 - 4) アルキル、O - (C 1 - 4) アルキル、S - (C 1 - 4) アルキル、-NH₂、-NH(C 1 - 4) アルキル、および-N(C 1 - 4) アルキル)₂、-CONH₂および-CONH(C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；

R³は、H、または(C 1 - 6) アルキルであり；

Lは、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Zは、A³で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

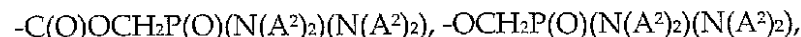
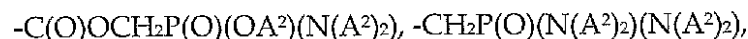
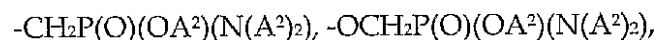
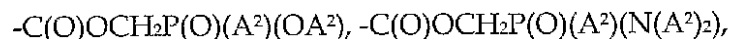
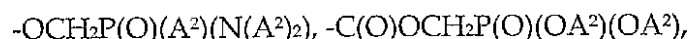
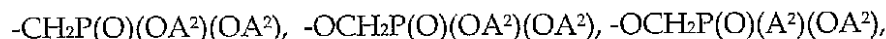
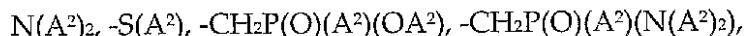
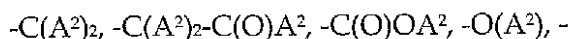
Z^{2a}は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、またはZ^{2a}は、R¹、R²、Q¹もしくは任意のA³とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b}は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q¹は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または(C 2 - 8) アルキニルであり；

A³は、H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、-(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【数 8】



- (CH₂)_m - 複素環、- (CH₂)_m C(O)Oアルキル、-O - (CH₂)_m - O

- C (O) - O アルキル、 - O - (C H ₂)_r - O - C (O) - (C H ₂)_m - アルキル、 - (C H ₂)_m O - C (O) - O - アルキル、 - (C H ₂)_m O - C (O) - O - シクロアルキル、 - N (H) C (M e) C (O) O - アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここでそれぞれは、必要に応じて - R¹ で置換された、 - R¹、 - P (O) (O A²) (O A²)、 - P (O) (O A²) (N (A²)₂)、 - P (O) (A²) (O A²)、 - P (O) (A²) (N (A²)₂)、または - P (O) (N (A²)₂) (N (A²)₂)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 - (C H ₂)_m 複素環、 - (C H ₂)_m - C (O) O - アルキル、 - O (C H ₂)_m O C (O) O アルキル、 - O - (C H ₂)_m - O - C (O) - (C H ₂)_m - アルキル、 - (C H ₂)_m - O - C (O) - O - アルキル、 - (C H ₂)_m - O - C (O) - O - シクロアルキル、 - N (H) C (C H ₃) C (O) O - アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A³ は、任意の他の A³ または Q¹ とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

A² は、A³ で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

m は、0 ~ 6 である、

化合物。

【請求項 10】

本明細書中に記載される新規の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、および少なくとも一種の薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 12】

H C V に関連した障害の処置における使用のための請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

ヌクレオシドアナログをさらに含む、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

インターフェロンまたはペグ化インターフェロンをさらに含む、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の薬学的組成物であって、前記ヌクレオシドアナログが、リバビリン、ピラミジンレボピリン (v i r a m i d i n e l e v o i r i n)、L - ヌクレオシド、およびイサトリビン (i s a t o r i b i n e) から選択され、そして、前記インターフェロンが、 - インターフェロンまたはペグ化インターフェロンである、薬学的組成物。

【請求項 16】

C 型肝炎に関連した障害を処置する方法であって、該方法が、治療有効量の請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物を含む薬学的組成物を、個体に投与する工程を包含する方法。

【請求項 17】

医学的治療における使用のための請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

哺乳動物において、C 型肝炎に関連した障害を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の優先権)

本出願は、2005年7月14日に出願された米国仮出願第60/699,096号から、2005年7月18日に出願された米国仮出願第60/700,559号への優先権を主張している。これらの仮出願の各々の内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

薬剤および他の物質の、標的細胞および標的組織への送達の改善は、長年にわたって注目に値する研究の的であった。生物学的に活性な分子を、インビボおよびインビトロの双方で細胞へと導入するための効果的な方法を開発するために、多くの試みが行われてきたが、どの試みも完全に満足のいくものではないことが判明した。阻害薬剤と細胞内標的との会合を最適化する一方、例えば、隣接した細胞へのその薬剤の細胞内再分布を最小にすることは、しばしば困難であるか、または非効率的である。

【0003】

現在、患者に非経口的に投与されるたいていの物質は、標的化されておらず、不必要な、そしてしばしば望ましくない、身体の細胞および組織へのその物質の全身性送達をもたらす。これは、有害な薬剤副作用をもたらし得、しばしば投与され得る薬剤（例えば、グルココルチコイドおよび他の抗炎症性薬剤）の用量を制限する。比較すると、薬剤の経口投与は、便利かつ経済的な投与方法として一般的に認識されるが、経口投与は、(a)望ましくない全身性分布をもたらす、細胞および組織障壁（例えば、血液/脳、上皮、細胞膜）を通した薬剤の摂取、または(b)胃腸管内の薬剤の一時的な滞留のいずれかをもたらし得る。したがって、組織および細胞へ物質を特異的に標的化するための方法を開発することが大きな目標となってきた。そのような処置の利益は、そのような物質の他の細胞および組織（例えば、非感染細胞）への不適切な送達の全身的な生理学的効果を回避することを含む。

【0004】

C型肝炎は、肝臓病により特徴付けられる肝臓の慢性的なウイルス性疾患として認識される。肝臓を標的化する薬剤は、幅広く使用され、有効性を示したが、毒性および他の副作用は、それらの有用性を制限した。

【0005】

HCVの存在、非存在、または量を決定することができる評価方法は、インビビターの探索、ならびにHCVの存在の診断において、実用的である。

【0006】

HCVのインビビターは、HCVによる感染の確立および進行を制限するために、そしてHCVに対する診断的評価において有用である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

一般的に、新規のHCV治療物質に対する必要性が存在する。特定の物質は、阻害特性または薬物動態学的特性（例えば、ウイルス耐性の発達に対して高められた活性、改善された経口バイオアベイラビリティ、より大きな効力、またはインビボでの延長された半減期）を改善した可能性がある。特定の化合物は、より軽度の副作用、より複雑でない投与計画を有し得るか、または経口で活性であり得る。

【課題を解決するための手段】

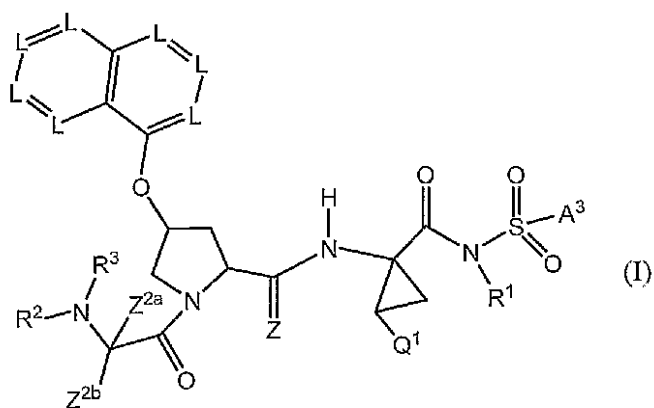
【0008】

(発明の要旨)

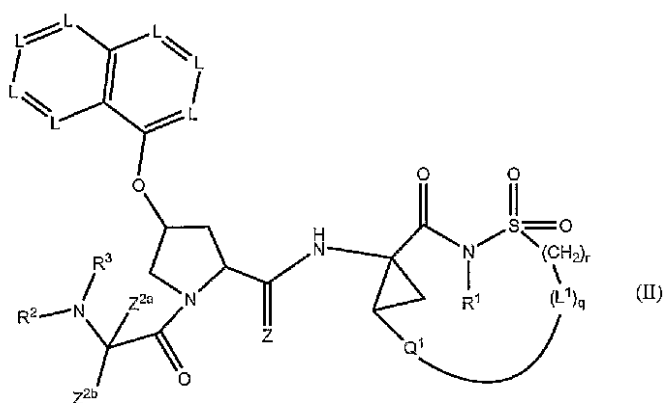
一つの実施形態において、本発明は、H C V の阻害のために有用であるか、またはH C V に対する治療活性を有する化合物、組成物、および方法を提供する。したがって、一つの実施形態において、本発明は、式 I、I I、I I I、もしくはI V：

【 0 0 0 9 】

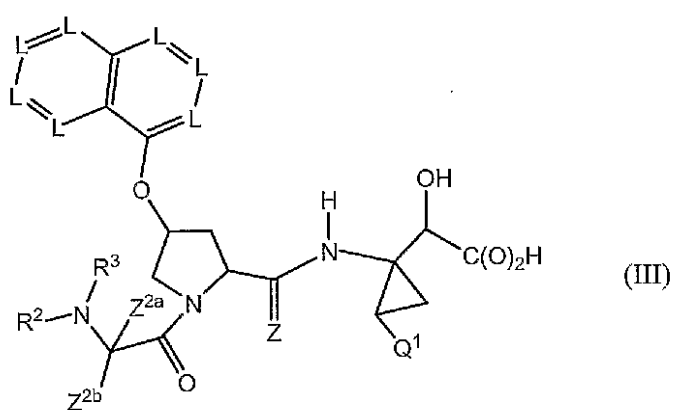
【 化 1 1 】



10



20

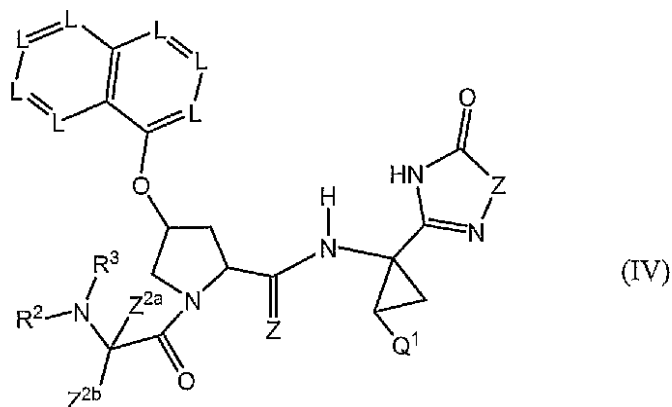


30

40

【 0 0 1 0 】

【化 1 2】



10

の化合物（それらのエナンチオマーを含む）または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

20

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)$

b) (C 2 - 10) アルキル、(C 3 - 7) シクロアルキル、または (C 1 - 4) アルキル - (C 3 - 7) シクロアルキル、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、(C 1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O-(C 1 - 4)$ アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

30

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の $-CH_2-$ 基は $-O-$ で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介して R^2 が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

c) フェニル、(C 1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 - 3) アルキル - ヘテロアリール、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、(C 1 - 4) アルキル、 $O-(C 1 - 4)$ アルキル、 $S-(C 1 - 4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C 1 - 4)$ アルキル、および $-N(C 1 - 4)$ アルキル) 2、 $-CONH_2$ および $-CONH-(C 1 - 4)$ アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；

40

から選択され、

R^3 は、PRT、H、または (C 1 - 6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A^3 でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Z は、 A^3 で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

Z^{2a} は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、 Q^1 もしくは任意の A^3 とともに炭素環もしくは

50

は複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

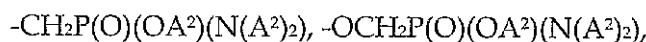
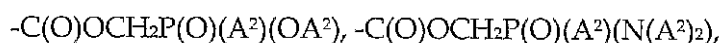
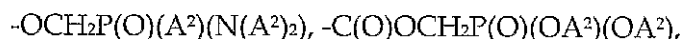
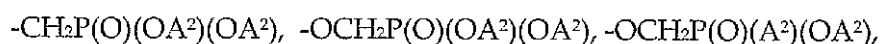
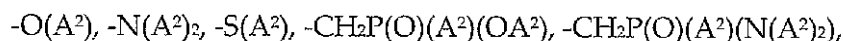
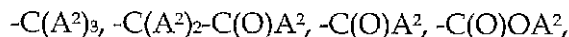
Q^1 は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または(C 2 - 8) アルキニルであり；

A^3 は、P R T、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

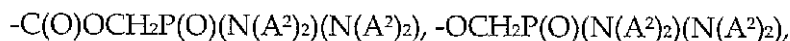
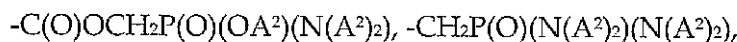
【 0 0 1 1 】

10

【 数 9 】



20



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A^3 は、必要に応じて -R¹ で置換された、1個～4個の -R¹、-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-P(O)(A²)(OA²)、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、または -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスルホンアミド、アリーロキシアルキルスルホンアミド、アリーロキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキロキシスルホンアミド、アルキロキシアルキルスルホンアミド、-(CH₂)_m複素環、-(CH₂)_m-C(O)O-アルキル、-O(CH₂)_mOC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(CH₃)C(O)O-アルキル、アルコキシ、-N(R³)(R³)またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

30

40

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、N(R₂)、N(OR₂)、またはN(N(R₂))₂であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリーロキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；

m は、0～6であり；

r は、1～2であり；そして

50

q は、1 ~ 10 である。

【0012】

別の実施形態において、本発明は、細胞内の治療化合物の蓄積または保持に関する。本発明はより特に、肝臓細胞において高い濃度のホスホネート分子を達成することに関する。そのような効果的な標的化は、種々の治療処方物および治療手順に適用可能であり得る。

【0013】

本発明の組成物は、通常少なくとも一つのホスホネート基を有する抗ウイルス性化合物を含む。したがって、一つの実施形態において、本発明は、一つ以上のホスホネート基に連結される本発明の化合物を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

(定義)

他に述べられない限り、次の用語および句は、本明細書中で用いられる場合、以下の意味を有することが意図される：

商用名が本明細書中で用いられる場合、出願人は、商用名の生成物およびその商用名の生成物の活性な薬学的成分（単数または複数）を独立して含むことを意図する。

【0015】

「バイオアベイラビリティ」は、薬学的に活性な物質が、その物質の身体への導入の後、標的組織に利用可能になる度合いである。薬学的に活性な物質のバイオアベイラビリティの増進は、所定の用量に対して、より多くの薬学的に活性な物質が、標的化される組織の部位で利用可能であるため、患者に対してより有効かつ有用な処置を提供し得る。

【0016】

用語「ホスホネート」および「ホスホネート基」は、1)炭素に単結合するリン、2)ヘテロ原子に二重結合するリン、3)ヘテロ原子に単結合するリン、および4)別のヘテロ原子に単結合するリンを含む分子内の官能基または官能部分を含み、ここで、各ヘテロ原子は同じであっても、異なってもよい。用語「ホスホネート」および「ホスホネート基」はまた、上で記載されるリンと同じ酸化状態のリンを含む官能基または官能部分、ならびに、ある化合物から分離し得、その結果その化合物が、そのような特性を有するリンを保持するプロドラッグ部分を含む官能基または官能部分を含む。例えば、用語「ホスホネート」、および「ホスホネート基」は、ホスホン酸、ホスホン酸モノエステル、ホスホン酸ジエステル、ホスホン酸アミデート、およびホスホンチオエート官能基を含む。本発明の一つの特定の実施形態において、用語「ホスホネート」および「ホスホネート基」は、1)炭素に単結合するリン、2)酸素に二重結合するリン、3)酸素に単結合するリン、および4)別の酸素に単結合するリンを含む分子内の官能基または官能部分、ならびに、ある化合物から分離し得、その結果その化合物が、そのような特性を有するリンを保持するプロドラッグ部分を含む官能基または官能部分を含む。本発明の別の特定の実施形態において、用語「ホスホネート」および「ホスホネート基」は、1)炭素に単結合するリン、2)酸素に二重結合するリン、3)酸素または窒素に単結合するリン、および4)別の酸素または窒素に単結合するリンを含む分子内の官能基または官能部分、ならびに、ある化合物から分離し得、その結果その化合物が、そのような特性を有するリンを保持するプロドラッグ部分を含む官能基または官能部分を含む。

【0017】

用語「PRT」は、本明細書中で定義される用語「プロドラッグ部分」および「保護基」から選択される。

【0018】

用語「プロドラッグ」は、本明細書中で用いられる場合、生物学的系へ投与される場合、自発的な化学反応（単数または複数）、酵素で触媒された化学反応（単数または複数）、光分解、および/または代謝性化学反応（単数または複数）の結果として、薬剤物質（すなわち、活性成分）を生成する任意の化合物のことをいう。したがって、プロドラッグ

10

20

30

40

50

は、治療活性化合物の共有結合修復されたアナログまたは潜在的形態 (latent form) である。

【0019】

「プロドラッグ部分」は、加水分解、酵素的切断、または他のいくつかのプロセスにより、細胞内で、全身的に、代謝の間、活性な阻害物質から分離する不安定な官能基のことをいう (Bundgaard, Hans, 「Design and Application of Prodrugs」 in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113 - 191)。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物との酵素活性化メカニズムが可能である酵素としては、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 (phosphatase) が挙げられるが、それらに限定されない。プロドラッグ部分は、薬物送達、バイオアベイラビリティ、および有効性を最適にするための溶解度、吸収作用、ならびに脂質親和性を増進することに役立ち得る。プロドラッグ部分は、活性な代謝産物または薬物それ自体を含み得る。

10

【0020】

例示的なプロドラッグ部分としては、加水分解に敏感であるか、または不安定であるアシルオキシメチルエステル - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、およびアシルオキシメチルカーボネート - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ (ここで R^9 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール、または置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリールである) が挙げられる。アシルオキシアルキルエステルは、カルボン酸のためのプロドラッグ戦略として最初は用いられ、次に Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; また、米国特許第 4816570 号、同第 4968788 号、同第 5663159 号、および同第 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。次に、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、そして経口でのバイオアベイラビリティを増進するために用いられた。アシルオキシアルキルエステルの近い変異体である、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) はまた、本発明の組み合わせの化合物において、プロドラッグ部分として、経口でのバイオアベイラビリティを増進し得る。例示的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、 $(\text{POM}) - \text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。例示的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート $(\text{POC}) - \text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

20

30

【0021】

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。そのプロドラッグ基は、加水分解に敏感であり得る (例えば、ピバロイルオキシメチルカーボネート (POC) 基または POM 基 (しかし、それらに限定されない))。あるいは、そのプロドラッグ基は、酵素的増強切断 (enzymatic potentiated cleavage) に敏感であり得る (例えば、乳酸エステル、またはホスホンアミデート - エステル基)。

40

【0022】

リン基のアリールエステル、特にフェニルエステルは、経口でのバイオアベイラビリティを増進すると報告される (De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498)。オルト位にホスフェートを有する、カルボン酸エステルを含むフェニルエステルもまた記載されている (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109 - 4115)。ベンジルエステルは、親となるホスホン酸を生成することが報告される。いくつかの場合において、オルト位置またはパラ位置での置換基は、加水分解を加速させ得る。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アナログは、酵素 (例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど) の作用を通して、フェノール化合物を生成し得、次にベンジル C -

50

O結合での切断を受け、リン酸およびキノンメチド中間体を生成する。このクラスのプロドラッグの例は、Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perldn Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721により記載される。さらに他のベンジルプロドラッグは、ベンジルメチレンに結合する基を含むカルボン酸エステルを含めて記載されている (Glazier WO 91/19721)。チオを含むプロドラッグは、ホスホネート薬剤の細胞内送達に対して有用であると報告される。これらのプロエステルは、チオール基がアシル基でエステル化されるか、または別のチオール基と合わされてジスルフィド結合を形成するかのいずれかであるエチルチオール基を含む。そのジスルフィドの脱エステル化または還元は、遊離チオ中間体を生成し、それは次にホスホン酸とエピスルフィドへと分解する (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958)。環状ホスフェートエステルはまた、リンを含む化合物のプロドラッグとして記載されている (Erion et al., 米国特許第6312662号)。

【0023】

「保護基」は、官能基の特性もしくは全体としての化合物の特性を遮蔽する (mask) か、または変更するその化合物の部分のことをいう。保護/脱保護のための化学的保護基およびストラテジーは、当該分野で周知である。例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991を参照のこと。保護基は、特定の基の反応性を遮蔽するために、そして所望の化学反応 (例えば、指示される方法および計画される方法で化学結合を作製および破壊する) の有効性を補助するために、しばしば用いられる。化合物の官能基の保護は、その保護される官能基の反応性に加えて、他の物理的特性 (例えば、極性、親油性 (疎水性))、ならびに一般的な分析ツールにより測定され得る他の特性を変更する。化学的に保護された中間体は、それ自身が生物学的に活性であるか、または不活性であり得る。

【0024】

保護された化合物はまた、インビトロおよびインビボでの特性 (例えば、細胞膜を通る移動、および酵素的分解または金属イオン封鎖作用 (sequestration) への耐性) を変更、そしていくつかの場合において最適化して発現し得る。この役割において、意図された治療効果を有する保護された化合物は、プロドラッグと言及され得る。保護基の別の機能は、親となる薬剤をプロドラッグに変換することであり、それにより、その親となる薬剤は、インビボでのそのプロドラッグの変換時に放出される。活性なプロドラッグは、その親となる薬剤よりも効率的に吸収され得るため、プロドラッグは、その親となる薬剤よりも大きな効用をインビボで有し得る。保護基は、インビトロ (化学的中间体の場合)、またはインビボ (プロドラッグの場合) のいずれかで除去される。化学的中间体の場合、脱保護の後、生じる生成物 (例えば、アルコール) は、生理学的に受容可能であることは特に重要ではない (しかし、その生成物が薬理的に無害である場合、一般的により好ましい)。

【0025】

本発明のいずれかの化合物に対する任意の言及はまた、その生理学的に受容可能な塩に対する言及を含む。本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩の例としては、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)、アンモニアおよび NX_4^+ (ここでXは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである)) から誘導される塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩としては、有機カルボン酸 (例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクチ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); ならびに無機酸 (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。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に受容可能な塩としては、 Na^+ お

10

20

30

40

50

よび NX_4^+ (ここで、X は、H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から独立して選択される) のような適切なカチオンと組み合わせた上記化合物のアニオンが挙げられる。

【0026】

治療的使用のために、本発明の化合物の活性な成分の塩は、生理学的に受容可能である (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における使用を見出し得る。すべての塩は、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導されようとなかろうと、本発明の範囲内にある。

【0027】

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

【0028】

「アルケニル」は、少なくとも一つの不飽和部位 (すなわち、炭素-炭素、 sp^2 二重結合) を有するノルマル炭素原子、第二級炭素原子、第三級炭素原子、または環式炭素原子を含む $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例としては、エチレンまたはビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、シクロペンチル ($-\text{C}_5\text{H}_7$)、および 5-ヘキセニル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) が挙げられるが、それらに限定されない。

【0029】

「アルキニル」は、少なくとも一つの不飽和部位 (すなわち、炭素-炭素、 sp 三重結合) を有するノルマル炭素原子、第二級炭素原子、第三級炭素原子、または環式炭素原子を含む $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例としては、アセチレン ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) およびプロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) が挙げられるが、それらに限定されない。

【0030】

「アルキレン」は、1個~18個の炭素原子の、そして親となるアルカンの同じであるか、または二つの異なる炭素原子からの二つの水素原子の除去により誘導される二つの一価のラジカル中心を有する飽和の、分枝鎖または直鎖または環状の炭化水素ラジカルのことをいう。代表的なアルキレン基としては、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、1,2-エチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,3-プロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) などが挙げられるが、それらに限定されない。

【0031】

10

20

30

40

50

「アルケニレン」は、2個～18個の炭素原子の、そして親となるアルケンの同じであるか、または二つの異なる炭素原子からの二つの水素原子の除去により誘導される二つの一価のラジカル中心を有する不飽和の、分枝鎖または直鎖または環状の炭化水素ラジカルのことをいう。代表的なアルケニレン基としては、1,2-エチレン(-CH=CH-)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0032】

「アルキニレン」は、2個～18個の炭素原子の、そして親となるアルキンの同じであるか、または二つの異なる炭素原子からの二つの水素原子の除去により誘導される二つの一価のラジカル中心を有する不飽和の、分枝鎖または直鎖または環状の炭化水素ラジカルのことをいう。代表的なアルキニレンラジカルとしては、アセチレン(-C≡C-)、プロパルギル(-CH₂C≡C-)、および4-ペンチニル(-CH₂CH₂CH₂C≡CH-)が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0033】

「アリール」は、親となる芳香族の環系の単一の炭素原子からの一つの水素原子の除去により誘導される6個～20個の炭素原子の一価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。代表的なアリール基としては、ベンゼン、置換されたベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、などから誘導されるラジカルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0034】

「アリールアルキル」は、炭素原子(代表的に、末端炭素原子、またはsp³炭素原子)に結合する水素原子のうちの 하나가、アリールラジカルと置換される非環式のアルキルラジカルのことをいう。代表的なアリールアルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフタレンメチル、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、それらに限定されない。アリールアルキル基は、6個～20個の炭素原子を含み、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分(アルカニル基、アルケニル基、またはアルキニル基を含む)は1個～6個の炭素原子であり、そしてアリール部分は5個～14個の炭素原子である。

20

【0035】

「置換されたアルキル」、「置換されたアリール」、および「置換されたアリールアルキル」は、それぞれ、一つまたは一つより多い水素原子が水素でない置換基でそれぞれ独立して選択されるアルキル、アリール、およびアリールアルキルを意味する。代表的な置換基としては、

30

【0036】

【数10】

-X, -R, -O-, -OR-, -SR-, -S-, -NR₂, -NR₃, =NR, -CX₃, -CN,
 -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR
 -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)O₂RR, -
 P(=O)O₂RR -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,

40

が挙げられるが、それらに限定されない(ここで、各Xは、独立してハロゲン:F、Cl、Br、またはIであり;そして各Rは独立して、-H、アルキル、アリール、複素環、保護基、またはプロドラッグ部分である)。アルキレン基、アルケニレン基、およびアルキニレン基もまた同様に置換され得る。

【0037】

「複素環」は、本明細書中で用いられる場合、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 Co

50

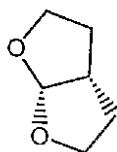
mpounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在)、特に13、14、16、19、および28巻；ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されるこれらの複素環を、一例として含むが、それらに限定されない。本発明の一つの特定の実施形態において、「複素環」は、本明細書中で定義される「炭素環」を含み、ここで、一個または一個より多い（例えば、1個、2個、3個、または4個）炭素原子は、ヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置換されている。

【0038】

複素環の例としては、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄で酸化された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、チアナフタフェニル、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、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル (chromenyl)、キサンテニル、フェノキサチニル (phenoxathieryl)、2H - ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H - インドリル、1H - インダゾリル、プリニル、4H - キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノクサリニル、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、ファノチアジニル、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、ペペラジニル、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、ベンズイソオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイルおよびビス - テトラヒドロフラニル；

【0039】

【化13】



が一例として挙げられるが、それらに限定されない。

【0040】

一例として、炭素が結合する複素環は、ピリジンの位置2、3、4、5もしくは6で、ピリダジンの位置3、4、5もしくは6で、ピリミジンの位置2、4、5もしくは6で、ピラジンの位置2、3、5もしくは6で、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位置2、3、4もしくは5で、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの位置2、4もしくは5で、イソオキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの位置3、4もしくは5で、アジリジンの位置2もしくは3で、アゼチジンの位置2、3もしくは4で、キノリンの位置2、3、4、5、6、7もしくは8で、あるいは、イソキノリンの位置1、3、4、5、6、7もしくは8で結合されるが、それらに限定されない。さらにより代表的に、炭素が結合する複素環としては、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。

【0041】

一例として、窒素が結合する複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリジン、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、の位置1で、イソインドールまたはイソインドリンの位置2で、モルホリンの位置4で、そしてカルバゾール、または - カルボリンの位置9で結合されるがそれらに限定されない。さらにより代表的に、窒素が結合する複素環としては、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。

10

【0042】

「炭素環」は、単環式の場合3個～7個の炭素原子、二環式の場合7個～12個の炭素原子、多環式の場合20個までの炭素原子を有する飽和であるか、不飽和であるか、または芳香族の環のことをいう。単環式の炭素環は3個～6個の環原子を有し、さらにより代表的に5個または6個の環原子を有する。二環式の炭素環は7個～12個の環原子を有する（例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、もしくは[6, 6]系として配置される）か、あるいは、ビシクロ[5, 6]もしくは[6, 6]系として配置される9個または10個の環原子を有する。単環式の炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、1 - シクロペンチ - 1 - エニル、1 - シクロペンチ - 2 - エニル、1 - シクロペンチ - 3 - エニル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキシル - 1 - エニル、1 - シクロヘキシル - 2 - エニル、1 - シクロヘキシル - 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。

20

【0043】

「リンカー」または「リンク (link)」は、共有結合、またはホスホネート基を薬剤に共有結合させる原子の鎖もしくは基を含む化学的部分のことをいう。リンカーとしては、置換基A¹およびA³の位置が挙げられ、それらは、アルキルオキシの繰り返し単位（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の繰り返し単位（例えば、ポリエチレンアミノ、JeffamineTM）；ならびに二塩基酸の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が挙げられる）のような部分を含む。

30

【0044】

用語「キラル」は、鏡像パートナーと重なり合うことができない特性を有する分子のことをいう。一方、用語「アキラル」は、鏡像パートナーと重なり合うことができる分子のことをいう。

【0045】

用語「立体異性体」は、同一の化学構成を有するが、空間における原子または基の配置に関しては異なる化合物のことをいう。

【0046】

「ジアステレオマー」は、二つまたは二つより多いキラリティを有する立体異性体のことをいい、それらの分子は、互いの鏡像ではない。ジアステレオマーは異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、分光特性、および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高性能分析手順（例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー）下で分離され得る。

40

【0047】

「エナンチオマー」は、互いの鏡像と重なりあうことが出来ない化合物の二つの立体異性体のことをいう。

【0048】

用語「処置」または「処置する」（それが、疾患または状態に関する度合いまで）は、その疾患または状態の発生を妨げ、その疾患または状態を阻害し、その疾患または状態を排除し、そして/あるいは、一種または一種より多いその疾患または状態の症状を和らげる工程を包含する。

50

【0049】

本明細書中で用いられる立体異性体の定義および慣習は、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 に一般的にしたがう。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在する（すなわち、それらは平面偏光面を回転する能力を有する）。光学的に活性な化合物を記載する場合、接頭辞 D および L、または R および S は、そのキラル中心（単数または複数）の周りの分子の正確な立体配置を示すために用いられる。接頭辞 d および l、または (+) および (-) は、化合物による平面偏光の回転の証拠を示すために用いられ、(-) または l は、その化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d と接頭辞をつけた化合物は、右旋性である。所定の化学構造に対して、これらの立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと言及され得、そしてそのような異性体の混合物は、しばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と言及され、これは、化学反応中にもしくは化学的プロセスにおいて、立体選択性または立体特異性が存在しない場合、起こり得る。用語「ラセミ混合物」または「ラセミ体」は、光学活性を欠く、二種のエナンチオマーの等モルの混合物のことをいう。

10

【0050】

20

(保護基)

本発明の文脈において、保護基は、プロドラッグ部分および化学的保護基を含む。

【0051】

保護基は、入手可能であり、一般的に公知で、一般的に使用され、そして合成手順（すなわち、本発明の化合物を調製するための経路または方法）の間、その保護された基との副反応を妨害するために必要に応じて用いられる。たいていの場合、どの基を保護するか、いつ保護するかは決定、および化学的保護基「PG」の性質は、保護される反応の化学（例えば、酸性、塩基性、酸化性、還元性または他の条件）および意図される合成の方向に依存する。PG 基は、化合物が多数の PG で置換される場合、同じである必要はなく、一般的に同じではない。一般的に、PG は、官能基（例えば、カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオ基、またはアミノ基）を保護するために用いられ、したがって、副反応を妨害するか、そうでなければ合成の効率を促進させる。遊離で、脱保護された基を生成するための脱保護のオーダーは、合成の意図される方向、および遭遇する反応条件に依存し、当業者により決定される任意のオーダーで起こり得る。

30

【0052】

本発明の化合物の種々の官能基は脱保護され得る。例えば、-OH 基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸、または他の官能基であろうと）のための保護基は、「エーテルまたはエステル形成基」を含む。エーテルまたはエステル形成基は、本明細書中に示される合成スキームにおける化学的保護基として作用することができる。しかしながら、当業者により理解されるように、いくつかのヒドロキシル保護基およびチオ保護基は、エーテル形成基でもエステル形成基でもなく、以下で考察されるようにアミドとともに含まれる。

40

【0053】

非常に多くのヒドロキシル保護基およびアミド形成基、ならびに対応する化学的切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (「Greene」) に記載される。Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) も参照のこと（その全体は、本明細書中で参考として援用さ

50

れる)。特に第1章、Protecting Groups: An Overview, pages 1 - 20、第2章、Hydroxyl Protecting Groups, pages 21 - 94、第3章、Diol Protecting Groups, pages 95 - 117、第4章、Carboxyl Protecting Groups, pages 118 - 154、第5章、Carbonyl Protecting Groups, pages 155 - 184。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸に対する保護基、および酸に対する他の保護基は、以下に示されるGreenを参照のこと。そのような基は、一例として、エステル、アミド、ヒドラジドなどを含むが、それらに限定されない。

【0054】

10

(エーテルおよびエステル形成保護基)

エーテル形成基としては：(1)ホスホネートエステル形成基(例えば、ホスホンアミドエステル、ホスホロチオエートエステル、ホスホネートエステル、およびホスホン-ビス-アミデート)；(2)カルボキシルエステル形成基、ならびに(3)硫黄エステル形成基(例えば、スルホネート、スルフェート、およびスルフィネート)が挙げられる。

【0055】

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っても、なくてもよい(すなわち、加水分解的または酵素的切断もしくは修飾を受けやすくても、そうでなくてもよい)。特定のホスホネート部分は、たいいていの、またはほぼすべての代謝条件下で、安定である。例えば、アルキル基が二個または二個より多い炭素を有するジアルキルホスホネートは、遅い速度の加水分解のために、インビボでかなりの安定性を有し得る。

20

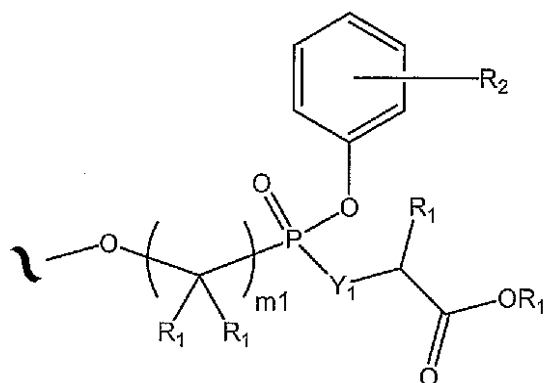
【0056】

ホスホネートプロドラッグ部分の文脈内で、多数の構造的に多様なプロドラッグが、ホスホン酸に対して記載されており(Freeman and Ross in Progress in Medical Chemistry 34: 112 - 147 (1997))、それらは本発明の範囲内に含まれる。例示的なホスホネートエステル形成基は、式：

【0057】

【化14】

30



40

を有するサブ構造 A₃ 中のフェニル炭素環であり、

ここで、R₁ は、HまたはC₁ ~ C₁₂ アルキルであり；m₁ は1、2、3、4、5、6、7、または8であり、上記フェニル炭素環は、0個 ~ 3個のR₂基で置換される。Y₁ がOである場合、乳酸エステルが形成され、そしてY₁ がN(R₂)、N(OR₂)、N(N(R₂)₂)である場合、ホスホンアミデートエステルが生じる。

【0058】

エステルを形成する役割において、保護基は、任意の酸性基(一例として、-CO₂H基または-C(S)OH基(それらに限定されない))に代表的に結合され、それにより-CO₂R^x(R^xは本明細書中に定義される)をもたらす。また、R^xは例えば、WO 95/07920の列挙されたエステル基を含む。

50

【0059】

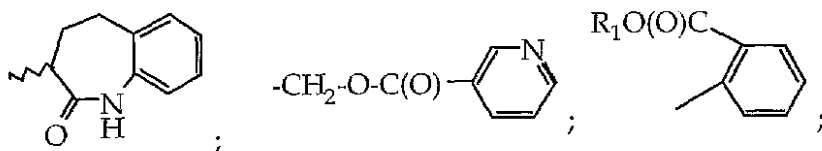
保護基の例としては、以下：

C₃ ~ C₁₂ 複素環（上に記載される）または C₃ ~ C₁₂ 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。例としては、フェニル、スピリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - イミダゾール、4 - イミダゾール、2 - 、4 - 、および 5 - オキサゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、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 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、1 - 、2 - 、3 - 、および 4 - ピリジニル、ならびに 1 - 、2 - 、4 - 、および 5 - ピリミジニルが挙げられ、

ハロ、R¹、R¹ - O - C₁ ~ C₁₂ アルキレン、C₁ ~ C₁₂ アルコキシ、CN、N O₂、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、C₁ ~ C₁₂ ハロアルキル（1個 ~ 6個のハロゲン原子）、C₂ ~ C₁₂ アルケニルまたは C₂ ~ C₁₂ アルキニルで置換された、C₃ ~ C₁₂ 複素環または C₃ ~ C₁₂ アリール。そのような基としては、2 - 、3 - 、および 4 - アルコキシフェニル（C₁ ~ C₁₂ アルキル）、2 - 、3 - 、および 4 - メトキシフェニル、2 - 、3 - 、および 4 - エトキシフェニル、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - 、および 3 , 5 - ジエトキシフェニル、2 - および 3 - カルボエトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - および 3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - および 3 - エトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル、2 - および 3 - エトキシ - 6 - ヒドロキシフェニル、2 - 、3 - 、および 4 - O - アセチルフェニル、2 - 、3 - 、および 4 - ジメチルアミノフェニル、2 - 、3 - 、および 4 - メチルメルカプトフェニル、2 - 、3 - 、および 4 - ハロフェニル（2 - 、3 - 、および 4 - フルオロフェニル、ならびに 2 - 、3 - 、および 4 - クロロフェニルを含む）、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ならびに 3 , 5 - ジフルオロフェニルを含む）、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、4 - トリフルオロメチルフェニルを含む C₁ - C₁₂ アルキル）、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個のハロゲン原子、C₁ - C₁₂ アルキル（4 - トリフルオロメチルベンジル、ならびに 2 - 、3 - 、および 4 - トリクロロメチルフェニル、ならびに 2 - 、3 - 、および 4 - トリクロロメチルフェニルを含む））、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（C₁ - C₄ アルキル、2 - 、3 - 、および 4 - エチルサリチルフェニルを含む）、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（- C₁₀ H₆ - OH）およびアリールオキシエチル [C₆ ~ C₉ アリール（フェノキシエチルを含む）]、2 , 2' - ジ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、- C₆ H₄ CH₂ - N (CH₃)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（C₁ ~ C₄ アルキル）；

【0060】

【化15】



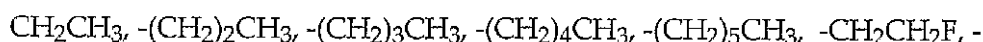
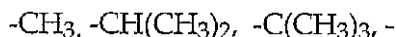
； 2 - カルボキシフェニルの C₄ ~ C₈ エステル；ならびに、ハロゲン、C₁ ~ C₁₂ アルコキシ（メトキシおよびエトキシを含む）、シアノ、ニトロ、OH、C₁ ~ C₁₂ ハロアルキル（1個 ~ 6個のハロゲン原子；- CH₂ CCl₃を含む）、C₁ ~ C₁₂ アルキ

ル（メチルおよびエチルを含む）、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルから選択される 3 個～5 個のハロゲン原子、または 1 個～2 個の原子もしくは基により、アリール部分において置換された、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン - $C_3 \sim C_6$ アリール（ベンジル、 $-CH_2-$ ピロリル、 $-CH_2-$ チエニル、 $-CH_2-$ イミダゾリル、 $-CH_2-$ オキサゾリル、 $-CH_2-$ イソオキサゾリル、 $-CH_2-$ 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 $-CH_2-$ ピリミジニルを含む）；アルコキシエチル [$-CH_2-CH_2-O-CH_3$ （メトキシエチル）を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル]；アリールに対して上に示されるいずれかの基（特に OH）により、または 1 個～3 個のハロ原子（

【0061】

10

【化16-1】

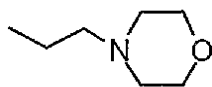


を含む）で置換されたアルキル；

【0062】

20

【化16-2】



； $-N-2-$ 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（sesamol）、カテコールモノエステル、 $-CH_2-C(O)-N(R^1)_2$ 、 $-CH_2-S(O)(R^1)$ 、 $-CH_2-S(O)_2(R^1)$ 、 $-CH_2-CH(OC(O)CH_2R^1)-CH_2(OC(O)CH_2R^1)$ 、コレステリル、エノールピルベート（ $HOOC-C(=CH_2)-$ ）、グリセロール；

5 個～6 個の炭素のモノサッカリド、ジサッカリド、またはオリゴサッカリド（3 個～9 個のモノサッカリド残基）；

トリグリセリドのグリセリル酸素を通して、本明細書中の親化合物のアシルに連結する $-D-$ -ジグリセリド（ここで、グリセリド脂質を含む脂肪酸は、一般的に天然に存在する飽和または不飽和の $C_{6 \sim 26}$ 、 $C_{6 \sim 18}$ 、または $C_{6 \sim 10}$ 脂肪酸（例えば、リノール酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パルミトレイン酸、リノレン酸などの脂肪酸）である）；

リン脂質のホスフェートを通して、カルボキシル基に連結するリン脂質；

フタリジル（Clayton et al., Antimicrob. Agents Chem. (1974) 5(6): 670-671) の図 1 に示される）；

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 et al., Chem. Pharm. Bull. (1984) 32(6): 2241-2248）、ここで R_d は R_1 、 R_4 、またはアリールであり；ならびに

【0063】

40

【化17】



が挙げられる。

【0064】

50

本発明の化合物のヒドロキシル基は、WO 94 / 2 1 6 0 4 に開示される基 I I I、I V、または V のうちの一つで、またはイソプロピルで必要に応じて置換される。

【 0 0 6 5 】

表 A は、例えば、酸素を介して - C (O) O - 基または - P (O) (O -)₂ 基に結合され得る保護基エステル部分の例を列挙する。数個のアミデートもまた示され、それらは直接 - C (O) - または - P (O)₂ に結合される。構造 1 ~ 5、8 ~ 10、および 16、17、19 ~ 22 のエステルは、遊離ヒドロキシルを有する本明細書中の化合物を、対応するハライド（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（または別の塩基（例えば、DBU、トリエチルアミン、C₅CO₃、N, N - ジメチルアニリンなど））と、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））中で反応させることにより合成される。保護される化合物がホスホネートである場合、構造 5 ~ 7、11、12、21 および 23 ~ 26 のエステルは、アルコールまたはアルコキシド塩（または、13、14 または 15 のような化合物の場合、対応するアミン）の、モノクロロホスホネートまたはジクロロホスホネート（または別の活性化ホスホネート）との反応により合成される。

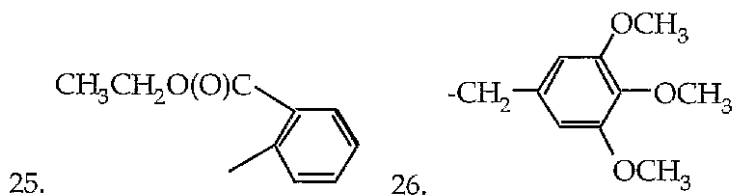
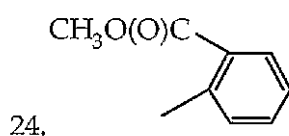
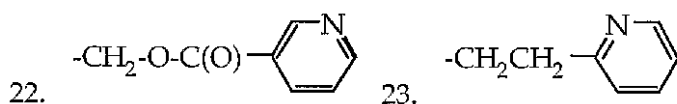
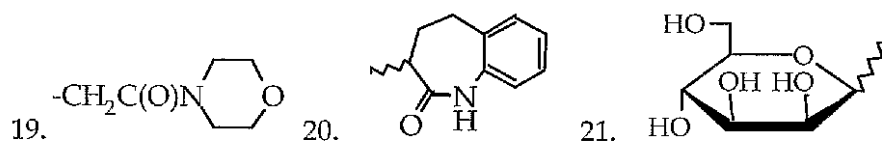
10

【 0 0 6 6 】

【化 1 8】

表 A

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



キラル中心は、(R)、(S)、またはラセミ体である。

【 0 0 6 7 】

本明細書中での使用のために適切な他のエステルは、EP 6 3 2 0 4 8 に記載される。

【 0 0 6 8 】

保護基はまた、

【 0 0 6 9 】

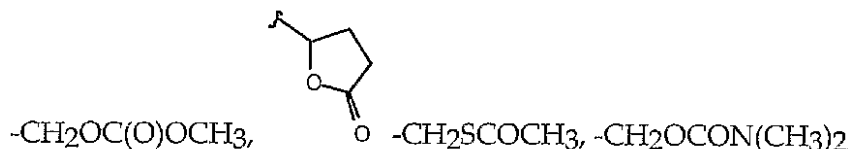
10

20

30

40

【化 19】

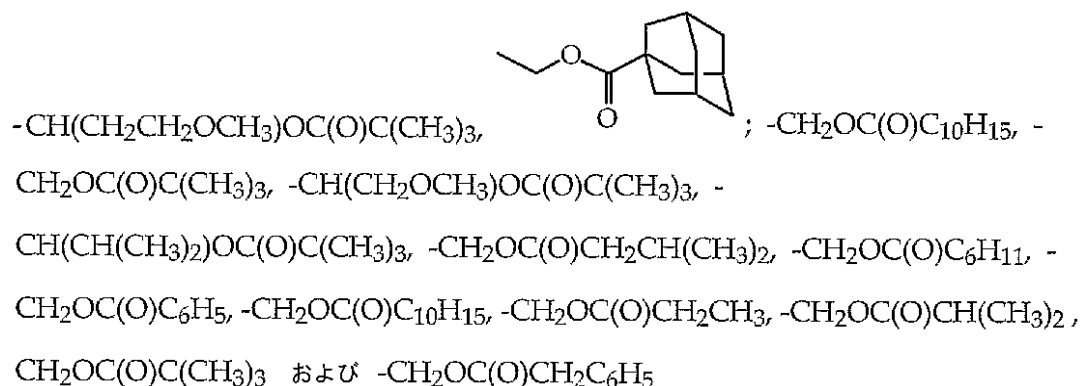


あるいは、構造 $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ もしくは } \text{W}^5) \text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ または $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ もしくは } \text{W}^5 \text{X}(\text{CO})\text{OR}^{38})$ (酸性基の酸素に連結される) (ここで、 R^{37} および R^{38} は、アルキル基、アリール基、またはアルキルアリール基である) のアルキル・アシルオキシアルキル基もしくはアリール・アシルオキシアルキル基のような「プロファンクショナルリティ (profunctuality)」を形成する「二重エステル」を含む (米国特許第 4968788 号参照のこと)。 R^{37} および R^{38} はしばしば、バルキー (bulky) 基 (例えば、分枝鎖のアルキル、オルト置換アリール、メタ置換アリール、またはそれらの組み合わせ (1 個 ~ 6 個の炭素原子のノルマル、第二級、イソ -、および第三級アルキルを含む)) である。例は、ピバロイルオキシメチル基である。これらは、経口投与のためのプロドラッグとともに特に用いられる。そのような有用な保護基の例は、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 (

10

【0070】

【化 20】



20

30

を含む) である。

【0071】

いくつかの実施形態において、保護された酸性基は、酸性基のエステルであり、そしてヒドロキシを含む官能基 (functionality) の残基である。他の実施形態において、アミノ化合物が、酸官能性を保護するために用いられる。適切なヒドロキシルまたはアミノを含む官能性を有する残基は、上に示されるか、または WO 95 / 07920 において見出される。特に関心を引くものは、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の残基である。代表的なアミノ酸、ポリペプチド、およびカルボキシルでエステル化されたアミノ酸残基は、L1 基または L2 基として、WO 95 / 07920 の 11 ~ 18 頁および関連する本文に記載される。WO 95 / 07920 は、ホスホン酸のアミデートを明確に教示するが、そのようなアミデートは、本明細書中に示される酸性基のいずれかで形成され、そのアミノ酸残基は、WO 95 / 07920 に示される。

40

【0072】

酸性の官能基を保護するための代表的なエステルはまた、WO 95 / 07920 に記載され、同じエステルが、'920 刊行物のホスホネートとともに、本明細書中の酸性基で形成され得ることが再度理解される。代表的なエステル基は、少なくとも WO 95 / 07920 の 89 ~ 93 頁 (R^{31} または R^{35} の下で)、105 頁の表、および 21 ~ 23 頁 (R として) で定義される。特に関心を引くものは、非置換のアリール (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))、あるいはヒドロキシ -、ハロ -、

50

アルコキシ - 、カルボキシ - 、および / もしくはアルキルエステルカルボキシ - で置換されたアリールまたはアリールアルキル、特にフェニル、オルト - エトキシフェニル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルエステルカルボキシフェニル (サリチレート $C_1 \sim C_{12}$ アルキルエステル) である。

【 0 0 7 3 】

保護された酸性基は、特に WO 9 5 / 0 7 9 2 0 のエステルまたはアミドを用いる場合、特に経口投与のためのプロドラッグとして有用である。しかしながら、本発明の化合物が、経口経路により、効率的に投与されるために、酸性基が保護されることは不可欠ではない。保護された基を有する本発明の化合物 (特にアミノ酸アミデートまたは置換および非置換のアリールエステル) が、全身に投与されるか、あるいは経口で投与される場合、それらはインビボで加水分解し、遊離酸を生成することができる。

10

【 0 0 7 4 】

一つまたは一つより多い酸性ヒドロキシルが保護される。一つより多い酸性ヒドロキシルが保護される場合、同じであるか、または異なる保護基が用いられる (すなわち、エステルは同じであっても、異なってもよく、あるいは混合されたアミデートおよびエステルが用いられ得る) 。

【 0 0 7 5 】

Greene (1 4 ~ 1 1 8 頁) に記載される代表的なヒドロキシ保護基としては、置換されたメチルおよびアルキルエステル、置換されたベンジルエステル、シリルエーテル、スルホン酸エステルを含むエステル、ならびにカーボネートが挙げられる。例えば：

20

エーテル (メチル、*t* - ブチル、アリル) ；

置換されたメチルエーテル (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、グアヤコールメチル、*t* - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル、シルオキシメチル、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 - プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、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, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a* - 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；

30

置換されたエチルエーテル (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；

置換されたベンジルエステル (*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 - ピコリル、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、 - 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) フェニルメチル、4 - (4' - プ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 (4, 5 - ジクロロフタリミドフェニル) メチル、4, 4', 4'' - トリ (レプリノイルオキシフェニル) メチル、4, 4', 4'' - トリス (ベンジルオキシフェニル) メチル、1, 1 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1' - フェニルメチル、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

40

50

ル、ベンズイシソチアゾリル、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、ジメチルテキシルシリル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル、トリベンゾイルシリル、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 (ホルマート、ベンゾイルホルマート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、p - クロロフェノキシアセテート、p - ポリ - フェニルアセテート、3 - フェニルプロピオネート、4 - オキソペンタノエート (レプリネート)、4, 4 - (エチレンジチオ) ペンタノエート、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4 - メトキシクロトネート、ベンゾエート、p - フェニルベンゾエート、2, 4, 6 - トリメチルベンゾエート (メシトエート)) ;

カ - 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 - ボネート) ;

補助切断を伴う基 (2 - ヨードベンゾエート、4 - アジドブチレート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノエート、o - (ジブromoメチル) ベンゾエート、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 - 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) ; 種々のエステル (2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシアセトエート、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、 - ナフトエート、ニトレート、アルキルN, N, N', N' - テトラメチルホスホロジアミデート、N - フェニルカルバマート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、2, 4 - ジニトロフェニルスルフェネート) ; および

スルホネート (スルフェート、メタンスルホネート (メシレート)、ベンジルスルホネート、トシレート)。

【0076】

代表的な1, 2 - ジオール保護基 (したがって、一般的に二つのOH基は、一緒になって保護官能基 (protecting functionality) である) は、Greeneの118 ~ 142頁に記載され、そして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 - エトキシエチリデン、1, 2 - ジメトキシエチリデン、 - 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、 - (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、エチルボロネート、ならびにフェニルボロネートを含む。

【0077】

10

20

30

40

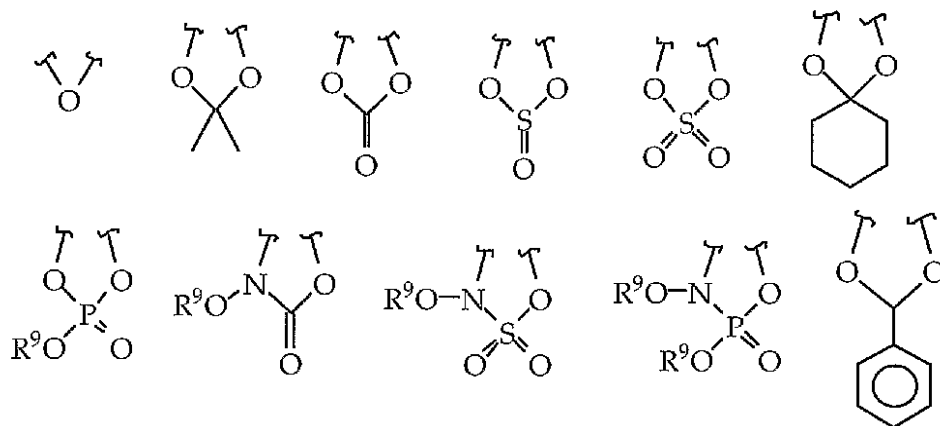
50

より代表的に、1, 2 - ジオール保護基としては、表 B に示されるもの、さらにより代表的には、エポキシド、アセトニド、環状ケタール、およびアリールアセタールが挙げられる。

【0078】

【化21】

表 B



10

ここで、R⁹ は、C₁ ~ C₆ アルキルである。

【0079】

20

(アミノ保護基)

保護基の別のセットとしては、315 ~ 385 頁で Greene により記載される代表的なアミノ保護基のいずれかが挙げられる。それらとしては：

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

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

30

補助切断を伴う基 (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 - アシロキシベンジル、p - (ジヒドロキシボリル) 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) ；

40

光分解可能な基 (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) ；

種々のカルバマート (t - アミル、S - ベンジルチオカルバマート、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 - デシロ

50

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、イソボルニル、イソブチル、イソニコチニル、p - (p' - メトキシフェニルアゾ) ベンジル、1 - メチルシクロブチル、1 - メチルシクロヘキシル、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチル、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチル、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチル、フェニル、p - (フェニルアゾ) ベンジル、2, 4, 6 - トリ - t - ブチルフェニル、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジル、2, 4, 6 - トリメチルベンジル) ;

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

補助切断を伴うアミド(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)、第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(benzyli dene)、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 - ホウ素誘導体、N - ジフェニルホウ酸誘導体、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 - S i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

10

20

30

40

50

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 - スルホン誘導体 (N - p - トルエンスルホン、N - ベンゼンスルホン、N - 2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホン、N - 2 , 4 , 6 - トリメトキシベンゼンスルホン、N - 2 , 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホン、N - ペンタメチルベンゼンスルホン、N - 2 , 3 , 5 , 6 , - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホン、N - 4 - メトキシベンゼンスルホン、N - 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホン、N - 2 , 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホン、N - 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホン、N - メタンスルホン、N - - トリメチルシリルエタン (s i l y e t h a n e) スルホン、N - 9 - アントラセンスルホン、N - 4 - (4 ' , 8 ' - ジメトキシナフチルメチル) ベンゼンスルホン、N - ベンジルスルホン、N - トリフルオロメチルスルホン、N - フェニルスルホン) が挙げられる。

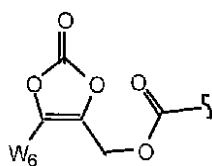
10

【 0 0 8 0 】

より代表的には、保護されたアミノ基としては、カルバマートおよびアミド、さらにより代表的には、 $-NHCO(R^1)$ または $-N=CR^1N(R^1)_2$ が挙げられる。アミノまたは $-NH(R^5)$ のためのプロドラッグとしても有用である別の保護基は：

【 0 0 8 1 】

【 化 2 2 - 1 】



20

である。例えば、Alexander, J. et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 480 - 486 を参照のこと。

【 0 0 8 2 】

(アミノ酸およびポリペプチド保護基および結合体)

本発明の化合物のアミノ酸またはポリペプチド保護基は、構造 $R^{15}NHCH(R^{16})CO-$ 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、あるいは R^5 であり、そして、 R^{16} は以下に定義される。

30

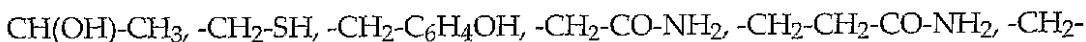
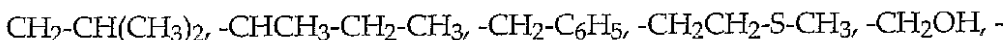
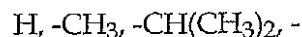
【 0 0 8 3 】

R^{16} 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、 $C_6 \sim C_7$ 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 / またはアルキルホスフェートで置換された低級アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ 低級アルキルである。 R^{10} はまた、アミノ酸 - N と一緒になって、プロリン残基 ($R^{10} = -(CH_2)_3-$) を形成する。しかしながら、 R^{10} は、一般的に天然に存在するアミノ酸の側基 (例えば、

【 0 0 8 4 】

【 化 2 2 - 2 】

40



) である。 R^{10} はまた、1 - グアニジノプロパ - 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を含む。

【 0 0 8 5 】

50

保護基の別のセットとしては、アミノ含有化合物、特に、アミノ酸、ポリペプチド、保護基 - $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 NH_2 または $-\text{NH}(\text{R})(\text{H})$ 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）、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ のようにアミドを形成する。ホスホン酸は、このアミンと反応され、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{NR}_2)$ のように、ホスホンアミデートを形成し得る。

【0086】

一般に、アミノ酸は、構造 $\text{R}^{17}\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{16})\text{NH}-$ を有し、ここで、 R^{17} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、アミノ酸またはポリペプチド残基である。アミノ酸は、約 1000 MW 未満のオーダーの低分子量化合物であり、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 個のカルボキシル基を含有する。一般に、アミノ酸は、自然界で見出される（すなわち、生物学的物質（例えば、細菌または他の微生物、植物、動物またはヒト）中で検出され得る）。適当なアミノ酸は、代表的に、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により、1 個のカルボキシル基の炭素原子から分離される 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。特に関心を引くものは、疎水性残基（例えば、モノ - アルキルまたはジ - 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）である。これらの残基は、親となる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。代表的に、その残基は、スルフヒドリルまたはグアニジノ置換基を含まない。

【0087】

天然に存在するアミノ酸残基は、植物、動物または微生物において天然に見出される残基（特に、それらのタンパク質）である。ポリペプチドは、最も代表的には、このような天然に存在するアミノ酸残基で実質的に構成される。これらのアミノ酸は、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、リシン、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である。さらに、非天然アミノ酸（例えば、パラニン、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全てのアミノ酸は、D - または L - 光学異性体のいずれかであり得る。さらに、他の擬似ペプチド（*peptidomimetic*）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, eds., Marcel Dekker, New York, p. 267 (1983)* を参照のこと。

【0088】

保護基が、単一のアミノ酸残基またはポリペプチドである場合、それらは、本発明の化合物における置換基 A^1 、 A^2 または A^3 の R^3 にて必要に応じて置換される。これらの結合体は、アミノ酸（または、例えば、ポリペプチドの C - 末端アミノ酸）のカルボキシル基の間でアミド結合を形成することにより、生成される。同様に、結合体は、 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、本明細書中で記載される場合、親分子中の任意の部位のうちの一つのみがアミノ酸でアミド化されるが、一つ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 - アミノ基もしくは - カルボキシル基またはポリペプチドの末端アミノ基もしく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ためには使用されない（しかし、これらの基は、以下でさらに記載されるように、結合体の合成中に保護される必要があり得る）。

【0089】

アミノ酸またはポリペプチドのカルボキシを含む側鎖に関して、このカルボキシル基は、必要に応じて、例えば、 R^1 によりブロックされるか、 R^5 でエステル化されるか、またはアミド化されることが理解される。同様に、アミノ側鎖 R^{16} は、必要に応じて、 R^1 でブロックされるか、または R^5 で置換される。

【0090】

側鎖アミノ基またはカルボキシル基との、そ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。そ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。その親化合物の遊離酸または遊離塩基は、例えば、通常の加水分解手順により、本発明のエステルまたはアミノ酸またはポリペプチド結合体から容易に形成される。

10

【0091】

アミノ酸残基が1個または1個より多いキラル中心を含むとき、そのD、L、メソ、スレオまたはエリスロ（適当な場合）ラセミ体、スケールメート (scalemate) のいずれか、またはそれらの混合物が使用され得る。一般に、（アミドが、遊離酸または遊離アミンに対する化学中間体として使用される場合のように）中間体が非酵素的に加水分解される場合、D異性体が有用である。他方、L異性体は、非酵素的加水分解および酵素的加水分解の両方に感受性があり得、そして胃腸管内のアミノ酸またはジペプチジル輸送系で、より効率的に輸送されるため、より用途が広い。

20

【0092】

残基が R^x または R^y で表される適当なアミノ酸の例として、以下：

グリシン；

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

30

アミノ酸アミド（例えば、グルタミンおよびアスパラギン）；

ポリアミノ-または多塩基性-モノカルボン酸（例えば、アルギニン、リシン、 α -アミノアラニン、 α -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、ヒドロキシリシン、アロヒドロキシリシ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 、 γ -ジアミノコハク酸、 α 、 γ -ジアミノグルタル酸、 α 、 γ -ジアミノアジピン酸、 α 、 γ -ジアミノピメリン酸、 α 、 γ -ジアミノ- α -ヒドロキシピメリン酸、 α 、 γ -ジアミノスベリン酸、 α 、 γ -ジアミノアゼライン酸および α 、 γ -ジアミノセバシン酸；

40

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、 α -メチルプロリン、ピペコリン酸、5-ヒドロキシピペコリン酸およびアゼチジン-2-カルボン酸）；

モノ-アルキルまたはジ-アルキル（代表的には、分枝鎖の $C_1 \sim C_8$ またはノルマル $C_1 \sim C_8$ ）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- α -ヒドロキシ吉草酸、 α -アミノ- α -メチル- α -ヒドロキシ吉草酸、 α -アミノ- α -メチル- α -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

50

、 - アミノエチルイソプロピル酢酸、 - アミノ - n - プロピル酢酸、 - アミノジイソアミル酢酸 (aminodiiisomyacetic acid)、 - メチルアスパラギン酸、 - 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、 - メチルトリプトファンおよび - アミノ - - エチル - - フェニルプロピオン酸；

- フェニルセリニル；

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

- アミノ、 - 、 - 、 - または - ヒドロキシ酸（例えば、ホモセリン、 - ヒドロキシノルバリン、 - ヒドロキシノルバリンおよび - ヒドロキシノルロイシン残基）；カナビンおよびカナリン； - 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）；

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

他の硫黄含有アミノ酸残基（システイン；ホモシスチン、 - 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 - 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、 - アミノフェニル酢酸、 - アミノシクロヘキシル酢酸および - アミノ - - シクロヘキシルプロピオン酸）；フェニルアラニンアナログおよび誘導体（これは、アリール、低級アルキル、ヒドロキシ、グアニジノ、オキシアルキルエーテル、ニトロ、硫黄またはハロ - 置換フェニルを含む）（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 - 、チエニル - 、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アナログおよび誘導体（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む）；

- 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む）；ならびに - ヒドロキシおよび置換 - 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む）

が挙げられる。

【0093】

ポリペプチドは、アミノ酸のポリマーであり、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、隣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。ポリペプチドとしては、ジペプチド、低分子量ポリペプチド（約1500～5000 MW）およびタンパク質が挙げられる。タンパク質は、3個、5個、10個、50個、75個、100個またはそれより多い残基を必要に応じて含有し、そして適切には、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である。それらとしては、酵素（例えば、ヒドロゲンペルオキシダーゼ）ならびに、免疫原（例えば、KLH、または任意の種類の抗体またはタンパク質（それに対して、免疫応答を高めることが望まれる）が挙げられる。このポリペプチドの性質および正体は、広範囲に変化し得る。

【0094】

ポリペプチドアミデートは、そのポリペプチド（投与される動物において、免疫原性ではない場合）または本発明の化合物の残部上のエピトープのいずれかに対して、抗体を惹起する際に、免疫原として有用である。

【0095】

10

20

30

40

50

親となる非ペプチジル化合物へ結合可能な抗体が、例えば、親化合物の分析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。親化合物およびポリペプチドの結合体は、一般に、密接な同種の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。したがって、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なくてもよいが、最終生成物の結合体は、このような動物のうちの少なくとも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、酸性ヘテロ原子に隣接する第１の残基と第２の残基との間のペプチド結合に、ペプチド分解酵素切断部位を必要に応じて含む。そのような切断部位は、酵素認識構造（例えば、ペプチド分解酵素により認識される残基の特定の配列）と隣接する。

10

【 0 0 9 6 】

本発明のポリペプチド結合体を分解するためのペプチド分解酵素は、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末端配列に対し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れらの基質要件は、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 - アミノ基を通して、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。W₁ がホスホネートである実施形態において、このペプチドが適切なペプチド分解酵素によって切断されて、近接したアミノ酸残基のカルボキシルが残り、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。

20

【 0 0 9 7 】

適切なジペプチジル基（その１文字コードにより示される）は、

【 0 0 9 8 】

【化 2 3】

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

10

20

30

である。

【0099】

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場合、
 配列 - X^4 - pro - X^5 - (ここで、 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、管腔内カルボキ
 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 を生成し、これは、
 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想される。 X^5 のカルボキ
 シ基は、ベンジルを用いて必要に応じてエステル化される。

40

【0100】

ジペプチド種またはトリペプチド種は、公知の輸送特性、および/またはペプチダーゼ
 に対する感受性(それらは、腸粘膜細胞型または他の細胞型への輸送に影響を与え得る)
 に基づいて、選択され得る。 - 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)。したがって、輸送コ
 ンピテントペプチドは、アミデート化合物のバイオアベイラビリティーを増進するために

50

使用され得る。D配置の一つまたは一つより多い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、ペプチド輸送に適合し、そして本発明のアミデート化合物において使用され得る。D配置のアミノ酸は、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低減するために、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れら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に対しての良好ではない（poor）基質であり、疎水性アミノ酸（leu、tyr、phe、val、trp）のN末端側のアミノ酸残基を欠くジペプチドまたはトリペプチドは、エンドペプチダーゼに対しての良好ではない基質であり、そして遊離カルボキシル末端から2番目の位置でpro残基を欠くペプチドは、カルボキシペプチダーゼPに対しての良好ではない基質である。同様の考察はまた、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、比較的抵抗性を示すかまたは比較的感受性を示すかのいずれかであるペプチドの選択に適用され得る。そのようなわずかに切断される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にタンパク質への結合のために有用である。

10

【0101】

（発明の特定の実施形態）

ラジカル、置換基および範囲に対して記載される特定の値ならびに、本明細書中に記載される本発明の特定の実施形態は、例示するためにすぎない；それらは、他の規定される値も、規定される範囲内の他の値も排除するものではない。

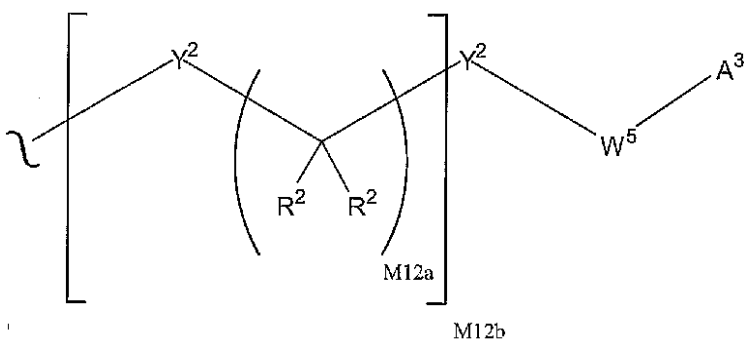
20

【0102】

本発明の一つの特定の実施形態において、 A^1 は式：

【0103】

【化24】



30

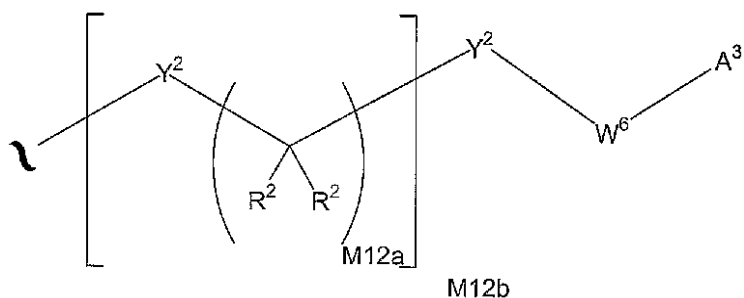
である。

【0104】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【0105】

【化25】



40

である。

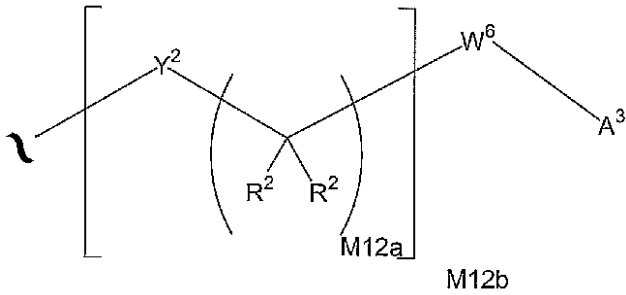
50

【 0 1 0 6 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【 0 1 0 7 】

【 化 2 6 】



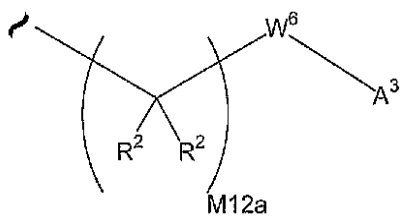
である。

【 0 1 0 8 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【 0 1 0 9 】

【 化 2 7 】



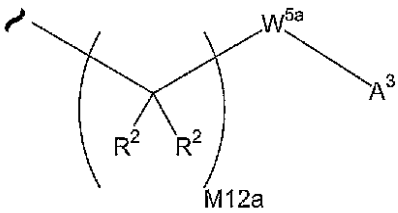
である。

【 0 1 1 0 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【 0 1 1 1 】

【 化 2 8 】



であり；そして、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、0 個～1 個の R^2 基で独立して置換される。 $M12a$ に対する特定の値は、1 である。

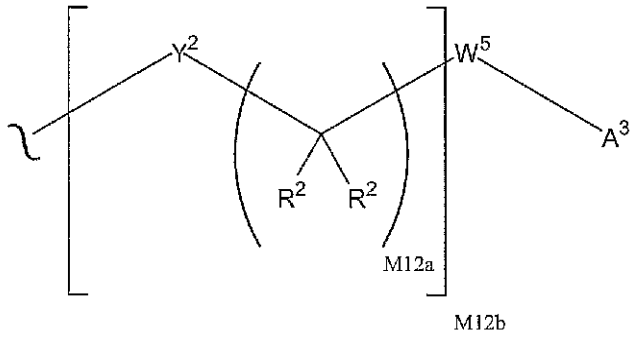
【 0 1 1 2 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【 0 1 1 3 】

40

【化 2 9】



10

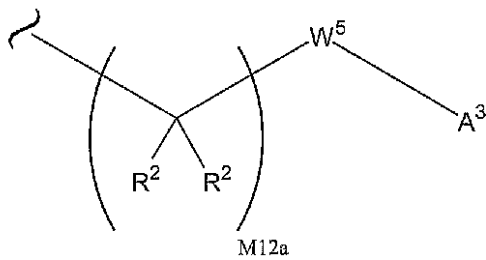
である。

【 0 1 1 4】

本発明の別の特定の実施形態において、A¹は式：

【 0 1 1 5】

【化 3 0】



20

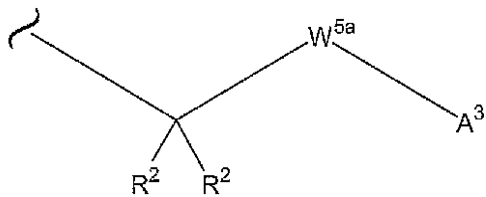
である。

【 0 1 1 6】

本発明の別の特定の実施形態において、A¹は式：

【 0 1 1 7】

【化 3 1】



30

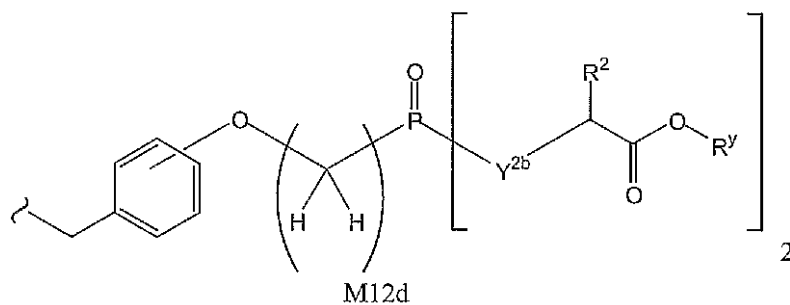
であり、ここで、W^{5 a}は、0個～1個のR²基で独立して置換される炭素環である。

【 0 1 1 8】

本発明の別の特定の実施形態において、A¹は式：

【 0 1 1 9】

【化 3 2】



40

であり、ここで、Y^{2 b}は、OまたはN(R²)であり；そしてM12dは、1、2、3

50

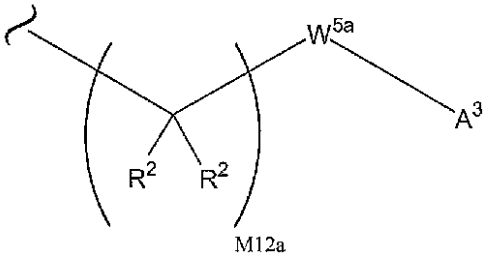
、4、5、6、7または8である。

【0120】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【0121】

【化33】



10

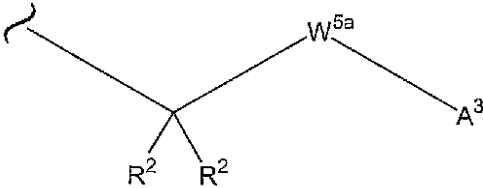
であり、ここで、 W^{5a} は、0個～1個の R^2 基で独立して置換される炭素環である。

【0122】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【0123】

【化34】



20

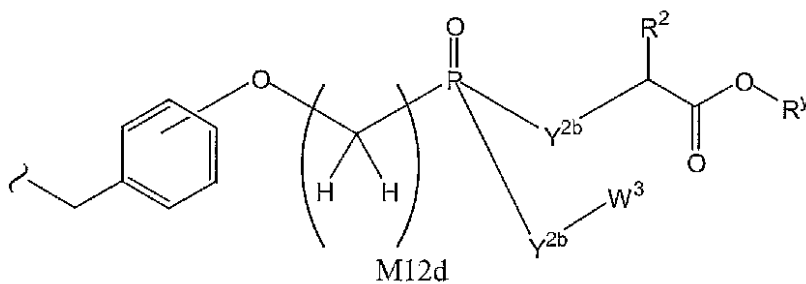
であり、ここで、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、0個～1個の R^2 基で独立して置換される。

【0124】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^1 は式：

【0125】

【化35】



30

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

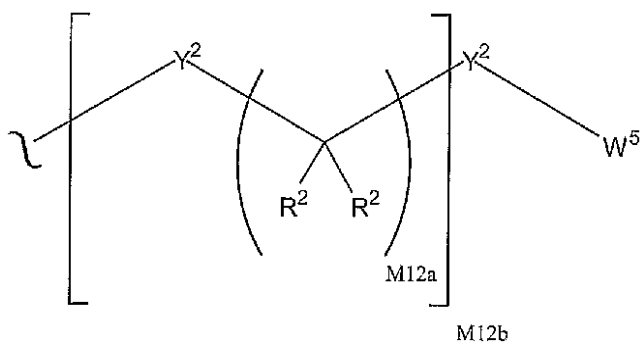
【0126】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^2 は式：

【0127】

40

【化 3 6】



10

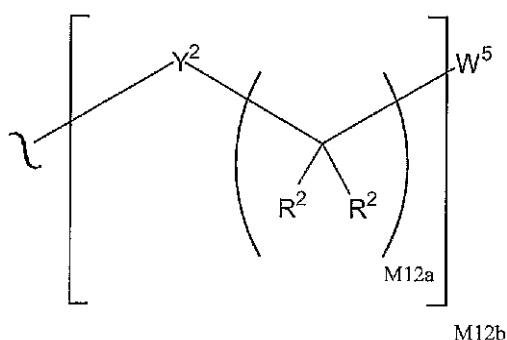
である。

【 0 1 2 8】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^2 は式：

【 0 1 2 9】

【化 3 7】



20

である。

【 0 1 3 0】

本発明の別の特定の実施形態において、 $M12b$ は 1 である。

【 0 1 3 1】

本発明の別の特定の実施形態において、 $M12b$ は 0 であり、 Y^2 は結合であり、そして W^{5a} は、炭素環または複素環であり、1 個、2 個もしくは 3 個の R^2 基で必要に応じて、そして独立して置換される。

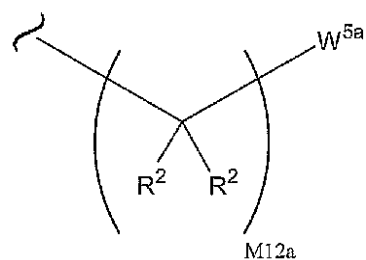
30

【 0 1 3 2】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^2 は式：

【 0 1 3 3】

【化 3 8】



40

であり、ここで、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、1 個、2 個もしくは 3 個の R^2 基で必要に応じて、そして独立して置換される。

【 0 1 3 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 $M12a$ は 1 である。

【 0 1 3 5】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^2 は、フェニル、置換フェニル、ベンジル、

50

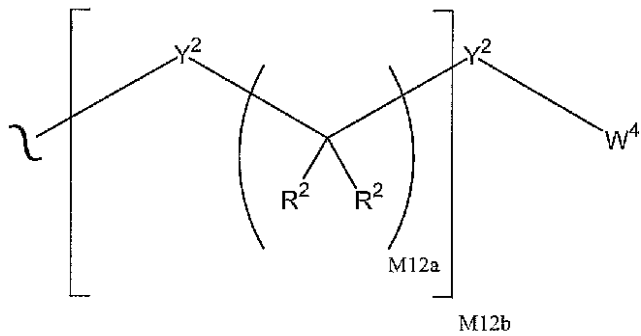
置換ベンジル、ピリジル、および置換ピリジルから選択される。

【 0 1 3 6 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^2 は式：

【 0 1 3 7 】

【 化 3 9 】



10

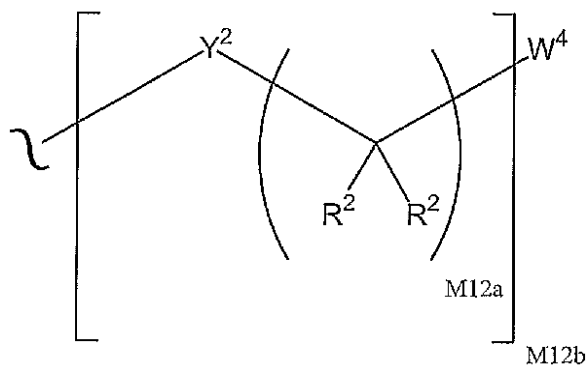
である。

【 0 1 3 8 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^2 は式：

【 0 1 3 9 】

【 化 4 0 】



20

である。

【 0 1 4 0 】

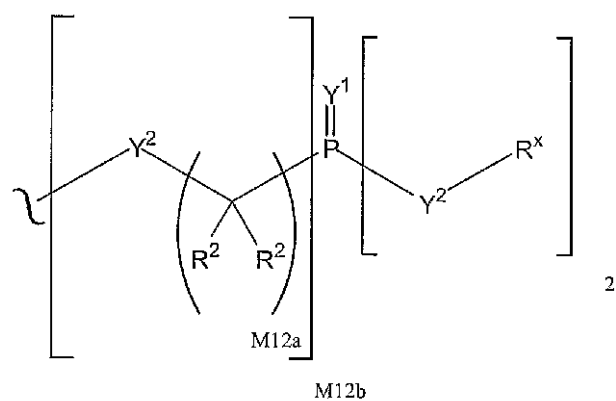
本発明の別の特定の実施形態において、 $M12b$ は 1 である。

【 0 1 4 1 】

本発明の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 4 2 】

【 化 4 1 】



40

である。

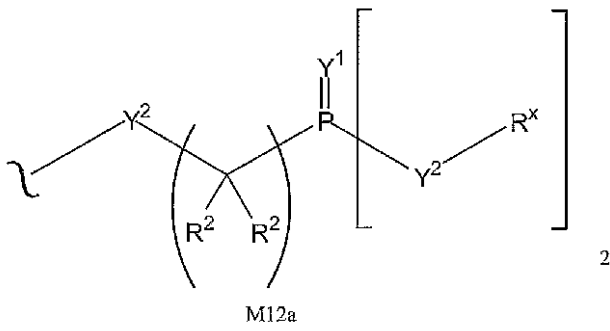
【 0 1 4 3 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

50

【 0 1 4 4 】

【 化 4 2 】



10

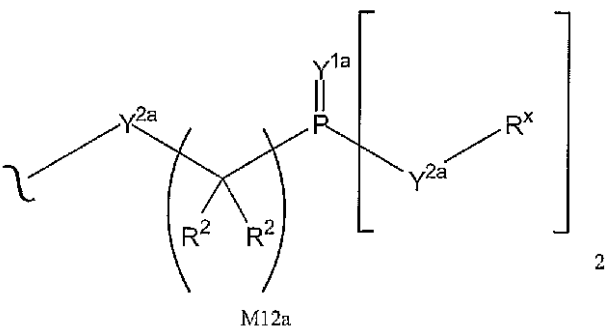
である。

【 0 1 4 5 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 4 6 】

【 化 4 3 】



20

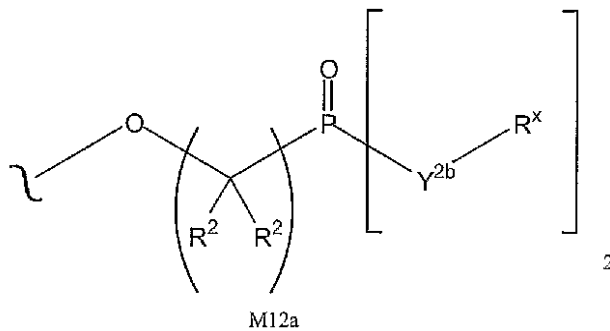
であり、ここで、 Y^{1a} は、OまたはSであり； Y^{2a} は、O、N(R^x)またはSである。

【 0 1 4 7 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 4 8 】

【 化 4 4 】



40

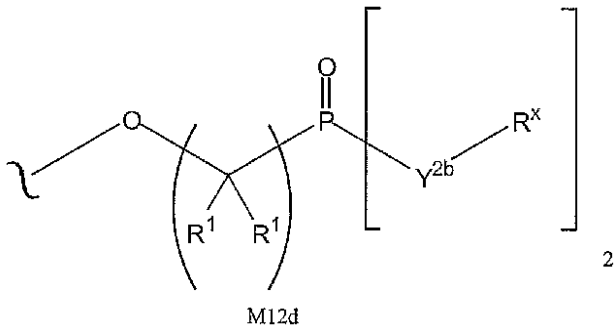
であり、ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^x)である。

【 0 1 4 9 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 5 0 】

【化 4 5】



10

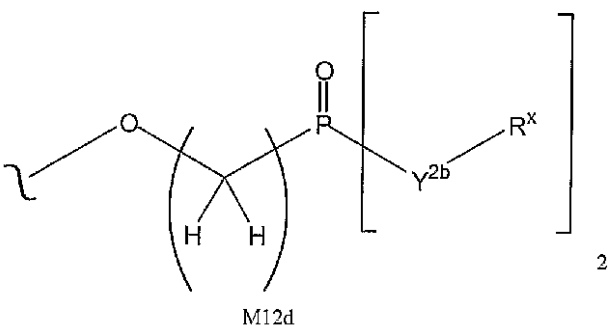
であり、ここで、 Y^{2b} は、Oまたは $N(R^x)$ であり；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0151】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0152】

【化 4 6】



20

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

【0153】

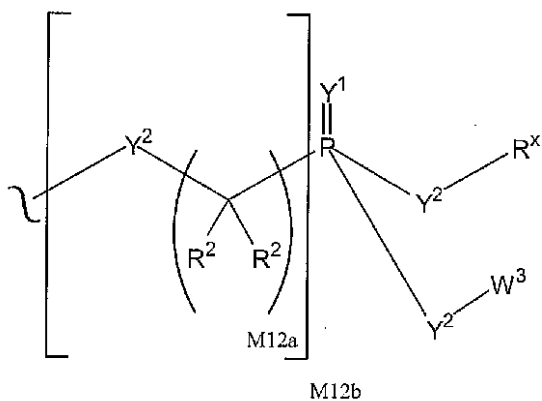
本発明の別の特定の実施形態において、M12dは1である。

【0154】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0155】

【化 4 7】



40

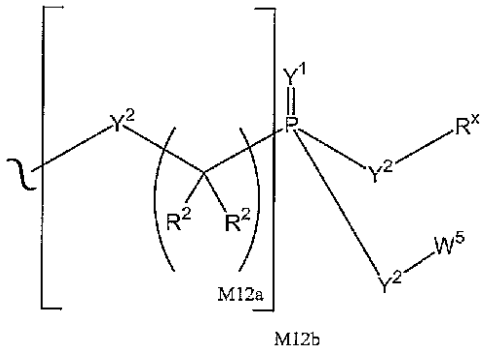
である。

【0156】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0157】

【化 4 8】



10

である。

【 0 1 5 8】

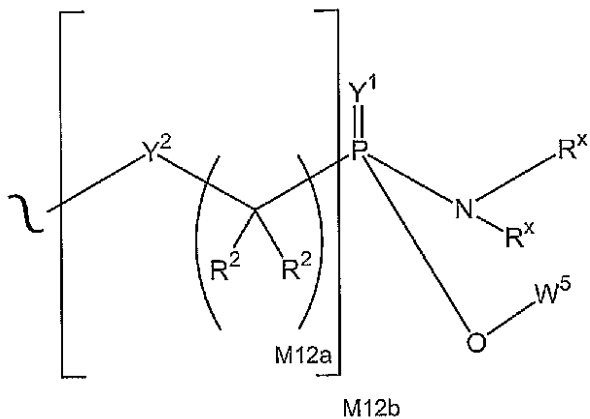
本発明の別の特定の実施形態において、 W^5 は炭素環である。

【 0 1 5 9】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 6 0】

【化 4 9】



20

30

である。

【 0 1 6 1】

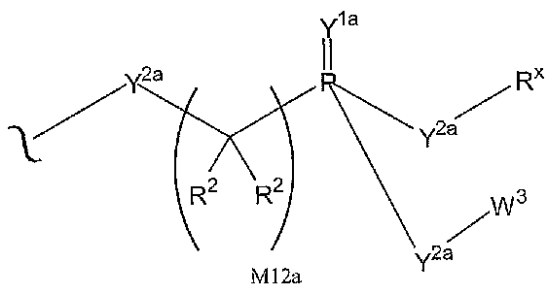
本発明の別の特定の実施形態において、 W^5 はフェニルである。

【 0 1 6 2】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 6 3】

【化 5 0】



40

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

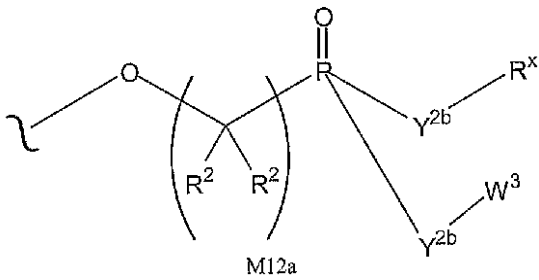
【 0 1 6 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 6 5】

50

【化 5 1】



であり、ここで、 Y^{2b} は、O または $N(R^x)$ である。

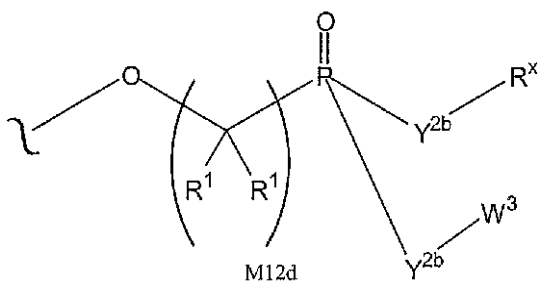
10

【0166】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0167】

【化 5 2】



20

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

【0168】

本発明の別の特定の実施形態において、 R^1 は H である。

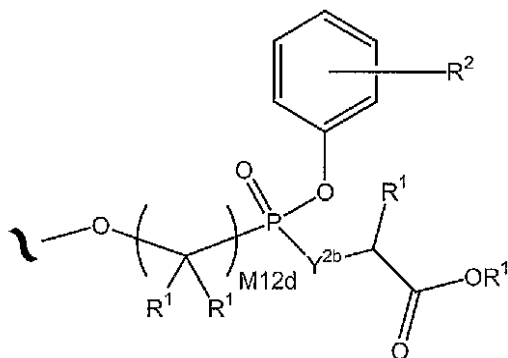
【0169】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0170】

【化 5 3】

30



40

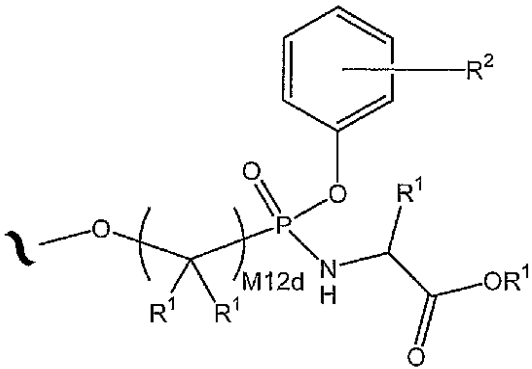
であり、ここで、フェニル炭素環は、0 個、1 個、2 個、または 3 個の R^2 基で置換される。

【0171】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0172】

【化 5 4】



10

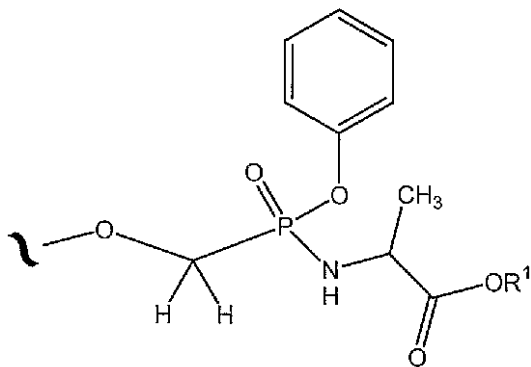
である。

【 0 1 7 3】

本発明の別の特定の実施形態において、A³は式：

【 0 1 7 4】

【化 5 5】



20

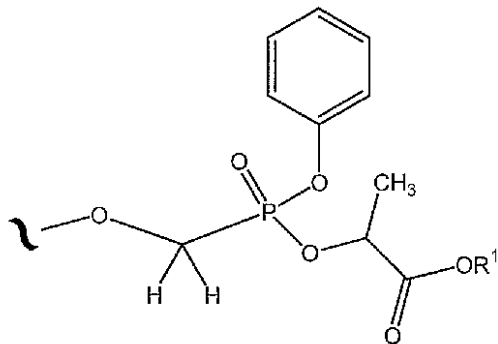
である。

【 0 1 7 5】

本発明の別の特定の実施形態において、A³は式：

【 0 1 7 6】

【化 5 6】



40

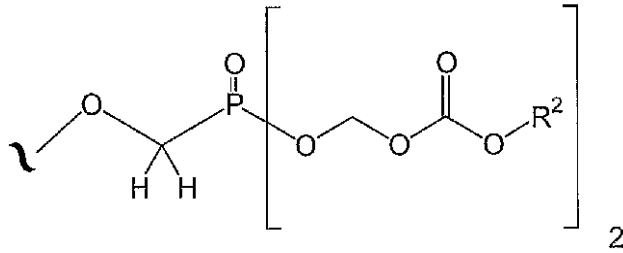
である。

【 0 1 7 7】

本発明の別の特定の実施形態において、A³は式：

【 0 1 7 8】

【化 5 7】



である。

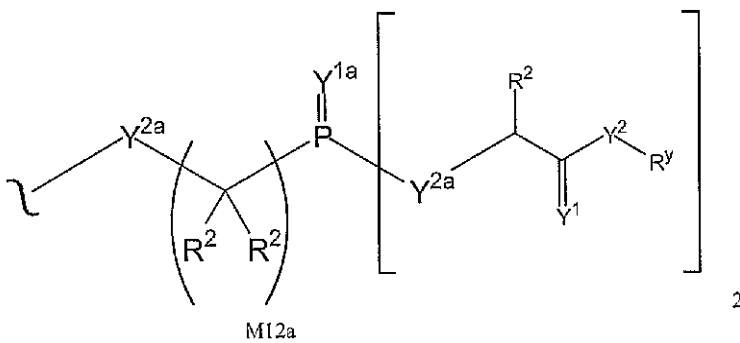
10

【 0 1 7 9】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 8 0】

【化 5 8】



20

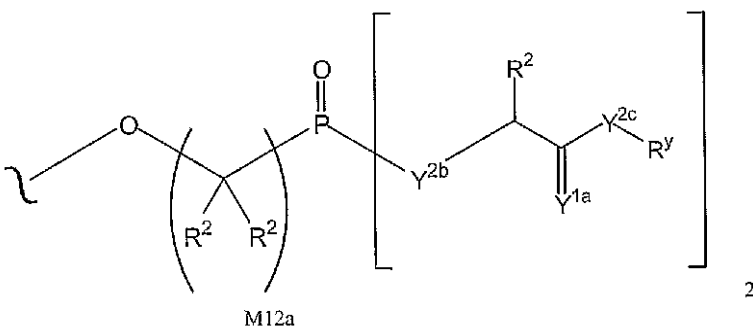
であり、ここで、 Y^{1a} は、OまたはSであり；そして Y^{2a} は、O、N(R^2)またはSである。

【 0 1 8 1】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 8 2】

【化 5 9】



30

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

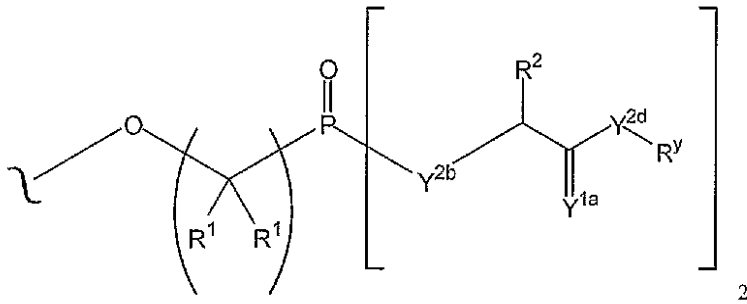
40

【 0 1 8 3】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 8 4】

【化 6 0】



10

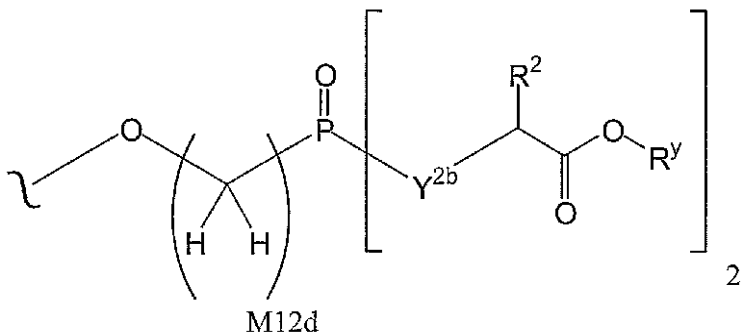
であり、ここで、 Y^{1a} は、OまたはSであり； Y^{2b} は、OまたはN(R^2)であり；そして、M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0185】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0186】

【化 6 1】



20

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

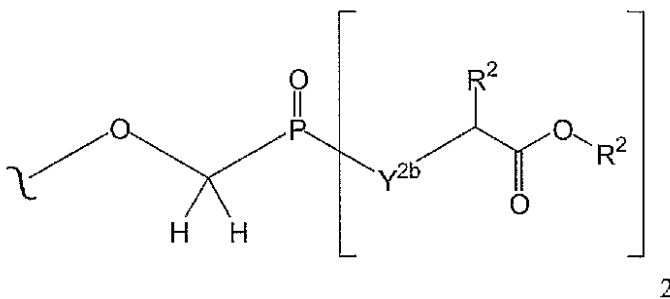
【0187】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

30

【0188】

【化 6 2】



40

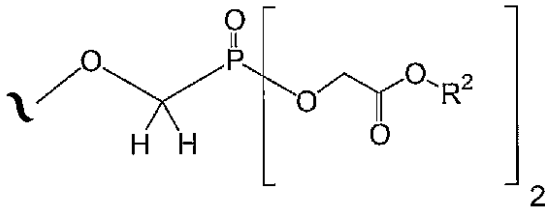
であり、ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である。

【0189】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0190】

【化 6 3】



である。

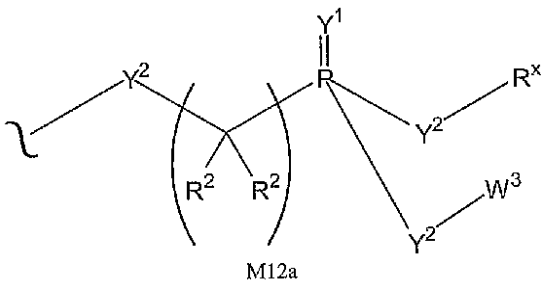
【 0 1 9 1】

10

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 9 2】

【化 6 4】



20

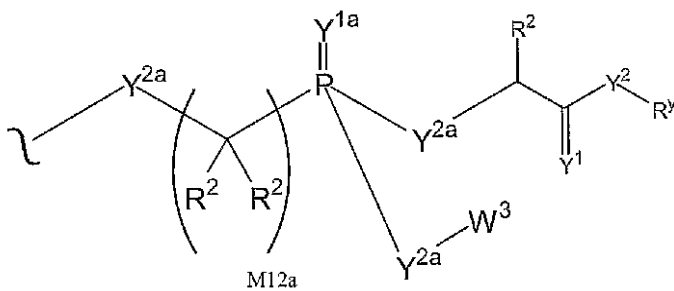
である。

【 0 1 9 3】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 9 4】

【化 6 5】



30

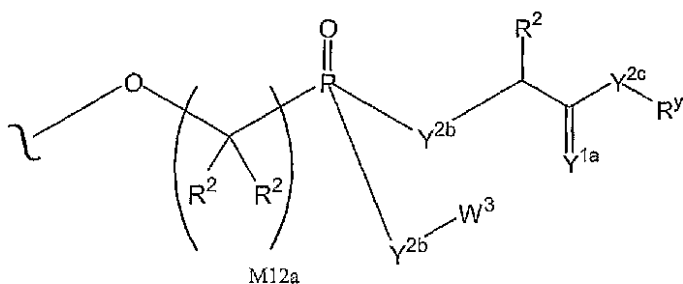
であり、ここで、 Y^{1a} は、OまたはSであり；そして Y^{2a} は、O、 $N(R^2)$ またはSである。

【 0 1 9 5】

発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 9 6】

【化 6 6】



40

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

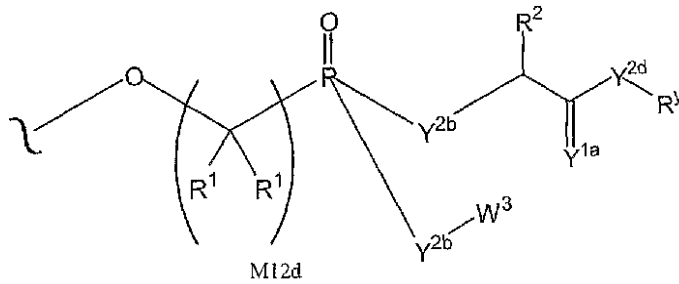
50

【 0 1 9 7 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 1 9 8 】

【 化 6 7 】



10

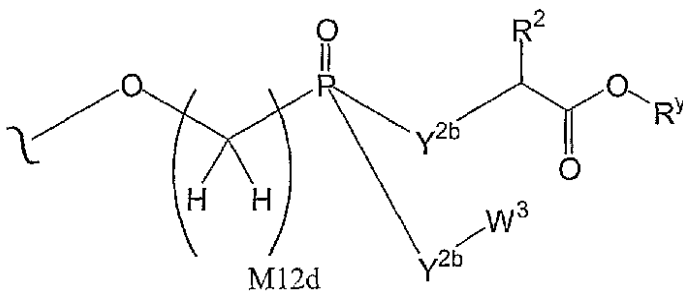
であり、ここで、 Y^{1a} は、OまたはSであり； Y^{2b} は、OまたはN(R^2)であり； Y^{2d} は、OまたはN(R^y)であり；そして、M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【 0 1 9 9 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 2 0 0 】

【 化 6 8 】



20

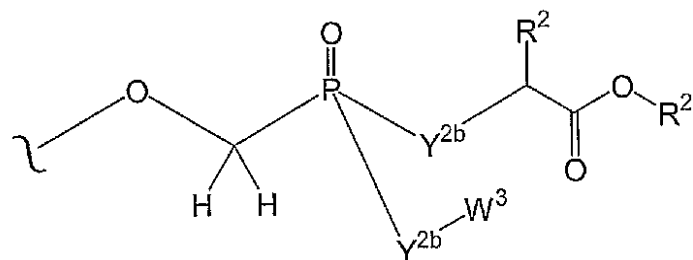
であり、ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)であり；そして、M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【 0 2 0 1 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 2 0 2 】

【 化 6 9 】



40

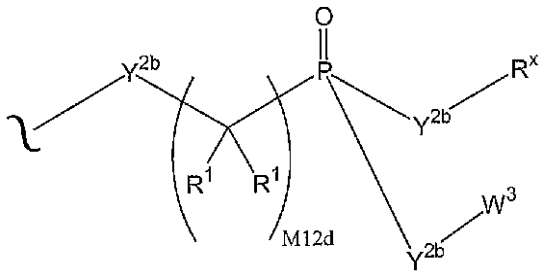
であり、ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である。

【 0 2 0 3 】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【 0 2 0 4 】

【化 7 0】



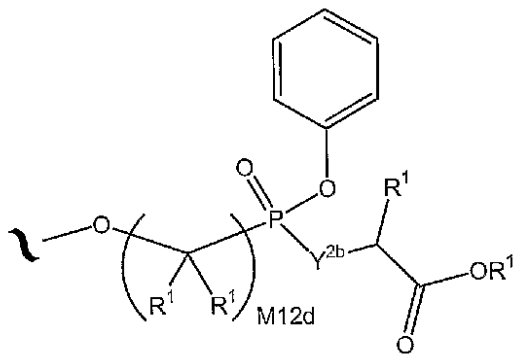
であり、ここで、 Y^{2b} は、O または $N(R^x)$ であり；そして、 $M12d$ は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。 10

【0205】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0206】

【化 7 1】



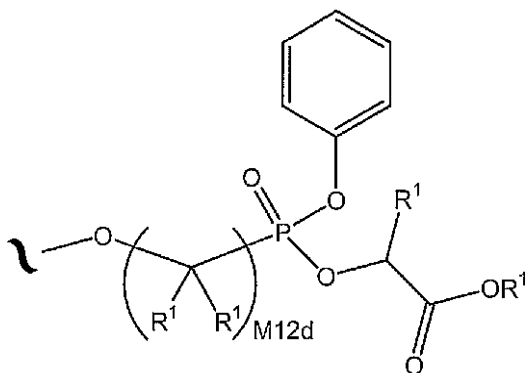
であり、ここで、フェニル炭素環は、0 個、1 個、2 個、または 3 個の R^2 基で置換される。 20

【0207】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0208】

【化 7 2】



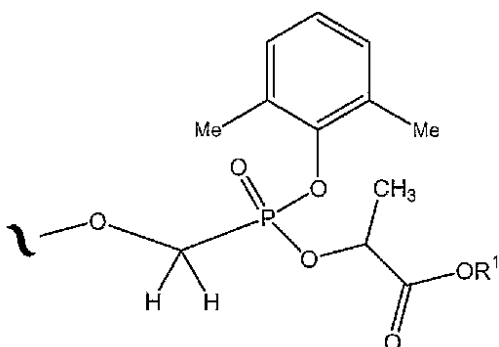
であり、ここで、フェニル炭素環は、0 個、1 個、2 個、または 3 個の R^2 基で置換される。 40

【0209】

本発明の別の特定の実施形態において、 A^3 は式：

【0210】

【化 7 3】



10

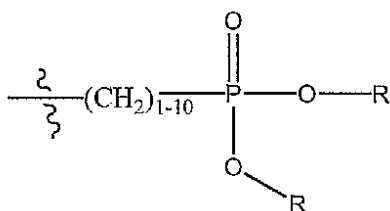
である。

【0 2 1 1】

本発明の特定の実施形態において、 A^0 は式：

【0 2 1 2】

【化 7 4】



20

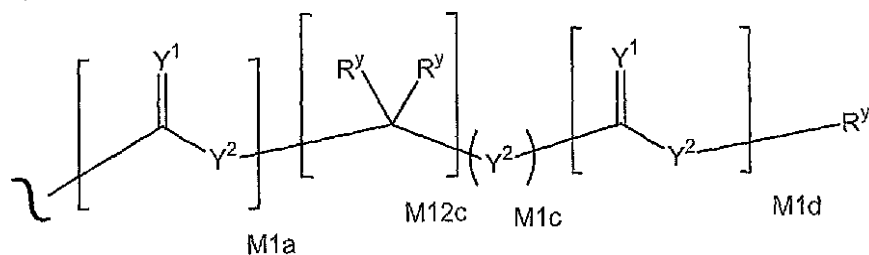
であり、各 R は、独立して ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。

【0 2 1 3】

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

【0 2 1 4】

【化 7 5】



30

であり、ここで：

R^y は、独立して H、 W^3 、 R^2 、または保護基であり；

R^1 は、独立して H または 1 個 ~ 18 個の炭素原子のアルキルであり；

R^2 は、独立して H、 R^1 、 R^3 、または R^4 であり、ここで各 R^4 は、0 個 ~ 3 個の R^3 基で独立して置換されるか、あるいは炭素原子、2 個の R^2 基と一緒に、3 個 ~ 8 個の環を形成し、そしてその環は、0 個 ~ 3 個の R^3 基で置換され得；

40

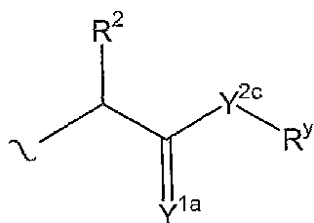
ここで、 R^3 は、本明細書中に定義される通りである。

【0 2 1 5】

本発明の特定の実施形態において、 R^x は式：

【0 2 1 6】

【化 7 6】



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

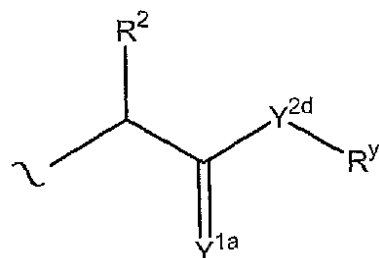
【0 2 1 7】

10

本発明の特定の実施形態において、 R^x は式：

【0 2 1 8】

【化 7 7】



20

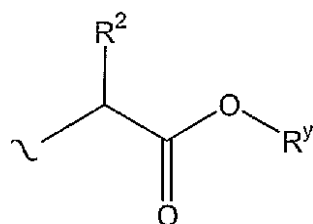
であり、ここで、 Y^{1a} は、O または S であり；そして Y^{2d} は、O または N (R^y) である。

【0 2 1 9】

本発明の特定の実施形態において、 R^x は式：

【0 2 2 0】

【化 7 8】



30

である。

【0 2 2 1】

本発明の特定の実施形態において、 R^y は、水素または 1 個 ~ 10 個の炭素原子のアルキルである。

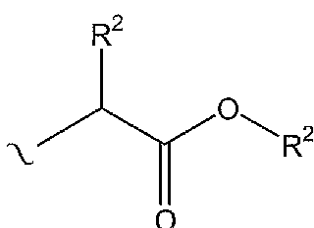
【0 2 2 2】

本発明の特定の実施形態において、 R^x は式：

【0 2 2 3】

40

【化 7 9】



である。

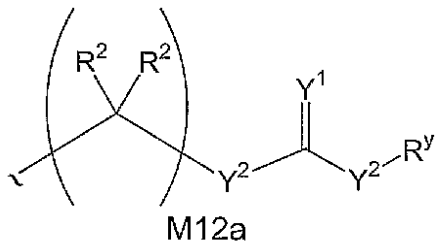
【0 2 2 4】

50

本発明の特定の実施形態において、 R^x は式：

【0225】

【化80】



10

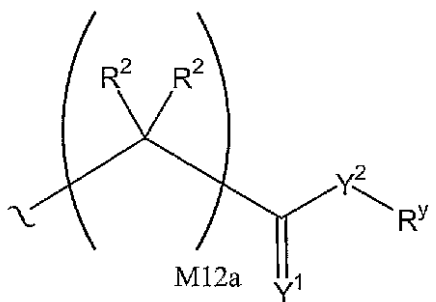
である。

【0226】

本発明の特定の実施形態において、 R^x は式：

【0227】

【化81】



20

である。

【0228】

本発明の特定の実施形態において、 Y^1 は、OまたはSである。

【0229】

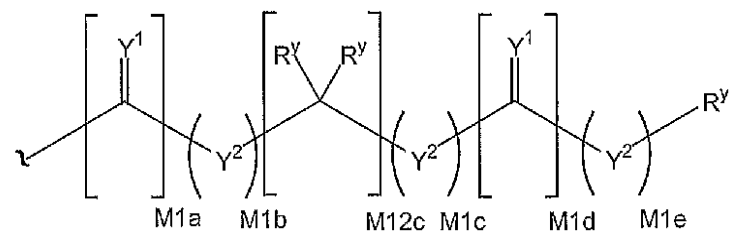
本発明の特定の実施形態において、 Y^2 は、O、N(R^y)またはSである。

【0230】

本発明の特定の実施形態において、 R^x は式：

【0231】

【化82】



30

であり、ここで：

40

$m1a$ 、 $m1b$ 、 $m1c$ 、 $m1d$ 、 $m1e$ は、独立して0または1であり；

$m12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり；

R^y はH、 W^3 、 R^2 、または保護基であり；

ここで、 W^3 、 R^2 、 Y^1 、および Y^2 は、本明細書中に定義される通りであり；

但し：

$m1a$ 、 $m12c$ 、および $m1d$ が0である場合、 $m1b$ 、 $m1c$ 、および $m1e$ は0であり；

$m1a$ および $m12c$ が0であり、そして $m1d$ が0でない場合、 $m1b$ および $m1c$ は0であり；

50

m_{1a} および m_{1d} が 0 であり、そして m_{12c} が 0 でない場合、 m_{1b} および m_{1c} および m_{1e} のうち少なくとも一つは 0 であり；

m_{1a} が 0 であり、 m_{12c} および m_{1d} が 0 でない場合、 m_{1b} は 0 であり；

m_{12c} および m_{1d} が 0 であり、そして m_{1a} が 0 でない場合、 m_{1b} 、 m_{1c} 、および m_{1e} のうち少なくとも一つは 0 であり

m_{12c} が 0 であり、 m_{1a} および m_{1d} が 0 でない場合、 m_{1b} および m_{1c} のうち少なくとも一つは 0 であり；そして

m_{1d} が 0 であり、そして m_{1a} および m_{12c} が 0 でない場合、 m_{1c} および m_{1e} のうち少なくとも一つは 0 である。

【0232】

本発明の化合物において、 W^3 炭素環、 W^3 複素環は、0 個～3 個の R^2 基で独立して置換され得る。 W^5 は、単環式もしくは二環式の炭素環または複素環を含む飽和であるか、不飽和であるか、または芳香族の環であり得る。 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。 W^5 環は、3 個の環原子を有する場合、飽和され、4 個の環原子を有する場合、飽和または一不飽和され、5 個の環原子を有する場合、一不飽和または二不飽和され、そして 6 個の環原子を有する場合、飽和されるか、一不飽和もしくは二不飽和されるか、または芳香族である。

【0233】

W^5 複素環は、3 個～7 個の環原子（2 個～6 個の炭素原子、ならびに N、O、P、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子）を有する単環式、または 7 個～10 個の環原子（4 個～9 個の炭素原子、ならびに N、O、P、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子）を有する単環式であり得る。 W^5 単環式複素環は、3 個～6 個の環原子（2 個～5 個の炭素原子、ならびに N、O、および S から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子）；あるいは 5 個～6 個の環原子（3 個～5 個の炭素原子、ならびに N および S から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子）を有し得る。 W^5 二環式複素環は、ビシクロ[4, 5]系、[5, 5]系、[5, 6]系、または [6, 6]系として配置される 7 個～10 個の環原子（6 個～9 個の炭素原子、ならびに N、O、および S から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子）；ビシクロ[5, 6]系、または [6, 6]系として配置される 9 個～10 個の環原子（8 個～9 個の炭素原子、ならびに N および S から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子）を有する。 W^5 複素環は、安定な共有結合により、炭素、窒素、硫黄、または他の原子を通して Y^2 に結合され得る。

【0234】

W^5 複素環としては、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、イソオキサゾリル、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 はまた、

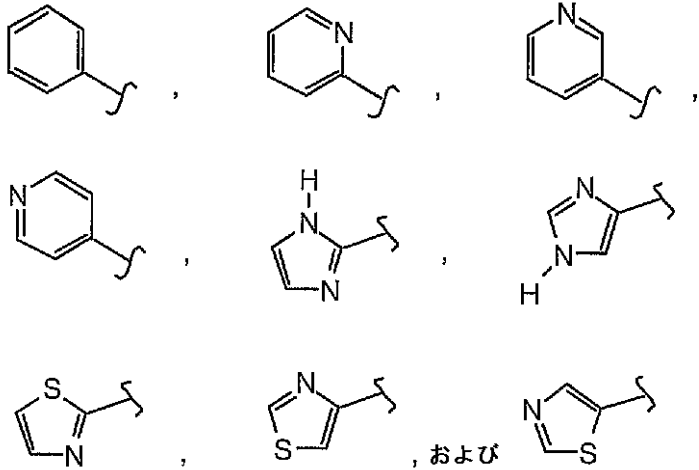
【0235】

10

20

30

【化 8 3】



10

のような例を含むが、それらに限定されない。

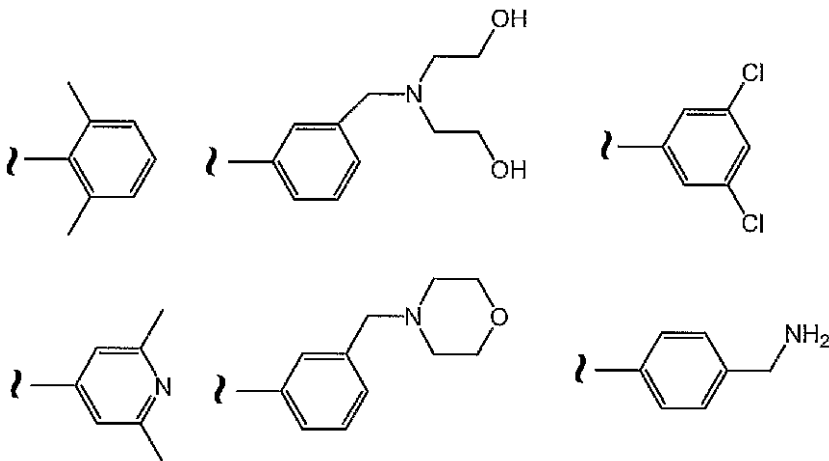
【0 2 3 6】

W⁵ 炭素環および複素環は、上に定義されるように 0 個～3 個の R² 基で独立して置換され得る。例えば、置換された W⁵ 炭素環としては：

【0 2 3 7】

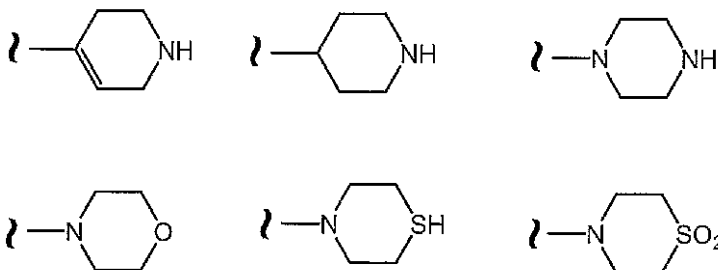
【化 8 4】

20



30

;



40

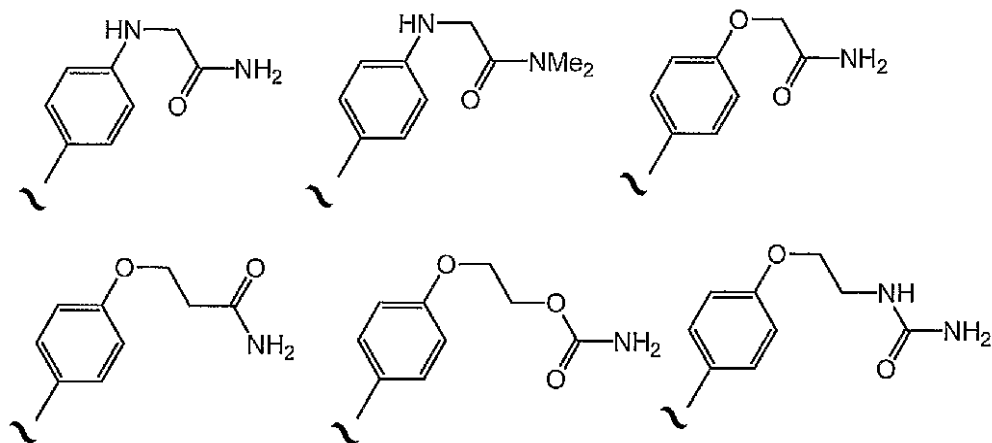
が挙げられる。

【0 2 3 8】

置換されたフェニル炭素環の例としては：

【0 2 3 9】

【化 8 5】



10

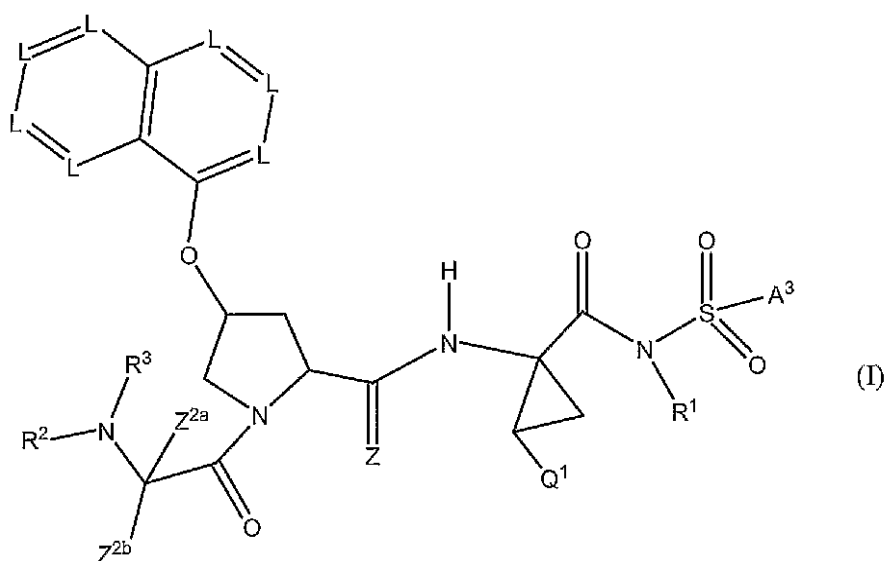
が挙げられる。

【 0 2 4 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、式 I

【 0 2 4 1】

【化 8 6】



20

30

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、(C 2 - 10) アルキル、(C 3 - 7) シクロアルキル、または (C 1 - 4) アルキル - (C 3 - 7) シクロアルキルであり、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、(C 1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび O - (C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接

40

50

連結されない一個または二個の -CH₂- 基は -O- で置換され得、この O 原子が、少なくとも二個の C 原子を介して R² が結合している N 原子に連結されるか、あるいは、

R² は、フェニル、(C 1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 - C 3) アルキル - ヘテロアリールであり、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、および S から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C 1 - 4) アルキル、O - (C 1 - 4) アルキル、S - (C 1 - 4) アルキル、-NH₂、-NH(C 1 - 4) アルキル、および -N(C 1 - 4) アルキル)₂、-CONH₂ および -CONH(C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得；

R³ は、H、または (C 1 - 6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A³ でそれぞれ必要に応じて置換された C または N から独立して選択され、但し、連続する N は 3 個以下であり；

Z は、A³ で必要に応じて置換された O、S、C、または N であり；

Z^{2a} は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくは N から選択されるヘテロ原子で置換され得るか、あるいは Z^{2a} は、R¹、R²、Q¹ もしくは任意の A³ とともに炭素環または複素環を必要に応じて形成し；

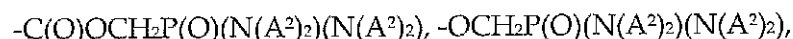
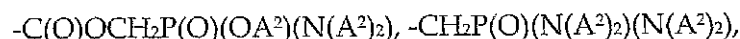
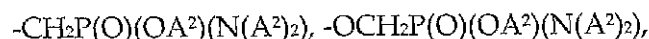
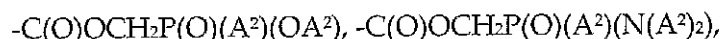
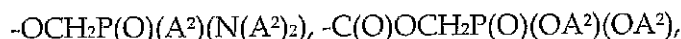
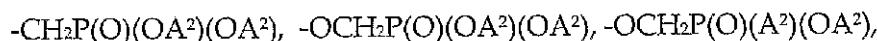
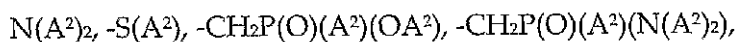
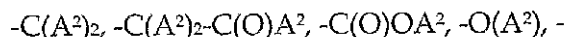
Z^{2b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q¹ は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または (C 2 - 8) アルキニルであり；

A³ は、H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、-(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0242】

【数11】



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

一方、それぞれは、必要に応じて R¹ で置換された、-R¹、-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-P(O)(A²)(OA²)、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、または -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスル

10

20

30

40

50

ホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

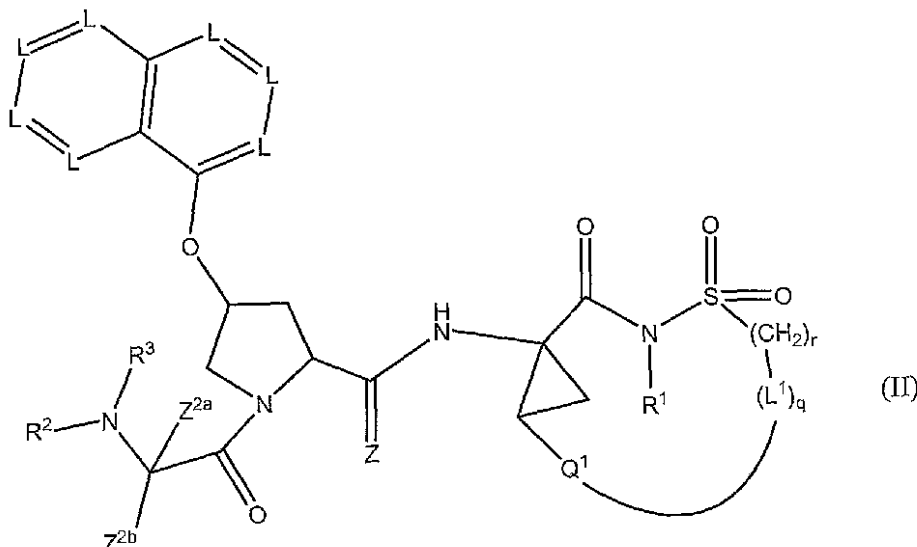
m は、0 ~ 6 である。

【0243】

別の特定の実施形態において、本発明は、式 I I

【0244】

【化87】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、 $(C2-10)$ アルキル、 $(C3-7)$ シクロアルキル、または $(C1-4)$ アルキル- $(C3-7)$ シクロアルキルであり、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、 $(C1-3)$ アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O-(C1-4)$ アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の $-CH_2-$ 基は $-O-$ で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介して R^2 が結合しているN原子に連結されるか、あるいは、

R^2 は、フェニル、(C 1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 - C 3) アルキル - ヘテロアリールであり、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、および S から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C 1 - 4) アルキル、O - (C 1 - 4) アルキル、S - (C 1 - 4) アルキル、-NH₂、-NH(C 1 - 4) アルキル、および -N(C 1 - 4) アルキル)₂、-CONH₂ および -CONH(C 1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得；

R^3 は、H、または (C 1 - 6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A^3 でそれぞれ必要に応じて置換された C もしくは N から独立して選択され、但し、連続する N は 3 個以下であり；

L^1 は、一つまたは一つより多い A^3 でそれぞれ必要に応じて置換された C、O、S、もしくは N から独立して選択され、但し、連続する N は 3 個以下であり；

Z は、 A^3 で必要に応じて置換された O、S、C、または N であり；

Z^{2a} は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくは N から選択されるヘテロ原子で置換され得るか、あるいは Z^{2a} は、 R^1 、 R^2 、 Q^1 もしくは任意の A^3 とともに炭素環または複素環を必要に応じて形成し；

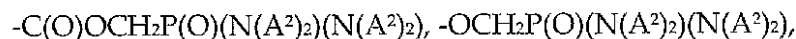
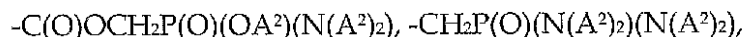
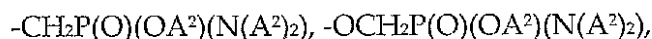
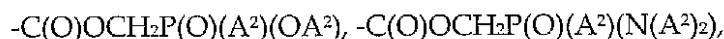
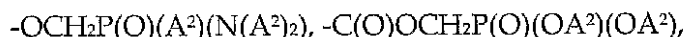
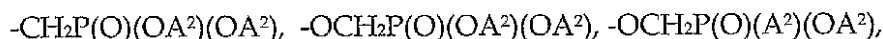
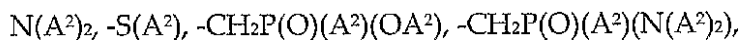
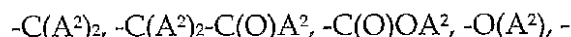
Z^{2b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q^1 は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または (C 2 - 8) アルキニルであり；

A^3 は、H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、-(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0245】

【数12】



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

一方、それぞれは、必要に応じて R^1 で置換された、- R^1 、-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-P(O)(A²)(OA²)、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、または -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスル

10

20

30

40

50

ホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；

m は、0 ~ 6 であり；

r は、1 ~ 2 であり；そして

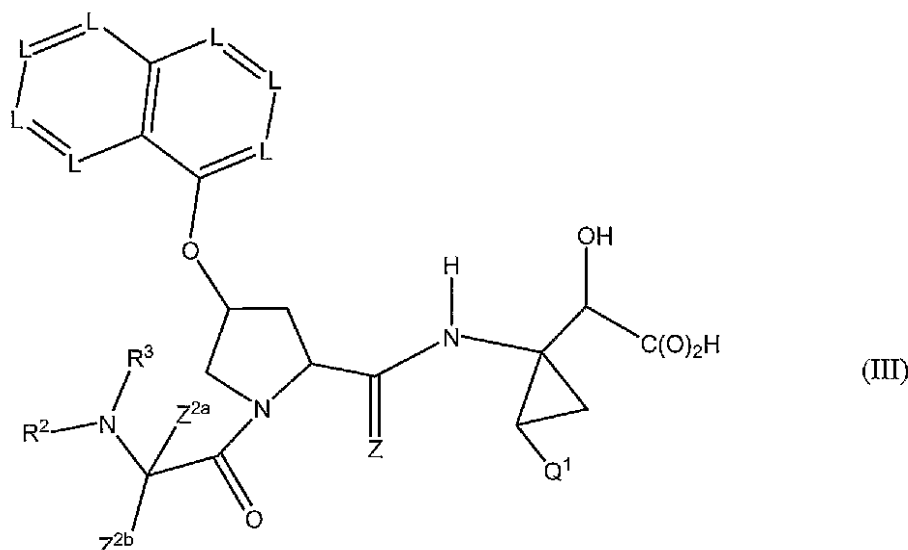
q は、1 ~ 10 である。

【0246】

別の特定の実施形態において、本発明は、式 I I I

【0247】

【化88】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、

ここで、

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、 $(C2-10)$ アルキル、 $(C3-7)$ シクロアルキル、または $(C1-4)$ アルキル- $(C3-7)$ シクロアルキルであり、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、 $(C1-3)$ アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O-(C1-4)$ アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の -CH₂- 基は -O- で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介してR²が結合しているN原子に連結されるか、あるいは、

R²は、フェニル、(C1-3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C1-C3)アルキル-ヘテロアリールであり、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個~3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1-4)アルキル、O-(C1-4)アルキル、S-(C1-4)アルキル、-NH₂、-NH(C1-4)アルキル、および-N(C1-4)アルキル₂、-CONH₂および-CONH(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得；

R³は、H、または(C1-6)アルキルであり；

Lは、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたCもしくはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Zは、A³で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

Z^{2a}は、H、(C1-10)アルキル、(C2-10)アルケニル、(C2-10)アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、あるいはZ^{2a}は、R¹、R²、Q¹もしくは任意のA³とともに炭素環または複素環を必要に応じて形成し；

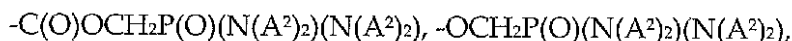
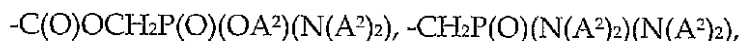
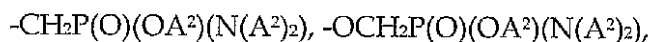
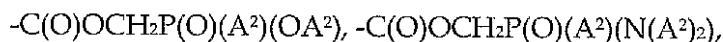
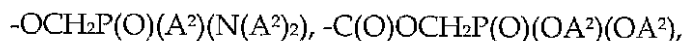
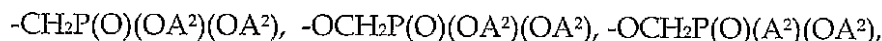
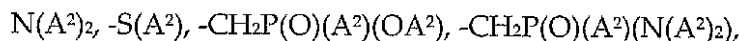
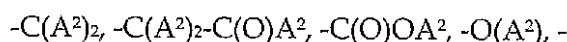
Z^{2b}は、H、(C1-6)アルキル、(C2-8)アルケニル、(C2-8)アルキニルであり；

Q¹は、(C1)アルキル、(C2-8)アルケニル、または(C2-8)アルキニルであり；

A³は、H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、-(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0248】

【数13】



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

一方、それぞれは、必要に応じてR¹で置換された、-R¹、-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-P(O)(A²)(OA²)、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、または-P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラル

10

20

30

40

50

キル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

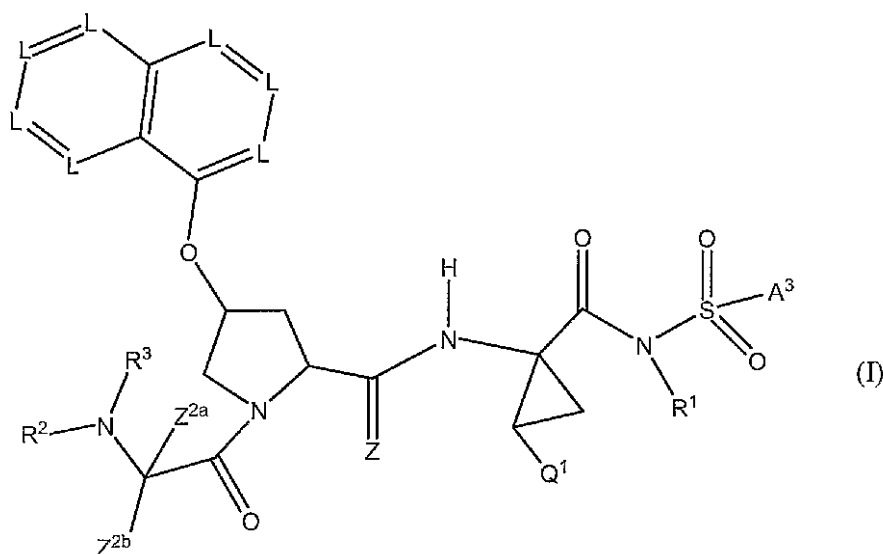
m は、0 ~ 6 である。

【0249】

別の特定の実施形態において、本発明は、式 I

【0250】

【化89】



の化合物（そのエナンチオマーを含む）、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物を提供し、

ここで、

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、

c) $-C(Y^1)(A^3)$

d) (C2 - 10) アルキル、(C3 - 7) シクロアルキル、または (C1 - 4) アルキル - (C3 - 7) シクロアルキル、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、(C1 - 3) アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O-(C1 - 4)$ アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得る

か、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の -CH₂- 基は -O- で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介して R² が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

c) フェニル、(C1 - 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C1 - C3) アルキル - ヘテロアリール、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1 - 4) アルキル、O - (C1 - 4) アルキル、S - (C1 - 4) アルキル、-NH₂、-NH(C1 - 4) アルキル、および -N(C1 - 4) アルキル)₂、-CONH₂ および -CONH(C1 - 4) アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；

から選択され、

R³ は、PRT、H、または (C1 - 6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A³ でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Z は、A³ で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

Z^{2a} は、H、(C1 - 10) アルキル、(C2 - 10) アルケニル、(C2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、Q¹ もしくは任意の A³ とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

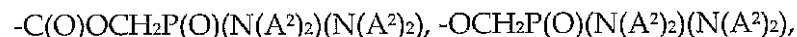
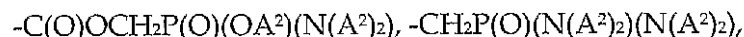
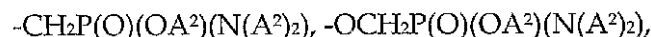
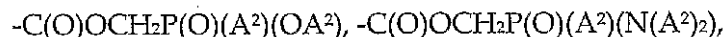
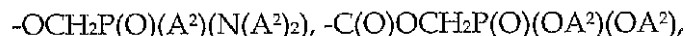
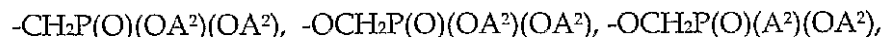
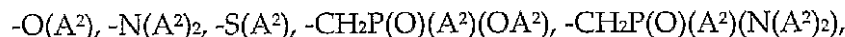
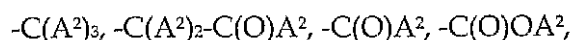
Z^{2b} は、H、(C1 - 6) アルキル、(C2 - 8) アルケニル、(C2 - 8) アルキニルであり；

Q¹ は、(C1) アルキル、(C2 - 8) アルケニル、または (C2 - 8) アルキニルであり；

A³ は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0251】

【数14】



-(CH₂)_m- 複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A³ は、必要に応じて -R¹ で置換された、1個～4個の -R¹、-P(O)

(OA^2)(OA^2)、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスルホンアミド、アリーロキシアルキルスルホンアミド、アリーロキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキロキシスルホンアミド、アルキロキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

10

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 、または $N(N(R_2))_2$ であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリーロキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

m は、0 ~ 6 である。

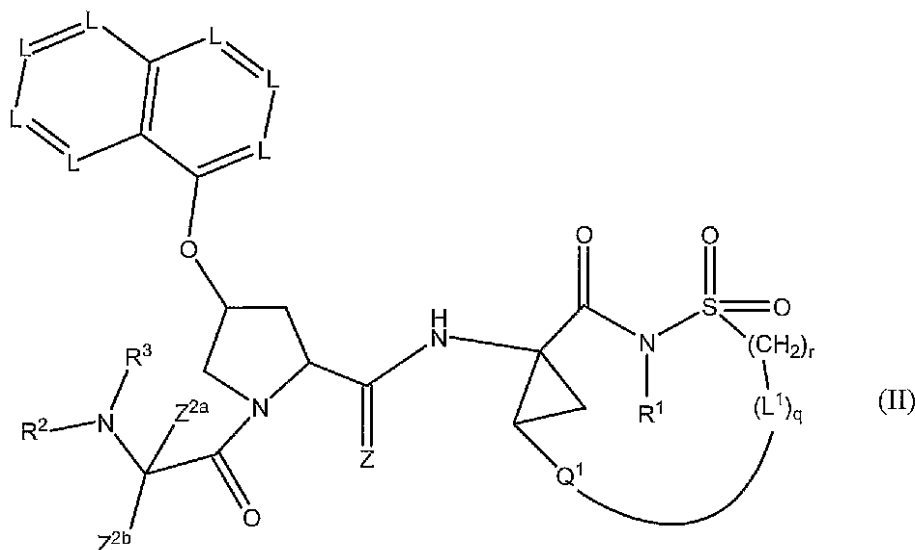
20

【0252】

別の特の実施形態において、本発明は、式 I I

【0253】

【化90】



30

の化合物（そのエナンチオマーを含む）、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、

40

ここで、

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、

e) $-C(Y^1)(A^3)$

f) (C2 - 10)アルキル、(C3 - 7)シクロアルキル、または (C1 - 4)アルキル - (C3 - 7)シクロアルキル、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、(C1 - 3

50

）アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の-CH₂-基は-O-で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介してR²が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

c) フェニル、(C1-3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C1-C3)アルキル-ヘテロアリール、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個~3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1-4)アルキル、O-(C1-4)アルキル、S-(C1-4)アルキル、-NH₂、-NH(C1-4)アルキル、および-N(C1-4)アルキル)₂、-CONH₂および-CONH-(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；

から選択され、

R³は、PRT、H、または(C1-6)アルキルであり；

Lは、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

L¹は、一つまたは一つより多いA³でそれぞれ必要に応じて置換されたC、O、S、もしくはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Zは、A³で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

Z^{2a}は、H、(C1-10)アルキル、(C2-10)アルケニル、(C2-10)アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、またはZ^{2a}は、Q¹もしくは任意のA³とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b}は、H、(C1-6)アルキル、(C2-8)アルケニル、(C2-8)アルキニルであり；

Q¹は、(C1)アルキル、(C2-8)アルケニル、または(C2-8)アルキニルであり；

A³は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0254】

10

20

30

【数 1 5】

$-C(A^2)_3$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$,
 $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$,
 $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$,
 $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$,
 $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$,

10

$-(CH_2)_m$ - 複素環、 $-(CH_2)_m C(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O$
 $-C(O)-O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ - アルキル
 $-(CH_2)_m O-C(O)-O$ - アルキル、 $-(CH_2)_m O-C(O)-O$ - シク
 ロアルキル、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ - アルキル、またはアルコキシアリールス
 ルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A^3 は、必要に応じて $-R^1$ で置換された、1 個 ~ 4 個の $-R^1$ 、 $-P(O)$
 $(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複
 素環、アラキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリー
 ルオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリ
 ールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキ
 ルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$
 $-O(CH_2)_m O C(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)$
 $-(CH_2)_m$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ - アル
 キル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるい
 は、

20

30

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 、または $N(N(R_2))_2$ であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア
 ミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル
 、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミド
 から独立して選択され；

m は、0 ~ 6 であり；

r は、1 ~ 2 であり；そして

q は、1 ~ 10 である。

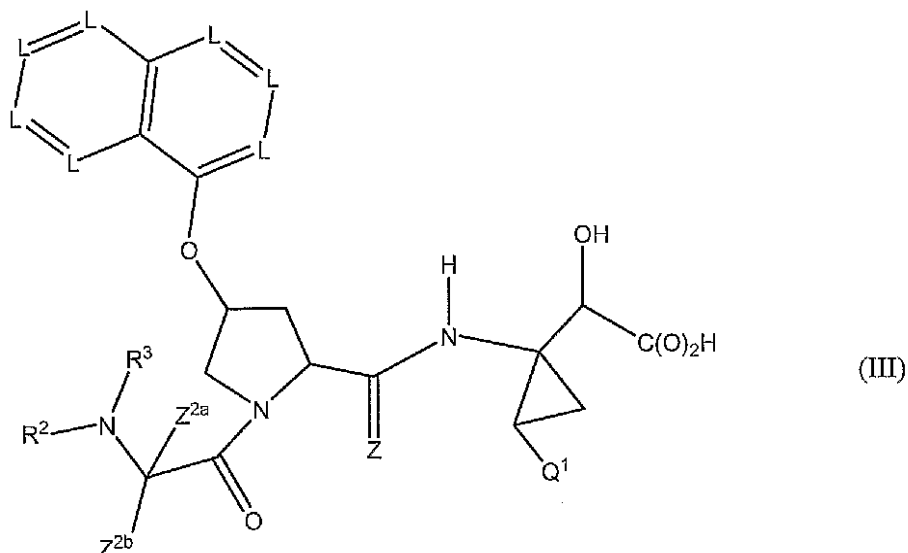
40

【0 2 5 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、式 I I I

【0 2 5 6】

【化 9 1】



10

の化合物（そのエナンチオマーを含む）、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、

ここで、

R¹ は、一つまたは一つより多い A³ で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、-C(O)NHS(O)₂-、または-S(O)₂-から独立して選択され、；

20

R² は、

g) -C(Y¹)(A³)

h) (C₂-10)アルキル、(C₃-7)シクロアルキル、または(C₁-4)アルキル-(C₃-7)シクロアルキル、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、(C₁-3)アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C₁-4)アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

30

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の-CH₂-基は-O-で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介してR²が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

c) フェニル、(C₁-3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C₁-C₃)アルキル-ヘテロアリール、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個~3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C₁-4)アルキル、O-(C₁-4)アルキル、S-(C₁-4)アルキル、-NH₂、-NH(C₁-4)アルキル、および-N(C₁-4)アルキル)₂、-CONH₂および-CONH-(C₁-4)アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；

40

から選択され、

R³ は、PRT、H、または(C₁-6)アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A³ でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Z は、A³ で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

50

Z^{2a} は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、 Q^1 もしくは任意の A^3 とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q^1 は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または(C 2 - 8) アルキニルであり；

A^3 は、P R T、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0257】

【数16】

-C(A²)₃, -C(A²)₂-C(O)A², -C(O)A², -C(O)OA²,
 -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂),
 -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²),
 -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²),
 -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂),
 -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂),
 -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂),
 -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂),
 -(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O
 -C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、
 -(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、
 -N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A^3 は、必要に応じて R^1 で置換された、1個～4個の $-R^1$ 、 $-P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスルホンアミド、アリーロキシアルキルスルホンアミド、アリーロキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、N(R₂)、N(OR₂)、またはN(N(R₂))₂であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリーロキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；そして

10

20

30

40

50

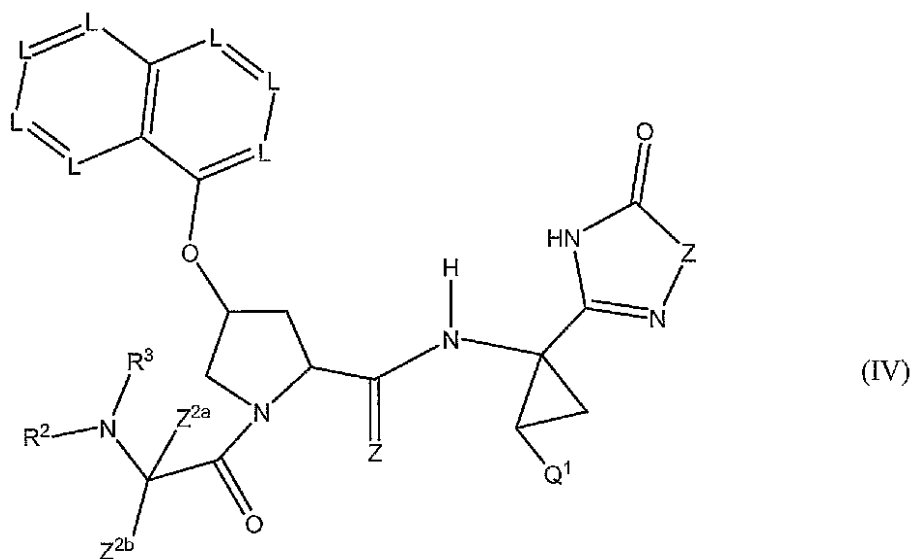
m は、0 ~ 6 である。

【0258】

別の特定の実施形態において、本発明は、式 I V

【0259】

【化92】



10

20

の化合物（そのエナンチオマーを含む）、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、

ここで、

R¹ は、一つまたは一つより多い A³ で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、-C(O)NHS(O)₂-、または-S(O)₂-から独立して選択され、；

R² は、

i) -C(Y¹)(A³)

j) (C2-10)アルキル、(C3-7)シクロアルキル、または(C1-4)アルキル-(C3-7)シクロアルキル、

30

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、(C1-3)アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の-CH₂-基は-O-で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介してR²が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

40

c) フェニル、(C1-3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C1-C3)アルキル-ヘテロアリール、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個~3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C1-4)アルキル、O-(C1-4)アルキル、S-(C1-4)アルキル、-NH₂、-NH(C1-4)アルキル、および-N(C1-4)アルキル₂、-CONH₂および-CONH-(C1-4)アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；

から選択され、

50

R^3 は、P R T、H、または (C 1 - 6) アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A^3 でそれぞれ必要に応じて置換された C または N から独立して選択され、但し、連続する N は 3 個以下であり；

Z は、 A^3 で必要に応じて置換された O、S、C、または N であり；

Z^{2a} は、H、(C 1 - 10) アルキル、(C 2 - 10) アルケニル、(C 2 - 10) アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくは N から選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、 Q^1 もしくは任意の A^3 とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

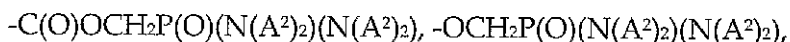
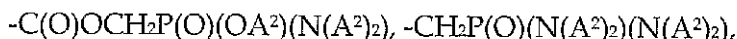
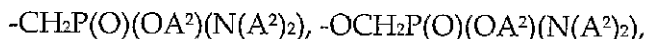
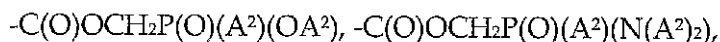
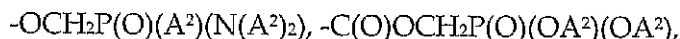
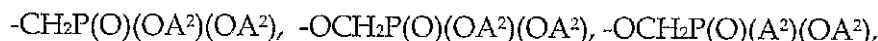
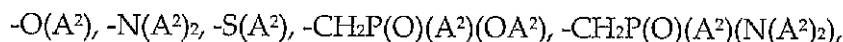
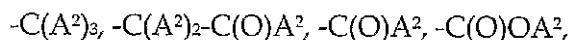
Z^{2b} は、H、(C 1 - 6) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、(C 2 - 8) アルキニルであり；

Q^1 は、(C 1) アルキル、(C 2 - 8) アルケニル、または (C 2 - 8) アルキニルであり；

A^3 は、P R T、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0260】

【数17】



-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで各 A^3 は、必要に応じて R^1 で置換された、1 個～4 個の $-R^1$ 、 $-P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスルホンアミド、アリーロキシアルキルスルホンアミド、アリーロキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキロキシスルホンアミド、アルキロキシアルキルスルホンアミド、-(CH₂)_m複素環、-(CH₂)_m-C(O)O-アルキル、-O(CH₂)_mOC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-アルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(CH₃)C(O)O-アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

Y_1 は、O、S、N(R_2)、N(OR₂)、またはN(N(R_2))₂であり；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリーロキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され；

mは、0～6である。

【0261】

(連結基またはリンカー)

本発明は、直接的に(例えば、共有結合を通して)、または連結基(すなわち、リンカー)を通してのいずれかで、一つまたは一つより多いホスホネート基に必要なに応じて連結されるHCV阻害化合物を含む結合体を提供する。そのリンカーの性質は、治療物質として機能する化合物を含むホスフェートの能力を妨害しない限り、重要ではない。そのホスホネートまたはそのリンカーは、水素またはその化合物の任意の部分を除去することにより、その化合物上の任意の合成的に実行可能な位置にて、その化合物(例えば、式Aの化合物)に連結されて、そのホスホネートまたはそのリンカーの結合のための開放原子価(open valent)を提供し得る。

10

【0262】

本発明の一つの実施形態において、上記連結基またはリンカー(「L」と示され得る)は、本明細書中に定義される A^0 基、 A^1 基、 A^2 基、もしくは W^3 基のすべて、またはある部分を含み得る。

20

【0263】

本発明の別の実施形態において、上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。

【0264】

本発明の別の実施形態において、上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。

【0265】

本発明の別の実施形態において、上記連結基またはリンカーは、約5オングストローム～約200オングストロームの長さで、薬剤およびP(= Y^1)残基を分離させる。

30

【0266】

本発明の他の実施形態において、上記連結基またはリンカーは、2個～25個の炭素原子を有する、二価の、分枝鎖または非分枝鎖の、飽和または不飽和の、炭化水素鎖であり、ここで、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個または4個)その炭素原子は、(-O-)で必要に応じて置換され、そして、その鎖は、炭素上で、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個または4個)の置換基で必要に応じて置換され、その置換基は、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルカノイル、($C_1 \sim C_6$)アルカノイルオキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリールおよびヘテロアリーロキシから選択される。

40

【0267】

本発明の他の実施形態において、上記連結基またはリンカーは、式W-Aであり、ここで、Aは、($C_1 \sim C_{24}$)アルキル、($C_2 \sim C_{24}$)アルケニル、($C_2 \sim C_{24}$)アルキニル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)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り；ここで、各Rは、独立して、Hまたは($C_1 \sim C_6$)アルキルである。

【0268】

本発明の他の実施形態において、上記連結基またはリンカーは、ペプチドから形成され

50

る二価ラジカルである。

【0269】

本発明の他の実施形態において、上記連結基またはリンカーは、アミノ酸から形成される二価ラジカルである。

【0270】

本発明の他の実施形態において、上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-リシン-L-フェニルアラニン、ポリ-L-リシンまたはポリ-L-リシン-L-チロシンから形成される二価ラジカルである。

10

【0271】

本発明の他の実施形態において、上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 ~ 約 10 であり；そして W は、 $-N(R)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R)-$ 、または直接結合であり；ここで、各 R は、独立して、 H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0272】

本発明の他の実施形態において、上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。

【0273】

20

本発明の他の実施形態において、上記連結基またはリンカーは、そのリンカーの炭素原子を通して、ホスホネート基に結合される。

【0274】

(細胞内標的化)

本発明の化合物のホスホネート基は、作用の所望の部位（すなわち、細胞内部）に到達した後に段階的に、インビボで切断し得る。細胞内部の一つの作用メカニズムは、負に帯電した「固定化 (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）最初の切断を伴い得る。従って、本発明の化合物において末端エステル基 (grouping) の切断は、負に帯電した「固定化」中間体を放出する不安定な中間体を提供する。

30

【0275】

細胞内部を通過した後、上記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修飾は、「捕捉 (trapping)」メカニズムにより切断または修飾された化合物の細胞内蓄積をもたらし得る。次に、その切断または修飾された化合物は、その細胞から抜け出す速度を、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減少させる、電荷、極性の有意な変化、または他の物理的特性の変化によって、その細胞中に「固定化」され得る。治療効果を達成する他のメカニズムもまた、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有する酵素活性化メカニズムが可能である酵素としては、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0276】

前述のことから、本発明にしたがって、多くの異なる薬剤が誘導体化され得ることが明らかである。多数のそのような薬剤は、本明細書中で明確に言及される。しかしながら、本発明にしたがって誘導体化のための薬剤のファミリーおよびそれらの特定のメンバーの考察は、網羅的であると意図されず、単に例示的であると意図されることが理解されるべきである。

【0277】

(HCV 阻害化合物)

本発明の化合物は、HCV 阻害活性を有する化合物を含む。本発明の化合物は、1 個または 1 個より多い（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

50

、プロドラッグ部分であり得る)を必要に応じて有する。

【0278】

用語「HCV阻害化合物」は、HCVを阻害する化合物を含む。

【0279】

代表的に、本発明の化合物は、約400amu～約10,000amuの分子量を有し；本発明の特定の実施形態において、化合物は、約5000amu未満の分子量を有し；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約2500amu未満の分子量を有し；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約1000amu未満の分子量を有し；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約800amu未満の分子量を有し；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約600amu未満の分子量を有し；そして本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約600amu未満の分子量および約400amuより多い分子量を有する。

10

【0280】

本発明の化合物はまた、約5未満のlogD(極性)を代表的に有する。一つの実施形態において、本発明は、約4未満のlogDを有する化合物を提供し；別の一つの実施形態において、本発明は、約3未満のlogDを有する化合物を提供し；別の一つの実施形態において、本発明は、約-5より高いlogDを有する化合物を提供し；別の一つの実施形態において、本発明は、約-3より高いlogDを有する化合物を提供し；そして別の一つの実施形態において、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。

20

【0281】

本発明の化合物内で選択される置換基は、再帰的な(recursive)程度まで存在している。この文脈において、「再帰置換基」は、ある置換基がそれ自体の別の例を列挙し得ることを意味する。そのような置換基の再帰的な性質のために、理論的には、任意の所定の実施形態において、多数の置換基が存在し得る。例えば、 R^x は、 R^y 置換基を含有する。 R^y は、 R^z であり得、これは、次に、 R^w でとなり得る。 R^w が R^v であるように選択される場合、 R^x の第二の例が選択され得る。薬化学の分野の当業者は、このような置換基の全数が、意図される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。このような特性の一例として、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、意図される標的に対する活性)および実用特性(例えば、合成の容易さ)が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0282】

限定ではなく一例として、特定の実施形態において、 W^3 、 R^y および R^3 は全て、再帰置換基である。代表的に、これらの各々は、所定の実施形態において、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、独立して出現し得る。より代表的には、所定の実施形態において、 W^3 は、12回またはそれより少ない回数で、独立して出現し得る。なおもより代表的には、所定の実施形態において、 W^3 は、0回～8回出現し、 R^y は、0回～6回出現し、そして R^3 は、0回～10回出現する。さらにより代表的には、所定の実施形態において、 W^3 は、0回～6回存在し、 R^y は、0回～4回存在し、 R^3 は、0回～8回出現する。

40

【0283】

再帰置換基は、本発明の意図される局面である。薬化学分野の当業者は、そのような置換基の汎用性(versatility)を理解する。再帰置換基が、本発明の一つの実施形態において存在する程度まで、その全数は、上に示されるように決定される。

【0284】

本明細書中に記載される化合物が、一個より多い同一の指定される基(例えば、「 R^1 」または「 R^{6a} 」)で置換される場合は、その基は同じであっても、異なっているもよい(すなわち、各々の基は独立して選択される)ことが理解される。波線は、隣接する基、部分、または原子への二重結合の結合部位を示す。

50

【 0 2 8 5 】

本発明の一つの実施形態において、化合物は、単離された形態および精製された形態である。一般的に、用語「単離および精製された」は、その化合物が実質的に生物学的物質（例えば、血液、組織、細胞など）を含まないことを意味する。本発明の特定の一つの実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体は、少なくとも約 50 重量 % 生物学的物質を含まないことを意味し；別の特定の実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体は、少なくとも約 75 重量 % 生物学的物質を含まないことを意味し；別の特定の実施形態において、本発明の化合物または結合体は、少なくとも約 90 重量 % 生物学的物質を含まないことを意味し；別の特定の実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体は、少なくとも約 95 重量 % 生物学的物質を含まないことを意味し；そして、別の実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体は、少なくとも約 99 重量 % 生物学的物質を含まないことを意味する。他の特定の実施形態では、本発明は、合成的に調製された（例えば、生体外で（*ex vivo*））本発明の化合物または結合体を提供する。

10

【 0 2 8 6 】

（細胞蓄積）

一つの実施形態において、本発明は、ヒト P B M C（末梢血単核細胞）において蓄積することのできる化合物を提供する。P B M C とは、円形の白血球および単球を有する血液細胞のことをいう。生理学的に P B M C は、感染に対するメカニズムの不可欠な成分である。P B M C は、正常で健康なドナーまたは軟膜のヘパリン化全血液から、標準的な密度勾配遠心分離によって単離され得、そして界面から収集され得、（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水で）洗浄され得、そして凍結培地中に保存され得る。P B M C は、マルチウェルプレートで培養され得る。培養の種々の時点で、上清が評価のために取り除かれ得るか、または細胞が収集かつ分析され得るかのいずれかである（*Smith R. ら、(2003) Blood 102(7):2532-2540*）。本実施形態の化合物は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグをさらに含み得る。より代表的には、そのホスホネートまたはホスホネートプロドラッグは、本明細書中に記載される構造 A³ を有し得る。

20

【 0 2 8 7 】

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その化合物のアナログと比較した場合に、ヒト P B M C における化合物またはその化合物の細胞内代謝産物の細胞内半減期の改善を示す。代表的には、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、さらにより代表的には少なくとも約 100 %、なおもより代表的には約 100 % よりも大きく改善される。

30

【 0 2 8 8 】

本発明の一つの実施形態において、ヒト P B M C における化合物の代謝産物の細胞内半減期は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さないその化合物のアナログと比較した場合に、改善されている。そのような実施形態において、代謝産物は細胞内で生成され得る（例えば、ヒト P B M C 内で生成され得る）。その代謝産物は、ヒト P B M C 内のホスホネートプロドラッグの切断の生成物であり得る。そのホスホネートプロドラッグは、分割されて、生理学的 pH で少なくとも 1 価の負の電荷を有する代謝産物を形成し得る。そのホスホネートプロドラッグは、ヒト P B M C 内で酵素的に分割されて、P - O H 形態の少なくとも 1 つの活性水素原子を有するホスホネートを形成し得る。

40

【 0 2 8 9 】

（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。したがって、本発明の化合物は、全ての立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体を含む）のラセミ混合物を含む。さらに、本発明の化合物は、任意のまたは全ての非対称のキラル原子で、富化または分割された光学異性体を含む。言い換えれば、その記述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

50

、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、ならびに単離または合成された個々の光学異性体（これらは、それらの鏡像異性体のパートナーまたはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まない）は、全て本発明の範囲内にある。そのラセミ混合物は、周知の技術（例えば、光学活性補助物（例えば、酸または塩基）を用いて形成されるジアステレオマー塩の分離、続いて光学活性物質へと戻す変換）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。たいていの場合、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。

【0290】

本発明の化合物はまた、特定の場合において、互変異性体として存在し得る。一つのみ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意図される。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対して存在し得、それらの可能な全ての互変異性体の形態は、本発明の範囲内にある。

10

【0291】

（塩および水和物）

本発明の組成物は、本明細書中の化合物の塩（特に、薬学的に受容可能な無毒性塩（例えば、 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} および Mg^{+2} を含む））を必要に応じて含む。そのような塩は、適当なカチオン（例えば、アルカリイオン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（代表的に、カルボン酸）との組み合わせにより誘導されるものを含み得る。水溶性塩が望まれる場合、一価の塩が好ましい。

20

【0292】

金属塩は、代表的には、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。この方法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ および K^+ を含有する塩である。溶解性がより低い金属塩は、適当な金属化合物を加えることにより、溶解性がより高い塩の溶液から沈殿され得る。

【0293】

さらに、塩は、特定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）の、塩基中心（代表的には、アミン）への、または酸性基への、酸付加から形成され得る。最終的に、本明細書中の組成物は、非イオン化形態で、および両性イオン形態で、ならびに水和物中のような化学量論的な量の水と組み合わせで、本発明の化合物を含むことが理解されるべきである。

30

【0294】

一種または一種より多いアミノ酸を有する親化合物の塩もまた、本発明の範囲内にある。上に記載される任意のアミノ酸（特に、タンパク質成分として見出される天然に存在するアミノ酸）が適当であるが、このアミノ酸は、代表的には、塩基性基または酸性基を有する側鎖を有するもの（例えば、リシン、アルギニンまたはグルタミン酸）、あるいは中性基を有する側鎖を有するもの（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシンまたはロイシン）である。

40

【0295】

（HCVの阻害方法）

本発明の別の局面は、HCVの活性を阻害する方法に関し、この方法は、HCVを含むと疑われる試料を、本発明の組成物で処置する工程を包含する。

【0296】

本発明の組成物は、HCVのインヒビターとして作用し得るか、そのようなインヒビターの間接体として作用し得るか、または以下に記載される他の有用性を有し得る。そのインヒビターは、肝臓の表面上または空洞内の位置に結合する。肝臓中に結合する組成物は、種々の程度の可逆性で、結合し得る。実質的に非可逆的に結合する化合物は、本発明のこの方法における使用のための理想的な候補である。一旦、標識されると、実質的に非可

50

逆的に結合する組成物は、H C Vの検出のためのプローブとして、有用である。したがって、本発明は、H C Vを含むと疑われる試料中で、N S 3を検出する方法に関し、その方法は、H C Vを含むと疑われる試料を、標識に結合した本発明の化合物を含む組成物で処理する工程；および、その試料の、その標識の活性への効果を観察する工程を包含する。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、慣例的な方法で、標識される。

【0297】

本発明の文脈内で、H C Vを含むと疑われる試料としては、天然または人工の物質（例えば、生体（living organism）；組織または細胞培養物；生物学的試料（例えば、生物学的物質の試料（例えば、血液、血清、尿、脳髄液、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；生製品（bioproduct）試料（例えば、組織抽出物（特に、所望の糖タンパク質を合成する組換え型細胞））などが挙げられる。代表的には、その試料はH C Vを含むと疑われる。試料は、水および有機溶媒／水混合物を含めた任意の媒体中に含まれ得る。試料は、生体（例えば、ヒト）および人工物質（例えば、細胞培養物）を含む。

10

【0298】

本発明の処理工程は、本発明の組成物を上記試料に加える工程を包含するか、またはその組成物の前駆体をその試料に加える工程を包含する。その添加工程は、上に記載される任意の投与方法を包含する。

20

【0299】

所望の場合、上記組成物を適用後のH C V活性は、H C V活性を検出する直接方法および間接方法を含む任意の方法により、観察され得る。H C V活性を決定する定量方法、定性方法および半定量方法が全て意図される。代表的には、上に記載されるスクリーニング方法のうちの一つが適用されるが、しかしながら、他の任意の方法（例えば、生体の生理学的特性の観察）もまた、適用可能である。

【0300】

多くの生体は、H C Vを含有する。本発明の化合物は、動物またはヒトにおけるH C V活性化に関連する状態の処置または予防に有用である。

【0301】

しかしながら、H C Vを阻害することの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を示し得ないことに留意すべきである。したがって、細胞ベースのアッセイが、主なスクリーニングツールであるべきである。

30

【0302】

（H C Vインヒビターのためのスクリーニング）

本発明の組成物は、酵素活性を評価するための従来の技術のいずれかにより、H C Vに対する阻害活性に対してスクリーニングされる。本発明の文脈内で、典型的に、組成物は、インビトロでのH C Vの阻害に対してまずスクリーニングされ、次に阻害活性を示す組成物は、インビボでの活性に対してスクリーニングされる。約 5×10^{-6} M未満、代表的に約 1×10^{-7} M未満、好ましくは約 5×10^{-8} M未満のインビトロK_i（阻害定数）を有する組成物は、インビボでの使用のために好ましい。

40

【0303】

有用なインビトロスクリーニングが詳細に記載される。

【0304】

（薬学的処方物）

本発明の化合物は慣例的なキャリアおよび賦形剤で処方され、それらは、通常の実施に当たって選択される。錠剤は、賦形剤、流動促進剤（glidant）、充填剤、結合剤などを含む。水性の処方物は、滅菌形態で調製され、経口投与以外による送達のために意図される場合、一般的に等張性である。すべての処方物は、賦形剤（例えば、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」（1986

50

）で示されるもの）を必要に応じて含む。賦形剤としては、アスコルビン酸、および他の抗酸化剤、キレート剤（例えば、EDTA）、炭化水素（例えば、デキストリン）、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。処方物のpHは、約3～約11の範囲であるが、通常は約7～約10である。

【0305】

活性成分が単独で投与されることは可能であるが、それらを薬学的処方物として提供することも好まれ得る。動物およびヒトの両方の使用のための本発明の処方物は、一種またはそれより多い受容可能なキャリアおよび必要に応じて、他の治療成分と共に、少なくとも一種の活性成分（上で定義される）を有する。キャリア（単数または複数）は、その処方物の他の成分と適合であり、そしてレシピエントに生理学的に無害であるという意味で、「受容可能」でなければならない。

10

【0306】

処方物は、前述の投与方法に対して適切なものを含む。処方物は、単位投与形態で慣例的に提供され得、調剤分野で周知の任意の方法で、調製され得る。技術および処方物は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) で一般的に見出される。そのような方法は、その活性成分を、一種または一種より多い副成分（accessory ingredient）を構成するキャリアと会合させる工程を包含する。一般に、処方物は、その活性成分を液体キャリアもしくは細かく分割された固体キャリア、またはそれらの両方と均一かつ密接に会合させることにより、そして、必要である場合、その生成物を成形することにより、調製される。

20

【0307】

経口投与のために適当な本発明の処方物は、別々の単位（例えば、カプセル剤、カシェ剤または錠剤（各々は、所定量の活性成分を含む））として；散剤または顆粒剤として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；あるいは、水中油型の液体エマルジョンまたは油中水型の液体エマルジョンとして、提供され得る。その活性成分はまた、大型丸剤、舐剤またはパスタ剤として、投与され得る。

【0308】

錠剤は、必要に応じて一種または一種より多い副成分を用いて、圧縮するか、またはすりこむことにより、製造され得る。圧縮錠剤は、適当な機械中で、流通形態の活性成分（例えば、粉末または顆粒剤（これらは、必要に応じて、結合剤、潤沢剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤もしく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。すりこみ錠剤は、適当な機械中で、不活性な液体希釈剤で湿り気を与えられた粉末化活性成分の混合物をすりこむことにより、作製され得る。この錠剤は、必要に応じて、被覆または刻印（score）され得、そして必要に応じて、そこから活性成分の持続放出（slow release）または制御放出（controlled release）を提供するように処方される。

30

【0309】

目または他の外部組織（例えば、口および皮膚）への投与のために、処方物は、局所軟膏またはクリームとして好ましくは適用され、それらは、活性成分（単数または複数）を、例えば、0.075～20重量%（0.1重量%単位の0.1%～20%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、含む。軟膏で処方される場合、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とともに使用され得る。あるいは、これらの活性成分は、水中油型のクリーム基剤を有するクリーム中で、処方され得る。

40

【0310】

所望の場合、上記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、二つまたは二つより多いヒドロキシル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

50

ロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400を含む）ならびにそれらの混合物）を含み得る。その局所的処方物は、皮膚もしくは他の患部を経る活性成分の吸収または浸透を高める化合物を好ましくは含み得る。このような皮膚浸透性エンハンサーの例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連するアナログが挙げられる。

【0311】

本発明のエマルジョンの油相は、公知の方法で、公知の成分から構成され得る。この相は、単に、乳化剤（それ以外にも、排出機能促進剤として公知である）を含み得るが、それは、望ましくは、脂肪もしくは油、または脂肪および油の両方を有する少なくとも一種の乳化剤の混合物を含む。好ましくは、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに、親水性乳化剤が含まれる。油および脂肪の両方を含むこともまた、好ましい。その乳化剤（単数または複数）は、安定剤（単数または複数）とともにまたはその安定剤なしで、一緒に、いわゆる乳化相を構成し、その相は、油および脂肪と一緒に、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これは、クリーム処方物の油性分散相を形成する。

10

【0312】

本発明の処方物で使用するのに適当な排出機能促進剤およびエマルジョン安定剤としては、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0313】

処方物のために適当な油または脂肪の選択は、所望の美的特性を達成することに基づいている。上記クリームは、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稠度を有する脂肪分が多くなく（non-greasy）、非汚染性の、そして洗浄可能な製品であるべきである。直鎖もしくは分枝鎖の一塩基または二塩基のアルキルエステル（例えば、ジ-イソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはCrodamol CAPとして公知である分枝鎖エステルの混合物）が使用され得、最後の三つが、好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に依存して、単独で使用され得るか、または併用され得る。あるいは、融点の高い脂質（例えば、白色軟質パラフィンおよび/もしくは液状パラフィンまたは他の鉱油）が用いられる。

20

30

【0314】

本発明にしたがう薬学的処方物は、一種または一種より多い薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤を、本発明の一種または一種より多い化合物とともに、そして必要に応じて他の治療剤とともに含む。活性成分を含む薬学的処方物は、意図される投与方法のために適切な任意の形態であり得る。例えば、経口的使用のために使用される場合、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散し得る散剤もしくは顆粒剤、エマルジョン、硬質カプセル剤もしくは軟質カプセル剤、シロップ、またはエリキシルが調製され得る。経口での使用のための組成物は、薬学的組成物の製造についての当該技術分野で公知の任意の方法にしたがって調製され得、そのような組成物は、美味な調製物を提供するために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および保存剤を含む一種または一種より多い物質を含み得る。錠剤は、無毒性の薬学的に受容可能な賦形剤（これらは、錠剤の製造に適切である）と混合して活性成分を含む。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、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム）；顆粒剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシのデンプンまたはアルギン酸）；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）；ならびに滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であり得る。錠剤は、被覆されなくてもよいし、消化管での崩壊および吸収を遅らせるために公知の技術（微小被包を含む）により被覆されてもよく、それにより、長期間にわたる持続作用が提供される。例えば、徐放性物質（time delay material）（例えば、グ

40

50

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、またはろうとともに、使用され得る。

【0315】

経口の使用のための処方物はまた、硬質のゼラチンカプセル剤(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)、または軟ゼラチンカプセル剤(ここで、その活性成分は、水または油性媒体(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。

【0316】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造のために適切な賦形剤と混合して、活性物質を含む。そのような賦形剤としては、懸濁化剤(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアラビアゴム);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との縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分的な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タンモノオレエート)が挙げられる。その水性懸濁液はまた、一種または一種より多い保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル)、一種または一種より多い着色剤、一種または一種より多い矯味矯臭剤、および一種または一種より多い甘味剤(例えば、スクロースもしくはサッカリン)を含有し得る。

【0317】

油性懸濁液は、上記活性成分を、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)中に懸濁させることにより、処方され得る。その油性懸濁液はまた、増粘剤(蜜ろう、硬質のパラフィンまたはセチルアルコール)を含み得る。甘味剤(例えば、上に示されるもの)および矯味矯臭剤が、美味な経口での調製物を提供するために、加えられ得る。これらの組成物は、酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸)の添加により保存され得る。

【0318】

水の添加による水性懸濁液の調製のために適切な、本発明の分散し得る散剤および顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および一種または一種より多い保存剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上に開示されるものにより、例示される。さらなる賦形剤(例えば、甘味料、矯味矯臭剤および着色剤)もまた、存在し得る。

【0319】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型のエマルジョンの形状であり得る。その油相は、植物油(例えば、オリーブ油もしくは落花生油)、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。適切な乳化剤としては、天然に存在するゴム(例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム)、天然に生じるホスファチド(例えば、大豆レシチン、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導される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)、ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート))が挙げられる。エマルジョンはまた、甘味剤および矯味矯臭剤を含有し得る。シロップおよびエリキシルは、甘味剤(例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース)とともに処方され得る。そのような処方物また、粘滑剤、保存剤、矯味矯臭剤または着色剤を含有し得る。

【0320】

本発明の薬学的組成物はまた、滅菌注射可能調製物(例えば、滅菌注射可能な水性または油性の懸濁液)の形態であり得る。この懸濁液は、上で言及した適切な分散剤または湿

10

20

30

40

50

潤剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術にしたがって処方され得る。その滅菌注射可能調製物はまた、無毒性の非経口で受容可能な希釈剤もしくは溶媒中の、滅菌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、または凍結乾燥された粉末として調製され得る。受容可能なビヒクルおよび溶媒の中で、水、リンガー溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液が用いられ得る。さらに、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁化媒体として、慣例的に使用され得る。この目的のために、任意の無菌の不揮発性油（合成モノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる）が使用され得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射可能物の調製において同様に使用され得る。

【0321】

キャリア物質と合わされ得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に依存して、変化する。例えば、ヒトへの経口投与のために意図される徐放性処方物（time-released formulation）は、適切かつ好都合な量のキャリア物質（これは、全組成物の約5～約95%（重量：重量）の範囲であり得る）と調合される、約1～1000mgの活性物質を含み得る。薬学的組成物は、投与のために、容易に測定可能な量を提供するために調製され得る。例えば、静脈内注入のために意図される水溶液は、適切な容量の注入が約30mL/時間の速度で起こり得るように、溶液1ミリリットルあたり、約3～約500μgの活性成分を含み得る。

【0322】

眼への投与のために適切な処方物としては、点眼剤が挙げられ、ここで、上記活性成分は、適切なキャリア（特に、その活性成分のための水性溶媒）中に溶解または懸濁される。その活性成分は、好ましくは、このような処方物中に、0.5～20重量%、好都合に0.5～10重量%、特に約1.5重量%の濃度で、存在している。

【0323】

口内局所投与のために適切な処方物としては、ロゼンジ（味付け基剤（flavored base）（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に上記活性成分を含む）；錠剤（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）中に活性成分を含む）およびうがい薬（適切な液体キャリア中に活性成分を含む）が挙げられる。

【0324】

直腸投与のための処方物は、適切な基剤（例えば、ココアバターまたはサリチレートを含む）を用いて、坐剤として提供され得る。

【0325】

肺内投与または鼻内投与のために適切な処方物は、例えば、0.1～500ミクロン（粒径が、例えば、0.5、1、30、35ミクロンのようなミクロン単位の、0.1ミクロン～500ミクロンの範囲を含む）の範囲の粒径を有し、これは、鼻内経路を通る迅速な吸入により、または肺胞嚢に到達するような口からの吸入により、投与される。適切な処方物としては、上記活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。エアロゾルまたは乾燥粉末投与のために適切な処方物は、慣例的な方法にしたがって調製され得、そして他の治療剤（例えば、HCV活性に関連する状態の処置または予防において現在まで用いられる化合物）とともに、送達され得る。

【0326】

膣内投与のために適切な処方物としては、当該技術分野で公知の適切なキャリアを含む活性成分に加えて、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、パスタ剤、泡または噴霧処方物が挙げられる。

【0327】

非経口投与のために適切な処方物には、水性および非水性の滅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、処方物を意図される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滅菌懸濁液（これは、懸濁剤および増粘剤を含み得る）を含有し得る。

【0328】

10

20

30

40

50

処方物は、一日用量または複数回用量の容器（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（free dried）（凍結乾燥（lyophilized））状態で保存され得、使用直前に、滅菌液状キャリア（例えば、注射用の水）を加えることのみを必要とする。即席注射溶液および懸濁液は、前述のような滅菌粉末、顆粒剤および錠剤から調製される。好ましい単位投与処方物は、本明細書中の上で説明されるように、一日用量または単位一日副用量の活性成分またはそれらの適切な画分を含む。

【0329】

上で特に言及される成分に加えて、本発明の処方物は、当該処方物の型と関連する、当該技術分野で慣例的な他の物質を含み得、例えば、経口投与のために適切なものは、矯味矯臭剤を含み得ることが理解されるべきである。

10

【0330】

本発明は、さらに、獣医用組成物を提供し、これは、そのための獣医用キャリアとともに、上に定義される少なくとも一種の活性成分を含有する。

【0331】

獣医用キャリアとは、上記組成物を投与する目的のために有用な物質であり、そして、固形、液体またはガス状物質であり得、その他の点では、獣医学分野で不活性または受容可能であり、活性成分と適合である。これらの獣医用組成物は、経口経路、非経口経路、または任意の他の所望の経路により、投与され得る。

20

【0332】

本発明の化合物はまた、より少ない頻度の投与を可能にするか、または活性成分の薬物動態または毒性プロファイルを改善させるために、活性成分の制御放出を提供するように処方され得る。したがって、本発明はまた、持続または制御放出のために処方される一種または一種より多い本発明の化合物を含む組成物を提供した。

【0333】

活性成分の有効用量は、処置される状態の性質、毒性、化合物を予防的（低用量）に使用するかどうか、送達方法、および薬学的処方物に少なくとも依存し、そして慣例的な用量増大研究を用いる臨床医により、決定される。その用量は、体重1kg当たり一日につき約0.0001mg～約100mgであると予想され得る。代表的には、体重1kg当たり一日につき約0.01mg～約10mgである。より代表的には、体重1kg当たり一日につき約0.01mg～約5mgである。より代表的には、体重1kg当たり一日につき約0.05mg～約0.5mgである。例えば、約70kgの体重の成人のための一日候補用量は、1mg～1000mg、好ましくは、5mg～500mgであり、そして単回用量または複数回用量の形態をとり得る。

30

【0334】

（投与経路）

本発明の一種または一種より多い化合物（本明細書中で、活性成分と言及される）は、処置される状態に対して適切な任意の経路により投与される。適切な経路としては、経口経路、直腸経路、鼻内経路、局所的経路（頬内経路、舌下経路が挙げられる）、膣内経路、ならびに非経口経路（皮下経路、筋肉内経路、静脈内経路、鞘内経路、および硬膜外経路が挙げられる）などが挙げられる。好ましい投与経路は、例えばレシピエントの状態とともに変化し得る。本発明の化合物の利点は、それらが、経口的に生物学的利用可能であり、経口的に投与され得ることである。

40

【0335】

（併用療法）

本発明の組成物はまた、他の活性成分と組み合わせて使用される。そのような組み合わせは、処置される状態、成分の交差反応性およびその組み合わせの薬理特性に基づいて、選択される。

【0336】

患者への同時投与または連続的投与のために単位投与形態で、本発明の任意の化合物と

50

一種または一種より多い他の活性成分とを組み合わせることもまた可能である。その併用療法は、同時または連続的レジメンで、投与され得る。連続的に投与される場合、その組み合わせは、二回または二回より多く投与され得る。

【0337】

上記併用療法は、「相乗作用」および「相乗作用的効果」を提供し得る（すなわち、活性成分と一緒に用いる場合に達成される効果は、その化合物を別々に用いて得られる効果の合計よりも大きい）。相乗作用的効果は、活性成分が：（１）同時に処方され、そして併用処方において、同時に投与もしくは送達される場合；（２）別々の処方物として、交互にまたは同時に送達される場合；あるいは（３）いくつかの他のレジメンにより、達成され得る。交互療法で送達される場合、相乗作用的効果は、化合物を連続的に（例えば、別々の錠剤、丸薬またはカプセル剤で）または別々の注射器における異なる注射により投与または送達される場合、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与量が、連続的に（すなわち、続いて）投与されるのに対して、併用療法では、二種または二種より多い有効投与量が一緒に投与される。

【0338】

（本発明の化合物の代謝産物）

本明細書中で記述した化合物のインビボ代謝産物もまた、本発明の範囲内にある。そのような産物は、主に酵素的プロセスにより、投与される化合物の酸化、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、その代謝産物が生成す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含む。そのような産物は、代表的には、本発明の放射標識された（例えば、 ^{14}C または ^3H ）化合物を調製し、それを動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト）に検出可能用量（例えば、約 0.5 mg/kg より高い用量）で非経口的に投与し、代謝を起こすのに十分な時間（代表的には、約 $30\text{秒} \sim 30\text{時間}$ ）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、標識される（他のものは、代謝産物内に生存しているエピトープを結合することができる抗体の使用により、単離される）ので、容易に単離される。その代謝産物の構造は、慣例的な方法（例えば、MSまたはNMR分析）により決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の慣例的な薬剤代謝研究と同じ方法で行われる。この変換産物は、他の方法ではインビボで見出されない限り、それ自体がHCV阻害活性を有さなくても、本発明の化合物の治療的な投与のための診断的なアッセイにおいて有用である。

【0339】

代理胃腸管分泌物中の化合物の安定性を決定するための方策および方法は公知である。

37 で1時間のインキュベーション時に約50モル%未満の保護基が代理腸液または代理胃液中で脱保護される場合、化合物は本明細書で胃腸管中で安定と規定される。その化合物は、胃腸管に対して安定であるからといって、*in vivo*で加水分解され得ないことを意味しない。本発明のホスホネートプロドラッグは、代表的には、消化器系で安定であるが、消化管の管腔、肝臓、もしくは他の代謝器官、または一般に細胞内で、親薬剤へと実質的に加水分解される。

【0340】

（本発明の化合物を作製する代表的な方法）

本発明はまた、本発明の組成物を作製する方法に関する。これらの組成物は、適用可能な有機合成技術のいずれかにより、調製される。そ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：「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., 「Advanced Organic Chemistry, Third Edition」、(John Wiley & Sons, New York, 1985), 「Comprehensive Organic Synthesis Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes」、Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993年 printing) で詳しく述べられている。

【0341】

10

本発明の組成物の調製のための多数の例示的な方法が、以下に提供される。これらの方法は、そのような調製物の性質を例示するために意図され、適用可能な方法の範囲を限定するために意図されない。

【0342】

一般に、温度、反応時間、溶媒、後処理 (work-up) 手順などのような反応条件は、行われ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。参考文献で引用される物質は、本明細書中で引用される物質とともに、このような条件の詳細な記載を含む。代表的には、その温度は、-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 ~ 10日である。後処理は、代表的には、任意の未反応試薬をクエンチし、続いて、水 / 有機層系の間で分配し (抽出)、そして生成物を含む層を分離する工程からなる。

20

【0343】

酸化反応および還元反応は、室温に近い温度 (約 20) で代表的に行われ、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、還元反応については代表的に非プロトン性であり、そして酸化反応についてはプロトン性であっても、非プロトン性であってもよい。反応時間は、所望の変換を達成するように調節される。

【0344】

縮合反応は、典型的には、室温に近い温度で代表的に行われるが、非平衡で動力学的に制御される縮合については、低下した温度 (0 ~ -100) もまた一般的である。溶媒は、プロトン性 (平衡化反応で一般的である) または非プロトン性 (動力学的に制御される反応で一般的である) のいずれかであり得る。

30

【0345】

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、当該分野で一般的であり、そして適用可能である場合に、適用される。

【0346】

(スキームおよび実施例)

これらの例示的な方法の一般的な局面が、以下、そして実施例において記載される。以下のプロセスのそれぞれは、次のプロセスにおける使用の前に、必要に応じて分離、単離、および / または精製される。

40

【0347】

一般に、温度、反応時間、溶媒、後処理手順などのような反応条件は、行われ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。参考文献で引用される物質は、本明細書中で引用される物質とともに、このような条件の詳細な記載を含む。代表的には、その温度は、-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 ~ 10日である。後処理は、代表的には、任意の未反応試薬をクエンチし、続いて、水 / 有機層系の間で分配し (抽出)、そして生成物を含む層を分離する工程からなる。

【0348】

50

酸化反応および還元反応は、室温に近い温度（約 20 ）で代表的に行われ、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、還元反応については代表的に非プロトン性であり、そして酸化反応についてはプロトン性であっても、非プロトン性であってもよい。反応時間は、所望の変換を達成するように調節される。

【0349】

縮合反応は、典型的には、室温に近い温度で代表的に行われるが、非平衡で動力学的に制御される縮合については、低下した温度（0 ～ - 100 ）もまた一般的である。溶媒は、プロトン性（平衡化反応で一般的である）または非プロトン性（動力学的に制御される反応で一般的である）のいずれかであり得る。

10

【0350】

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、当該分野で一般的であり、そして適用可能である場合に、適用される。

【0351】

用語「処理した（treated）」、「処理する（treating）」、および「処理（treatment）」などは、化学合成反応と組み合わせて用いられる場合、接触、混和、反応させること、接触させること、ならびに、一種または一種より多い化学単位を一種または一種より多い化学単位に変換するような方法で処理されることを示すための当該分野で一般的な他の用語を意味する。これは、「化合物 1 を化合物 2 で処理する」は、「化合物 1 を化合物 2 と反応させる」、「化合物 1 と化合物 2 と接触させる」、「化合物 1 を化合物 2 と反応させる」、ならびに、化合物 1 を化合物 2 で「処理した」、「反応させた（reacted）」、「反応させた（allowed to react）」などのことを合理的に示すための有機合成の分野で一般的な他の表現と、同義であることを意味する。例えば、処理することは、有機化合物が反応される合理的かつ通常の方法を示す。別に示されない限り、通常の濃度（0.01 M ～ 10 M、代表的には 0.1 M ～ 1 M）、温度（- 100 ～ 250 、代表的には - 78 ～ 150 、より代表的には - 78 ～ 100 、さらにより代表的には 0 ～ 100 ）、反応容器（代表的には、ガラス、プラスチック、金属）、溶媒、圧力、雰囲気（代表的には、酸素および水に感受性を示さない反応については空気、または酸素もしくは水に感受性を示す反応については窒素もしくはアルゴン）などが意図される。有機合成分野で公知の類似の反応の知識は、所与のプロセスにおいて「処理」のための条件および装置を選択する際に用いられる。特に、有機合成分野の当業者は、当該分野における知識に基づいて、記載されるプロセスの化学反応を首尾よく行うことが合理的に期待される条件および装置を選択する。

20

30

【0352】

各例示的スキームの改変および実施例における改変（以下、「例示的スキーム」）により、特定の例示的物質の生成物の種々のアナログの生成をもたらす。適切な有機合成方法が記載される上記に引用される引用文は、そのような改変に適用可能である。

【0353】

各例示的スキームにおいて、反応生成物を互いに分離すること、および / または出発物質から分離することは、好都合であり得る。各工程または一連の工程の所望の生成物を、当該分野で一般的な技術によって所望の均質性の程度まで分離および / または精製する（以下、「分離する」）。代表的には、そのような分離は、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を含む。クロマトグラフィーは、例えば、任意の多数の方法（例えば、逆相および順相クロマトグラフィー；サイズ排除クロマトグラフィー；イオン交換クロマトグラフィー；高速、中速、および低速の液体クロマトグラフィー法および装置；小規模分析クロマトグラフィー；疑似移動床（SMB）クロマトグラフィー、および分取薄層またはシックレイヤー（thick layer）クロマトグラフィーが挙げられる）、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が含まれる）を含み得る。

40

50

【0354】

別のクラスの分離方法は、所望の生成物に結合するかそうでなければ分離可能にするように選択された試薬、未反応の出発物質、または反応副生成物などを有する混合物の処理を伴う。そのような試薬としては、活性炭、モルキュラーシーブ、またはイオン交換媒体などの吸収剤が含まれる。あるいは、試薬は、塩基性物質の場合、酸であり得、酸性物質の場合、塩基であり得、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/液体イオン抽出試薬（LIX）などであり得る。

【0355】

適切な分離方法の選択は、含まれる物質の性質に依存する。例えば、蒸留および昇華における沸点および分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の存在もしくは非存在、ならびに多相抽出における酸性および塩基性媒体の安定性など。当業者は、所望の分離を達成する可能性が最も高い技術を適用する。

10

【0356】

単一の立体異性体（例えば、その立体異性体を実質的に含まない鏡像異性体）を、光学的に活性な分割物質を使用するジアステレオマーの形成などの方法を用いるラセミ混合物の分割によって得られ得る（Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) 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、任意の適切な方法（（1）キラル化合物を用いるイオン性のジアステレオマー塩の形成、および分別結晶または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬を用いるジアステレオマー化合物の形成、そ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、ならびに（3）キラル条件下での実質的に純粋な、または富化された立体異性体の直接的な分離が挙げられる）によって分離および単離され得る。

20

【0357】

方法（1）の下で、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、および - メチル - フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）の、酸性官能性を有する非対称化合物（例えば、カルボン酸およびスルホン酸など）との反応によって形成され得る。ジアステレオマー塩は、分別結晶またはイオンクロマトグラフィーにより分離するために誘導され得る。アミノ化合物の光学異性体の分離のための、キラルな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）の添加は、ジアステレオマー塩の形成をもたらし得る。

30

【0358】

あるいは、方法（2）により、分割される基質は、キラル化合物の1つのエナンチオマー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、非対称化合物を、鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体など）と反応させることにより形成され得、続いてジアステレオマーの分離および加水分解により、鏡像異性体的に富化された遊離キサンテンが生成され得る。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物のキラルエステル（例えば、メンチルエステル（例えば、塩基存在下での（-）クロロ蟻酸メンチルなど）またはMosherエステル、- メトキシ - （トリフルオロメチル）フェニルアセテートなどの（Jacob III, (1982) J. Org. Chem. 47: 4165））を作製する工程および2つのアトロプ異性体のジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルを分析する工程を包含する。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性体ナフチルイソキノリンの分離方法にしたがう順相および逆相クロマトグラフィーにより、分離および単離され得る（Hoye, T., WO 96/15111）。方法（3）により、2つのエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル固定相を用いるクロマトグラフィーによって分離さ

40

50

れ得る (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378)。富化または精製されたエナンチオマーは、非対称炭素原子を有する他のキラル分子を区別するために用いられる方法 (旋光および円偏光二色性など) により区別され得る。

【0359】

(実施例の一般的なセクション)

本発明の化合物の調製のための、多数の例示的な方法が、本明細書中 (例えば、以下の実施例中) に提供される。これらの方法は、そのような調製物の性質を例示するために意図され、適用可能な方法の範囲を制限するために意図されるものではない。本発明の特定の化合物は、本発明の他の化合物の調製のための中間体として使用され得る。例えば、本発明の種々のホスホネート化合物の相互変換が以下に例示される。

10

【0360】

(ホスホネート R - リンク - P (O) (OR¹)₂、R - リンク - P (O) (OR¹) (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 は、一般構造 R - リンク - P (O) (OR¹)₂ (ここで、R¹ 基は、同じであっても、異なってもよい) のホスホネートエステルの調製を記述する。ホスホネートエステルまたはその前駆体に結合した R¹ 基は、確立された化学変換を使用して、変化され得る。ホスホネートの相互変換反応が、スキーム S 32 で説明される。スキーム 32 における R 基は、本発明の化合物またはその前駆体のいずれかにおいて、基礎構造 (substructure) (すなわち、薬剤「骨格」) を表し、それに、置換基であるリンク - P (O) (OR¹)₂ が結合している。合成経路においてホスホネート相互変換が行われる時点で、R における特定の官能基が保護され得る。所定のホスホネート変換のために使用される方法は、置換基 R¹ の性質、およびホスホネート基が結合される基質の性質に依存している。ホスホネートエステルの調製および加水分解は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 9 ff で記述される。

20

【0361】

一般的に、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を、対応する活性化ホスホネート求電子性前駆体とカップリングさせることにより達成され得る。例えば、ヌクレオシドの 5' - ヒドロキシ上へのクロロホスホネート付加は、ヌクレオシドホスフェートモノエステルの調製のための周知の方法である。その活性化前駆体は、種々の周知の方法により調製され得る。上記プロドラッグの合成のため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、作製され (Anderson ら、(1984) J. Org. Chem. 49: 1304)、これは、置換基ジオールの三塩化リンとの反応により得られる。あるいは、そのクロロホスホネート物質は、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、作製される (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から、in situ で生成され得 (Silverburg ら、(1996) Tetrahedron Lett., 37: 771-774)、これは、次に、クロロホスホランまたはホスホルアミデート中間体のいずれかから作製され得る)。ピロホスフェートまたはリン酸のいずれかから調製される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)。

30

40

【0362】

本発明のホスホネートプロドラッグはまた、Mitsunobu 反応 (Mitsunobu, (1981) Synthesis, 1; Campbell, (1992) J. Org. Chem., 57: 6331) による遊離酸、ならびに他の酸カップリング試薬から

50

調製され得、その酸カップリング試薬としては、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、それらに限定されない。

【0363】

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で、芳香族トリフラートを用いて、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)。他の方法において、ホスホン酸アリールエステルは、アニオン転位条件下で、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を有する 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)。これらの上述の方法はまた、 W^5 基が複素環である化合物に拡大され得る。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) の存在下で、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、ホスホン二塩基酸および置換プロパン - 1, 3 - ジオールから合成される。他のカルボジイミドをベースとするカップリング試薬 (例えば、1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド)、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) はまた、環状ホスホネートプロドラッグの合成のために用いられ得る。

【0364】

ホスホネートジエステル S 3 2 . 1 の、対応するホスホネートモノエステル S 3 2 . 2 への変換 (スキーム 3 2、反応 1) は、多数の方法により達成される。例えば、エステル S 3 2 . 1 (ここで、 R^1 は、アラルキル基 (例えば、ベンジル) である) は、J. Org. Chem., (1995), 60: 2946 に記述されるように、第三級有機塩基 (例えば、ジアザビシクロオクタン (DABCO) またはキヌクリジン) との反応により、モノエステル化合物 S 3 2 . 2 に変換される。その反応は、不活性化水素溶媒 (例えば、トルエンまたはキシレン) 中にて、約 110 °C で行われる。ジエステル S 3 2 . 1 (ここで、 R^1 は、アリール基 (例えば、フェニル) またはアルケニル基 (例えば、アリル) である) の、モノエステル S 3 2 . 2 への変換は、エステル S 3 2 . 1 の塩基 (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テトラヒドロフラン水溶液中の水酸化リチウム) を用いる処理により、達成される。ホスホネートジエステル S 3 2 . 1 (ここで、 R^1 基のうちの一方は、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、パラジウム炭素触媒を用いる水素化により、モノエステル S 3 2 . 2 (ここで、 R^1 は、アルキルである) に変換される。 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の開裂のための J. Org. Chem., (1973) 38: 3224 に記載される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、還流で、エタノール水溶液中で、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (Wilkinson 触媒) との処理により、モノエステル S 3 2 . 2 (ここで、 R^1 はアルケニルである) に変換される。

。ホスホネートジエステル S 3 2 . 1 またはホスホネートモノエステル S 3 2 . 2 の対応するホスホン酸 S 3 2 . 3 (スキーム 3 2、反応 2 および 3) への変換は、J. Che

m. Soc., Chem. Comm., 739, (1979)に記載されるように、そのジエステルまたはそのモノエステルの臭化トリメチルシリルとの反応により、達成される。その反応は、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中において、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）の存在下で、室温で行われる。ホスホネートモノエステル S 3 2 . 2（ここで、R¹は、アラルキル（例えば、ベンジル）である）は、パラジウム触媒による水素化により、またはエーテル性溶媒（例えば、ジオキサン）中で、塩化水素との処理により、対応するホスホン酸 S 3 2 . 3 に変換される。ホスホネートモノエステル S 3 2 . 2（ここで、R¹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)に記載される手順を用いて、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触媒との反応により、ホスホン酸 S 3 2 . 3 に変換される。ホスホネートエステル S 3 2 . 1（ここで、R¹は、ベンジルである）のパラジウムで触媒される水素化分解は、J. Org. Chem., 24: 434, (1959)に記載される。ホスホネートエステル S 3 2 . 1（ここで、R¹は、フェニルである）の白金で触媒される水素化分解は、J. Am. Chem. Soc., 78: 2336, (1956)に記載される。

【0365】

ホスホネートモノエステル S 3 2 . 2 のホスホネートジエステル S 3 2 . 1 への変換（スキーム 3 2、反応 4）（ここで、新たに導入された R¹ 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、カップリング物質の存在下で、基質 S 3 2 . 2 がヒドロキシ化合物 R¹ OH と反応される多数の反応により、達成される。代表的には、第二の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、R¹ に続いて R² が導入され、ここで、R¹ および R² の各々は、アルキル、アラルキル、ハロアルキル（例えば、クロロエチル）またはアラルキルであり（スキーム 3 2、反応 4 a））、それにより、S 3 2 . 2 は、S 3 2 . 1 a に変換される。適当なカップリング物質は、カルボキシレートエステルを調製するために使用されるものであり、それらとしては、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、反応は、塩基性有機溶媒（例えば、ピリジン）中で好ましくは行われる）、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、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）の存在下で、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で行われる）、またはアルドリチオール - 2（Aldrich）（この場合、反応は、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）の存在下で、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で行われる）が挙げられる。あるいは、ホスホネートモノエステル S 3 2 . 2 のジエステル S 3 2 . 1 への変換は、上に記載されるように、Mitsunobu 反応の使用により、達成される。その基質は、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）の存在下で、ヒドロキシ化合物 R¹ OH と反応される。あるいは、ホスホネートモノエステル S 3 2 . 2 は、そのモノエステルとハライド R¹ Br（ここで、R¹ は、アルケニルまたはアラルキルである）との反応により、ホスホネートジエステル S 3 2 . 1 に変換され、ここで、導入された R¹ 基は、アルケニルまたはアラルキルである。そのアルキル化反応は、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下で、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、そのホスホネートモノエステルは、二段階手順で、そのホスホネートジエステルに変換される。第一段階では、ホスホネートモノエステル S 3 2 . 2 は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 に記載されるように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどの反応により、クロロアナログ RP(O)(OR¹)Cl に変換され、そしてそのように得られた生成物、RP(O)(OR¹)Cl は、次に、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で、ヒドロキシ化合物 R¹ OH と反応され

10

20

30

40

50

て、ホスホネートジエステル S 3 2 . 1 をもたらす。

【 0 3 6 6 】

ホスホン酸 R - リンク - P (O) (O H) ₂ は、成分 R ¹ O H または R ¹ B r の 1 モル割合のみが使用されること以外は、ホスホネートジエステル R - リンク - P (O) (O R ¹) ₂ S 3 2 . 1 の調製のために上に記述される方法により、ホスホネートモノエステル R P (O) (O R ¹) (O H) (スキーム 3 2 、 反応 5) に変換される。ホスホン酸ジアルキルは、Quastら (1 9 7 4) Synthesis 4 9 0 ; Stowellら (1 9 9 0) Tetrahedron Lett . 3 2 6 1 ; U S 5 6 6 3 1 5 9 の方法に従って、調製され得る。

10

【 0 3 6 7 】

ホスホン酸 R - リンク - P (O) (O H) ₂ S 3 2 . 3 は、カップリング剤 (Aldrichithiol - 2 (Aldrich) およびトリフェニルホスフィン) の存在下で、ヒドロキシ化合物 R ¹ O H 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) (O R ¹) ₂ S 3 2 . 1 (スキーム 3 2 、 反応 6) に変換される。その反応は、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 S 3 2 . 3 は、ピリジン中、約 7 0 ° で、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いるカップリング反応により、ホスホン酸エステル S 3 2 . 1 (ここで、R ¹ は、アリアルである) に変換される。あるいは、ホスホン酸 S 3 2 . 3 は、アルキル化反応により、ホスホン酸エステル S 3 2 . 1 (ここで、R ¹ は、アルケニルである) に変換される。そのホスホン酸は、極性有機溶媒 (例えば、アセトニトリル溶液) 中、還流温度で、塩基 (例えば、炭酸セシウム) の存在下で、臭化アルケニル R ¹ B r と反応されて、ホスホン酸エステル S 3 2 . 1 をもたらす。

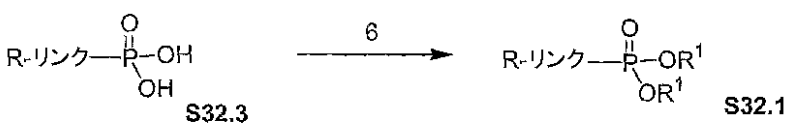
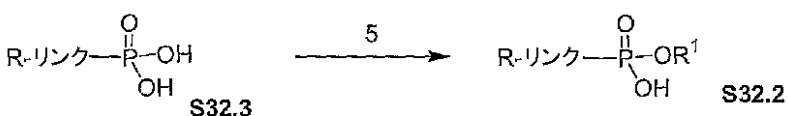
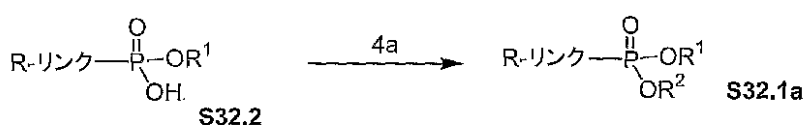
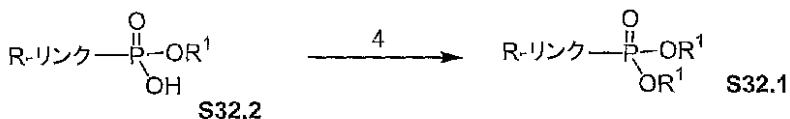
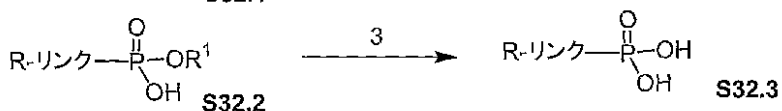
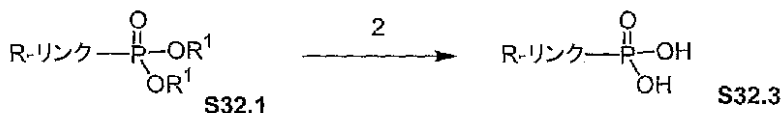
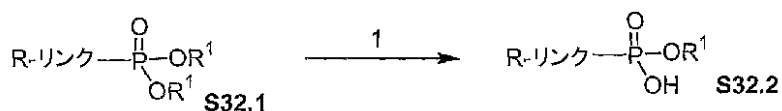
20

【 0 3 6 8 】

(スキーム 3 2)

【 0 3 6 9 】

【化 9 3】



10

20

(ホスホン酸カルバマートの調製)

ホスホン酸エステルは、カルバマート結合を含み得る。カルバマートの調製は、Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, ed., Pergamon, 1995, Vol. 6, p. 416 ff および Organic Functional Group Preparations, by S. R. Sandler and W. K. Karo, Academic Press, 1986, p. 260 ff に記載される。そのカルバモイル基は、Ellis, US 2002/0103378 A1 および Hajima, US 6018049 の教示を含む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。

30

【0370】

スキーム33は、上記カルバマート結合が合成される種々の方法を説明する。スキーム33に示されるように、カルバマートを生成する一般的な反応において、アルコールS33.1は、本明細書中に記述されるように、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、ベンゾトリアゾリルなど）である。次いで、活性化誘導体S33.2は、アミンS33.3と反応されて、カルバマート生成物S33.4をもたらす。スキーム33の例1～7は、一般的な反応が行われる方法を記述する。例8～10は、カルバマートの調製のための代替的な反応を説明する。

40

【0371】

スキーム33、例1は、アルコールS33.5のクロロホルミル誘導体を使用するカルバマートの調製を説明する。この手順において、アルコールS33.5は、Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965に記載されるように、不活性溶媒（例えば、トルエン）中、約0℃で、ホスゲンと反応されるか、またはOrg. Syn. Coll. Vol. 6, 715, 1988に記載されるように、等量の試薬（例えば、トリクロロ

50

メトキシクロロホルマーと)と反応されて、クロロホルマー S 3 3 . 6 をもたらす。次に、後者の化合物は、有機塩基または無機塩基の存在下で、アミン成分 S 3 3 . 3 と反応されて、カルバマー S 3 3 . 7 をもたらす。例えば、クロロホルミル化合物 S 3 3 . 6 は、Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965 に記載されるように、水混和性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中、水酸化ナトリウム水溶液の存在下で、アミン S 3 3 . 3 と反応されて、カルバマー S 3 3 . 7 を生成する。あるいは、その反応は、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) の存在下で、行われる。

【0372】

スキーム 3 3、例 2 は、クロロホルマー化合物 S 3 3 . 6 のイミダゾールとの反応 (それにより、イミダゾリジド S 3 3 . 8 が生成する) を記述する。次に、そのイミダゾリジド生成物は、アミン S 3 3 . 3 と反応されて、カルバマー S 3 3 . 7 を生成する。そ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、0 °C で行われ、そしてそのカルバマーの調製は、J. Med. Chem., 1989, 32, 357 に記載されるように、類似の溶媒中、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) の存在下で、行われる。

10

【0373】

スキーム 3 3、例 3 は、クロロホルマー S 3 3 . 6 の活性化ヒドロキシル化合物 R " OH との反応 (それにより混合された炭酸エステル S 3 3 . 10 が生成される) を記述する。その反応は、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、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) の存在下で行われる。ヒドロキシル成分 R " OH は、スキーム 3 3 で示される化合物 S 3 3 . 19 ~ S 3 3 . 24 および類似化合物の基から選択される。例えば、成分 R " OH がヒドロキシベンズトリアゾール S 3 3 . 19、N - ヒドロキシスクシンイミド S 3 3 . 20 またはペンタクロロフェノール S 3 3 . 21 である場合、混合されたカーボネート S 3 3 . 10 は、Can. J. Chem., 1982, 60, 976 に記載されるように、エーテル性溶媒中、ジシクロヘキシルアミンの存在下で、そのクロロホルマーのヒドロキシル化合物との反応により、得られる。成分 R " OH がペンタフルオロフェノール S 3 3 . 22 または 2 - ヒドロキシピリジン S 3 3 . 23 である類似の反応は、Syn., 1986, 303, and Chem. Ber. 118, 468, 1985 に記載されるように、エーテル性溶媒中、トリエチルアミンの存在下で行われる。

20

30

【0374】

スキーム 3 3、例 4 は、アルキルオキシカルボニルイミダゾール S 3 3 . 8 が使用されるカルバマーの調製を説明する。この手順において、アルコール S 3 3 . 5 は、等モル量のカルボニルジイミダゾール S 3 3 . 11 と反応されて、中間体 S 3 3 . 8 が調製される。その反応は、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) 中で行われる。次に、アシルオキシイミダゾール S 3 3 . 8 は、等モル量のアミン R ' NH₂ と反応されて、カルバマー S 3 3 . 7 をもたらす。その反応は、Tet. Lett., 42, 2001, 5227 に記載されるように、非プロトン性溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中で行われて、カルバマー S 3 3 . 7 をもたらす。

40

【0375】

スキーム 3 3、例 5 は、中間体アルコキシカルボニルベンズトリアゾール S 3 3 . 13 によるカルバマーの調製を説明する。この手順において、アルコール ROH は、室温で、等モル量のベンズトリアゾールカルボニルクロリド S 3 3 . 12 と反応されて、アルコキシカルボニル生成物 S 3 3 . 13 をもたらす。その反応は、Synthesis, 1977, 704 に記載されるように、有機溶媒 (例えば、ベンゼンまたはトルエン) 中、第三級有機アミン (例えば、トリエチルアミン) の存在下で行われる。次に、その生成物は、アミン R ' NH₂ と反応されて、カルバマー S 3 3 . 7 をもたらす。その反応は、Synthesis, 1977, 704 に記載されるように、トルエンまたはエタノール中、室温 ~ 約 80 °C で行われる。

50

【0376】

スキーム33、例6は、カルバマートの調製を説明し、ここで、カーボネート($R''O$)₂CO、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をもたらす。次に、後者の試薬は、アミン $R'NH_2$ と反応されて、カルバマートS33.7をもたらす。試薬S33.15がヒドロキシベンズトリアゾールS33.19から誘導される手順は、*Synthesis*, 1993, 908に記載され；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に記載され；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に記載され；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に記載される。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、室温で行われる。

10

【0377】

スキーム33、例7は、アルコキシカルボニルアジドS33.16からのカルバマートの調製を説明する。この手順において、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をもたらす。次に、後者の化合物は、等モル量のアミン $R'NH_2$ と反応されて、カルバマートS33.7をもたらす。その反応は、例えば、*Synthesis*, 1982, 404に記載されるように、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド)中、室温で行われる。

20

【0378】

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ルバマートの調製を説明する。この手順(これは、*Synthetic Organic Chemistry*, R.B. Wagner, H.D. Zook, Wiley, 1953, p. 647に記載される)において、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、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下にて、合わせられて、カルバマートS33.7をもたらす。

【0379】

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ルバマートの調製を説明する。この手順(これは、*Synthetic Organic Chemistry*, R.B. Wagner, H.D. Zook, Wiley, 1953, p. 645に記載される)において、反応物は、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など)中、室温で合わせられて、カルバマートS33.7をもたらす。

30

【0380】

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ルバマートの調製を説明する。この手順(これは、*Chem. Lett.* 1972, 373で記述されている)において、反応物は、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、室温で合わせられる。その溶液に一酸化炭素が通され、反応が進行して、カルバマートS33.7をもたらす。

40

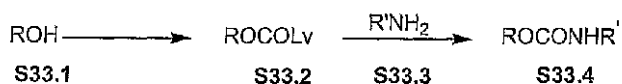
【0381】

(スキーム33.カルバマートの調製)

一般的反応

【0382】

【化94】

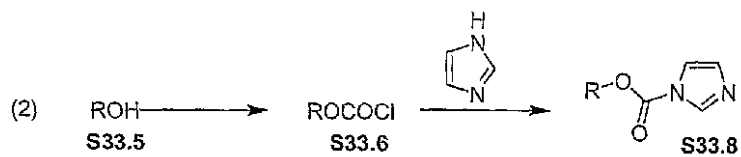


50

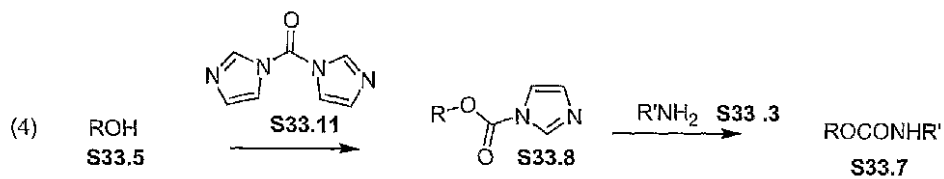
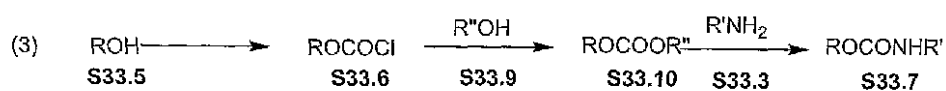
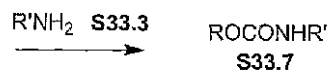
例

【 0 3 8 3 】

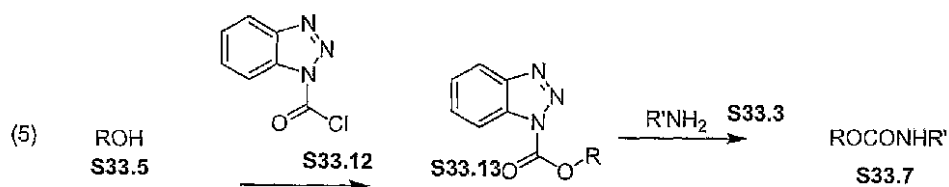
【 化 9 5 】



10



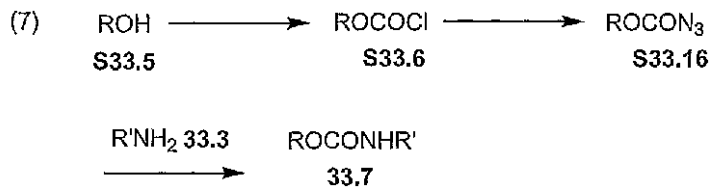
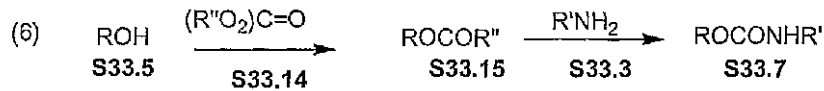
20



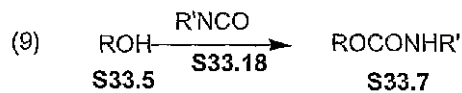
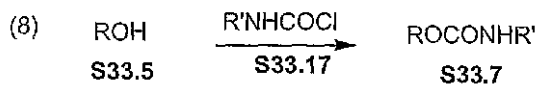
30

【 0 3 8 4 】

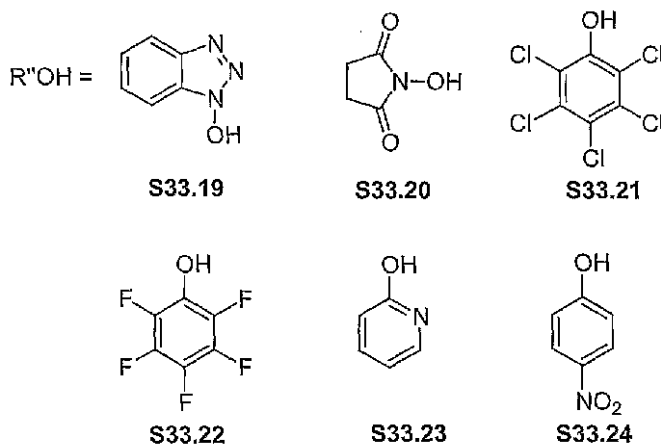
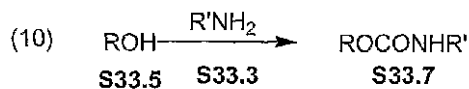
【化 9 6】



10



20



30

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

ホスホン酸をアミデートおよびエステルに変換する多数の方法が利用可能である。ある群の方法において、このホスホン酸は、単離され、活性化された中間体(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(in situ)活性化されるかのいずれかである。

40

【0385】

ホスホン酸の塩化ホスホリルへの変換は、塩化チオニルとの反応により(例えば、J. Gen. Chem. USSR, 1983, 53, 480, Zh. Obshchei Khim., 1958, 28, 1063またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144に記載される)、または塩化オキサリルとの反応により(J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3251またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144に記載される)、または五塩化リンとの反応により(J. Org. Chem., 2001, 66, 329またはJ. Med. Chem., 1995, 38, 1372で記載

50

される)、達成される。次に、生じた塩化ホスホリルは、塩基の存在下で、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生成物をもたらす。

【0386】

ホスホン酸は、J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 312 または Nucleosides & Nucleotides (2000) 19:1885 に記載されるように、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、ホスホン酸の、塩化トリクロロメチルスルホニル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得られる(これは Tet. Lett. (1996) 7857 または Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8:663 に記載される)。次に、活性化されたスルホニルオキシ誘導体は、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をもたらす。

10

【0387】

あるいは、そ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物質の存在下で、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 に記載される。ホスホン酸の活性化およびカップリングの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 に記載される。

20

【0388】

ホスホン酸からアミデートおよびエステルの調製するための多数のさらなるカップリング試薬が記載されている。その物質としては、Aldrichiol-2、ならびに PYBOP および BOP (J. Org. Chem., 1995, 60, 5214 および J. Med. Chem. (1997) 40:3842 に記載される)、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) (J. Med. Chem. (1996) 39:4958 に記載される)、ジフェニルホスホリルアジド (J. Org. Chem. (1984) 49:1158 に記載される)、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) (Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8:1013 に記載される)、プロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(Brop) (Tet. Lett., (1996) 37:3997 に記載される)、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(Nucleosides & Nucleotides 1995, 14, 871 に記載される)、およびクロロリン酸ジフェニル (J. Med. Chem., 1988, 31, 1305 に記載される) が挙げられる。

30

【0389】

ホスホン酸は、Mitsunobu 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、そ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で、合わせられる。その手順は、Org. Lett., 2001, 3, 643, または J. Med. Chem., 1997, 40, 3842 に記載される。

40

【0390】

ホスホン酸エステルはまた、適切な塩基の存在下で、ホスホン酸とハロ化合物との間の反応により、得られる。その方法は、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 に記載される。

【0391】

50

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ンビスアミデートへの変換（スキーム 34）、ホスホンアミデートへの変換（スキーム 35）、ホスホネートモノエステルへの変換（スキーム 36）およびホスホネートジエステル（スキーム 37）への変換を説明する。スキーム 38 は、gem-ジアルキルアミノホスホネート試薬の合成を説明する。

【0392】

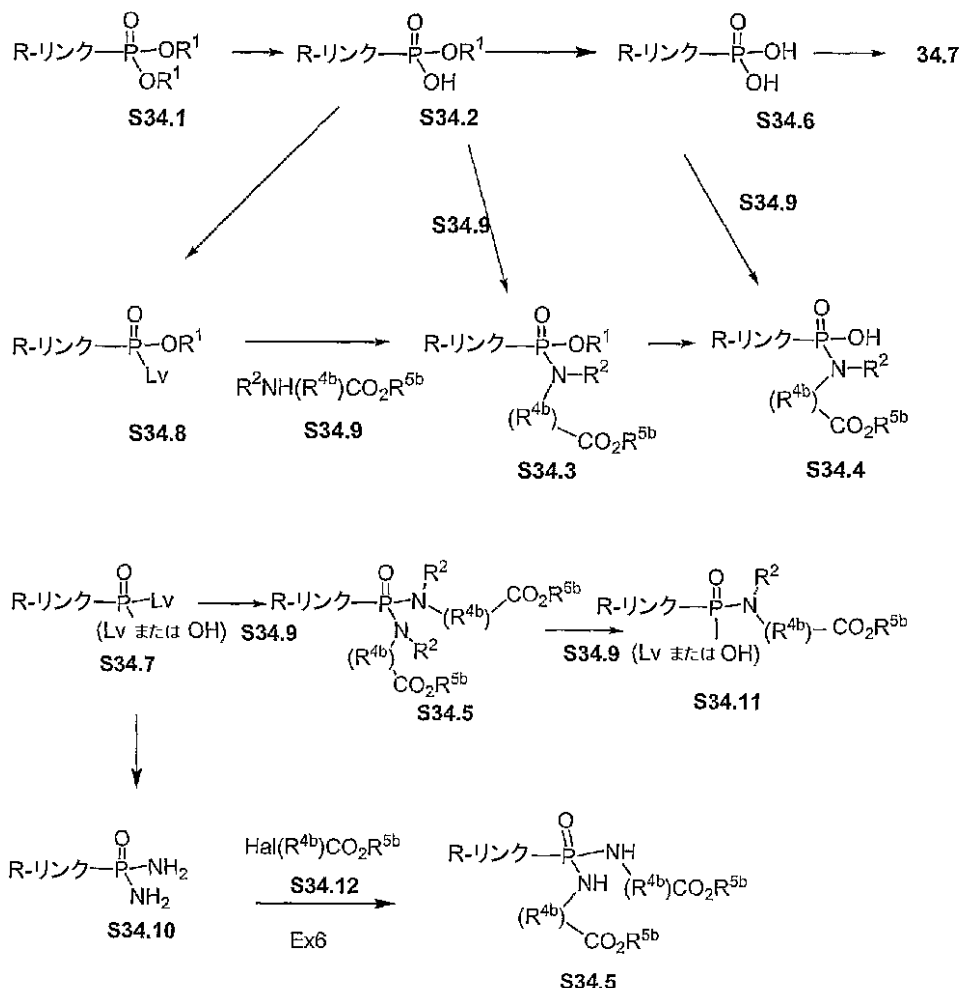
スキーム 34 は、ホスホネートジエステル S 34 . 1 のホスホンビスアミデート S 34 . 5 への変換のための種々の方法を説明する。ジエステル S 34 . 1（前述のように調製される）は、モノエステル S 34 . 2 またはホスホン酸 S 34 . 6 のいずれかに加水分解される。これらの変換のために用いられる方法は、上に記載される。モノエステル S 34 . 2 は、アミノエステル S 34 . 9 との反応により、モノアミデート S 34 . 3 へと変換され、ここで、R² 基は、H またはアルキルであり；R^{4b} 基は、二価アルキレン部分（例えば、CHCH₃、CHCH₂CH₃、CH(CH(CH₃)₂)、CH(CH₂Ph) など）、または天然もしくは修飾アミノ酸中に存在している側鎖基であり；そして R^{5b} 基は、C₁ ~ C₁₂ 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）；C₆ ~ C₂₀ アリール（例えば、フェニルまたは置換フェニル）；あるいは C₆ ~ C₂₀ 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。その反応物は、必要に応じて活性化剤（例えば、ヒドロキシベンズトリアゾール）の存在下で（J. Am. Chem. Soc., (1957) 79: 3575 に記載される）、カップリング物質（例えば、カルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド））の存在下で、合わされて、アミデート生成物 S 34 . 3 を生成する。そのアミデート形成反応はまた、カップリング物質（例えば、BOP（J. Org. Chem., (1995) 60: 5214 に記載される）、Aldrichiol、PYBOP、およびアミドおよびエステルの調製のために用いられる類似のカップリング物質）の存在下で行われる。あるいは、反応物 S 34 . 2 および S 34 . 9 は、Mitsunobu 反応により、モノアミデート S 34 . 3 に変換される。Mitsunobu 反応によるアミデートの調製は、J. Med. Chem., (1995) 38: 2742 に記載される。等モル量のその反応物質は、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、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で、合わせられる。そのように得られたモノアミデートエステル S 34 . 3 は、次に、アミデートホスホン酸 S 34 . 4 に変換される。その加水分解反応に使用される条件は、前述のように、R¹ 基の性質に依存する。次に、ホスホン酸アミデート S 34 . 4 は、上述のように、アミノエステル S 34 . 9 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 34 . 5 を生成する（ここで、それらのアミノ置換基は、同一でも異なってもよい）。あるいは、ホスホン酸 S 34 . 6 は、2 種の異なるアミノエステル試薬（すなわち、R², R^{4b} または R^{5b} が異なる S 34 . 9）で同時に処理され得る。次に、生じたビスアミデート生成物 S 34 . 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。

【0393】

スキーム 34

【0394】

【化 9 7】



10

20

30

40

この手順の一例は、スキーム 34、例 1 に示される。この手順において、ホスホン酸ジベンジル S 34 . 14 は、J . Org . Chem . , 1995 , 60 , 2946 に記載されるように、トルエン中、還流で、ジアザビスクロオクタン (D A B C O) と反応されて、ホスホン酸モノベンジル S 34 . 15 をもたらす。次に、その生成物は、ピリジン中、等モル量のアラニン酸エチル S 34 . 16 およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応されて、アミデート生成物 S 34 . 17 をもたらす。次に、ベンジル基が、例えば、パラジウム触媒による水素化分解によって除去されて、一塩基酸生成物 S 34 . 18 をもたらす (これは、J . Med . Chem . (1997) 40 (23) : 3842 によると、不安定であり得る)。次に、この化合物 S 34 . 18 は、J . Med . Chem . , 1995 , 38 , 2742 に記載されるように、Mitsunobu 反応で、ロイシン酸エチル S 34 . 19、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートと反応されて、ビスアミデート生成物 S 34 . 20 をもたらす。

【 0 3 9 5 】

上の手順を使用するが、ロイシン酸エチル S 34 . 19 またはアラニン酸エチル S 34 . 16 の代わりに異なるアミノエステル S 34 . 9 を使用する場合、対応する生成物 S 34 . 5 が得られる。

【 0 3 9 6 】

あるいは、ホスホン酸 S 34 . 6 は、上に記載されるカップリング反応の使用により、ビスアミデート S 34 . 5 に変換される。その反応は、1 段階 (この場合、生成物 S 34 . 5 中に存在す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) で行われる。

【 0 3 9 7 】

50

上記方法の一例は、スキーム 34、例 2 に示される。この手順において、ホスホン酸 S 34 . 6 は、例えば、J . Chem . Soc . , Chem . Comm . , 1991 , 1063 に記載されるように、ピリジン溶液中で、過剰のフェニルアラニン酸エチル S 34 . 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 S 34 . 22 が得られる。

【0398】

上の手順を使用するが、フェニルアラニン酸エチルの代わりに、異なるアミノエステル S 34 . 9 を使用する場合、対応する生成物 S 34 . 5 が得られる。

【0399】

さらなる代替として、ホスホン酸 S 34 . 6 は、モノまたはビス - 活性化誘導体 S 34 . 7 に変換され、ここで、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 S 34 . 7 (Lv = Cl) への変換は、Organic Phosphorus Compounds , G . M . Kosolapoff , L . Maeir , eds , Wiley , 1976 , p . 17 に記載されるように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどの反応により行われる。ホスホン酸のモノイミダゾリド S 34 . 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 に記載される。あるいは、そのホスホン酸は、Nucleosides and Nucleotides , 2000 , 10 , 1885 に記載されるように、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。次に、その活性化された生成物は、塩基の存在下で、アミノエステル S 34 . 9 と反応されて、ビスアミデート S 34 . 5 が得られる。この反応は、1 段階（この場合、生成物 S 34 . 5 中に存在する窒素置換基は、同じである）、または中間体 S 34 . 11 を介する 2 段階（この場合、その窒素置換基は、異なり得る）で行われる。

10

20

【0400】

これらの方法の例は、スキーム 34、例 3 および 5 に示される。スキーム 34、例 3 に説明される手順において、ホスホン酸 S 34 . 6 は、Zh . Obschei Khim . , 1958 , 28 , 1063 に記載されるように、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 S 34 . 23 が得られる。次に、その生成物は、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、そして塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で、セリン酸ブチル S 34 . 24 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 34 . 25 をもたらす。

30

【0401】

上の手順を使用するが、セリン酸ブチル S 34 . 24 の代わりに、異なるアミノエステル S 34 . 9 を使用する場合、対応する生成物 S 34 . 5 が得られる。

【0402】

スキーム 34、例 5 に説明される手順において、ホスホン酸 S 34 . 6 は、J . Chem . Soc . Chem . Comm . , 1991 , 312 に記載されるように、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリド S 34 . S 32 が得られる。次に、その生成物は、アセトニトリル溶液中、室温で、1 モル当量のアラニン酸エチル S 34 . 33 と反応されて、一置換生成物 S 34 . S 34 を生成する。次に、後者の化合物は、カルボニルジイミダゾールと反応されて、活性化中間体 S 34 . 35 が生成し、次に、この生成物は、同じ条件下で、N - メチルアラニン酸エチル S 34 . 33 a と反応されて、ビスアミデート生成物 S 34 . 36 が得られる。

40

【0403】

上の手順を使用するが、アラニン酸エチル S 34 . 33 または N - メチルアラニン酸エチル S 34 . 33 a の代わりに、異なるアミノエステル S 34 . 9 を使用する場合、対応する生成物 S 34 . 5 が得られる。

【0404】

中間体モノアミデート S 34 . 3 はまた、上に記載される手順を使用して、最初にモノ

50

エステルを活性化誘導体 S 3 4 . 8 (ここで、Lv は、脱離基 (例えば、ハロ、イミダゾリルなど)) に変換することにより、モノエステル S 3 4 . 2 から調製される。次に、生成物 S 3 4 . 8 は、塩基 (例えば、ピリジン) の存在下で、アミノエステル S 3 4 . 9 と反応されて、中間体モノアミデート生成物 S 3 4 . 3 が得られる。次に、後者の化合物は、上に記載されるように、R¹ 基を除去することにより、そして、その生成物をアミノエステル S 3 4 . 9 とカップリングさせることにより、ビスアミデート S 3 4 . 5 に変換される。

【0405】

この手順の一例 (ここで、上記ホスホン酸は、クロロ誘導体 S 3 4 . 2 6 への変換により、活性化される) は、スキーム 3 4、例 4 に示される。この手順において、ホスホン酸モノベンジルエステル S 3 4 . 1 5 は、Tet. Letters, 1994, 35, 4097 に記載されるように、ジクロロメタン中、塩化チオニルと反応されて、塩化ホスホリル S 3 4 . 2 6 をもたらす。次に、その生成物は、アセトニトリル溶液中、室温で、1 モル当量の 3 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸エチル S 3 4 . 2 7 と反応されて、モノアミデート生成物 S 3 4 . 2 8 を生成する。後者の化合物は、酢酸エチル中、5 % パラジウム炭素触媒で水素化されて、一塩基酸生成物 S 3 4 . 2 9 を生成する。その生成物は、テトラヒドロフラン中、等モル量のアラニン酸ブチル S 3 4 . 3 0、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリエチルアミンとの Mitsunobu カップリング手順に供されて、ビスアミデート生成物 S 3 4 . 3 1 が得られる。

10

【0406】

上の手順を使用するが、3 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸エチル S 3 4 . 2 7 またはアラニン酸ブチル S 3 4 . 3 0 の代わりに、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を使用する場合、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

20

【0407】

活性化ホスホン酸誘導体 S 3 4 . 7 はまた、ジアミノ化合物 S 3 4 . 1 0 を介して、ビスアミデート S 3 4 . 5 へと変換される。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) の対応するアミノアナログ S 3 4 . 1 0 への変換は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir 著、Wiley, 1976 に記載される。次に、ビスアミノ化合物 S 3 4 . 1 0 は、極性有機溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド) 中、塩基 (例えば、4, 4 - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) または炭酸カリウム) の存在下で、高温でハロエステル S 3 4 . 1 2 (Hal = ハロゲン、すなわち、F、Cl、Br、I) と反応されて、ビスアミデート S 3 4 . 5 を生成する。あるいは、S 3 4 . 6 は、2 種の異なるアミノエステル試薬 (すなわち、R^{4b} または R^{5b} が異なる S 3 4 . 1 2) で同時に処理され得る。次に、生じたビスアミデート生成物 S 3 4 . 5 の混合物は、例えば、クロマトグラフィーにより、分離可能であり得る。

30

【0408】

この手順の一例は、スキーム 3 4、例 6 に示される。この方法において、ジクロロホスネート S 3 4 . 2 3 は、アンモニアと反応されて、ジアミド S 3 4 . 3 7 をもたらす。この反応は、水溶液、アルコール水溶液またはアルコール溶液中、還流温度で行われる。次に、生じたジアミノ化合物は、塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下で、そして必要に応じて触媒量のヨウ化カリウムの存在下で、極性有機溶媒 (例えば、N - メチルピロリジノン) 中、約 150 ° で、2 モル当量の 2 - ブロモ - 3 - メチル酪酸エチル S 3 4 . 3 8 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 3 4 . 3 9 をもたらす。

40

【0409】

上の手順を使用するが、2 - ブロモ - 3 - メチル酪酸エチル S 3 4 . 3 8 の代わりに、異なるハロエステル S 3 4 . 1 2 を使用する場合、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

【0410】

スキーム 3 4 に示される手順はまた、ビスアミデートの調製に適用可能であり、ここで

50

、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 3 4、例 7 は、チロシンから誘導されるビスアミデートの調製を説明する。この手順において、モノイミダゾリド S 3 4 . 3 2 は、例 5 に記載されるように、チロシン酸プロピル S 3 4 . 4 0 と反応されて、モノアミデート S 3 4 . 4 1 を生成する。この生成物は、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリド S 3 4 . 4 2 が得られ、この物質は、さらなる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 S 3 4 . 4 3 を生成する。

【 0 4 1 1 】

上の手順を使用するが、チロシン酸プロピル S 3 4 . 4 0 の代わりに、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を用いる場合、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。上の手順の 2 段階で使用されるアミノエステルは、同じであっても異なってもよく、その結果、同一または異なるアミノ置換基を有するビスアミデートが調製される。

10

【 0 4 1 2 】

スキーム 3 5 は、ホスホネートモノアミデートの調製のための方法を説明する。

【 0 4 1 3 】

一つの手順において、ホスホネートモノエステル S 3 4 . 1 は、スキーム 3 4 に記載されるように、活性化誘導體 S 3 4 . 8 へと変換される。次にこの化合物は、上に記載されるように、塩基の存在下で、アミノエステル S 3 4 . 9 と反応されて、モノアミデート生成物 S 3 5 . 1 をもたらす。

【 0 4 1 4 】

上記手順は、スキーム 3 5、例 1 に説明される。この方法において、ホスホン酸モノフェニル S 3 5 . 7 は、J . G e n . C h e m . U S S R . , 1 9 8 3 , 3 2 , 3 6 7 に記載されるように、例えば、塩化チオニルと反応されて、クロロ生成物 S 3 5 . 8 が得られる。次に、その生成物は、スキーム 3 4 に記載されるように、アラニン酸エチル S 3 と反応されて、アミデート S 3 5 . 1 0 を生成する。

20

【 0 4 1 5 】

上の手順を使用するが、アラニン酸エチル S 3 5 . 9 の代わりに、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を使用する場合、対応する生成物 S 3 5 . 1 が得られる。

【 0 4 1 6 】

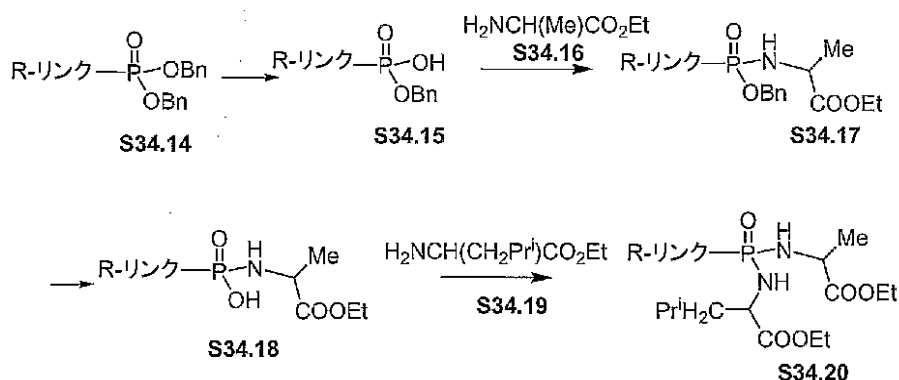
あるいは、ホスホネートモノエステル S 3 4 . 1 は、スキーム 3 4 に記載されるように、アミノエステル S 3 4 . 9 とカップリングされて、アミデート S 3 3 5 . 1 を生成する。必要である場合、次に、R¹ 置換基は、初期開裂により変化されて、ホスホン酸 S 3 5 . 2 をもたらす。この変換の手順は、R¹ 基の性質に依存しており、そして上に記載される。次に、そのホスホン酸は、アミンおよびホスホン酸のカップリングについてスキーム 3 4 に記載される同じカップリング手順（カルボジイミド、A l d r i t h i o l - 2、P Y B O P、M i t s u n o b u 反応など）を使用して、ヒドロキシ化合物 R³ O H（ここで、R³ 基は、アリール、複素環、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルなどである）との反応により、エステルアミデート生成物 S 3 5 . 3 に変換される。

30

【 0 4 1 7 】

【化 9 8】

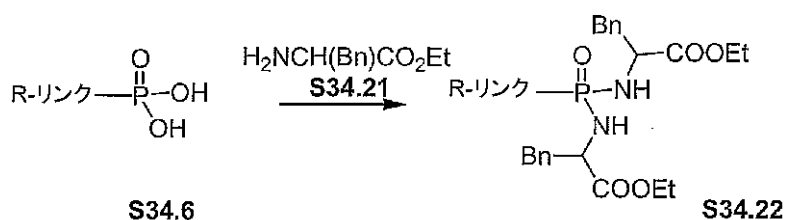
スキーム 34 実施例 1



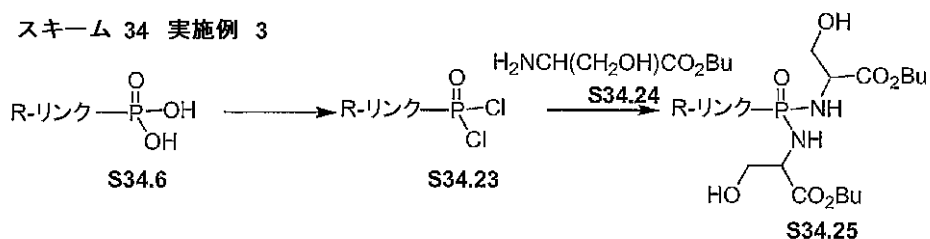
【 0 4 1 8 】

【化 9 9】

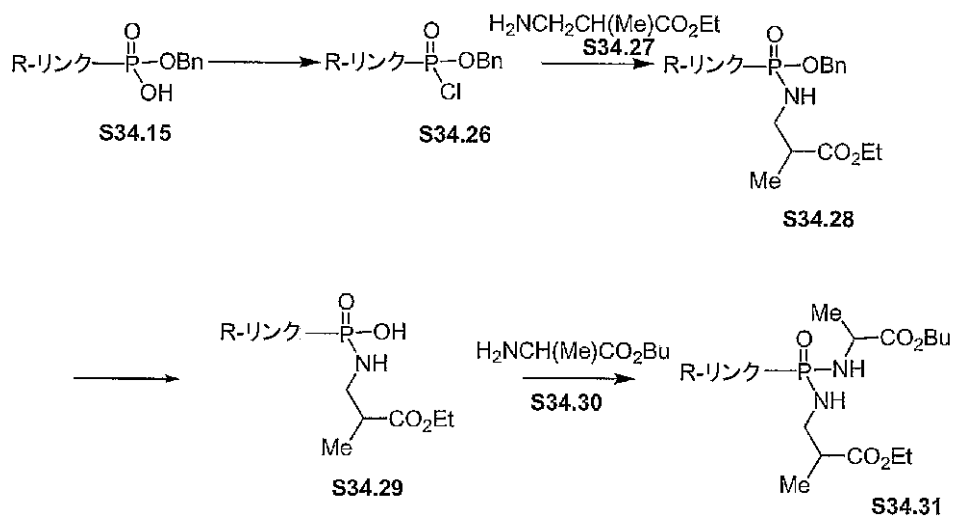
スキーム 34 実施例 2



スキーム 34 実施例 3



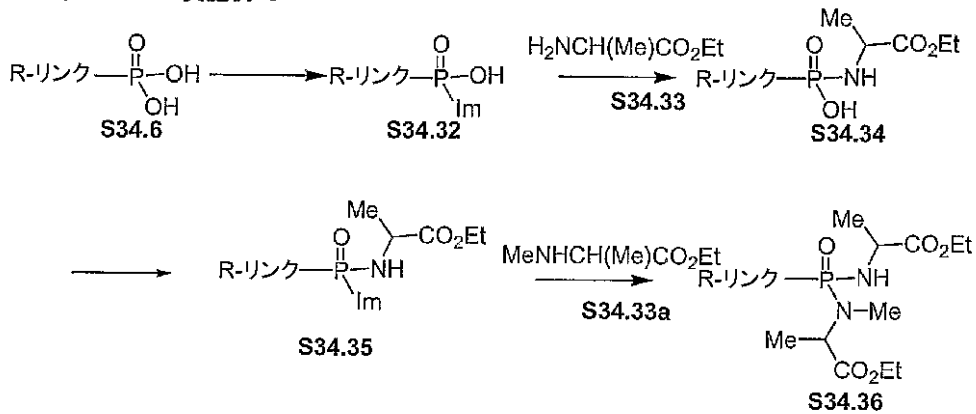
スキーム 34 実施例 4



【 0 4 1 9 】

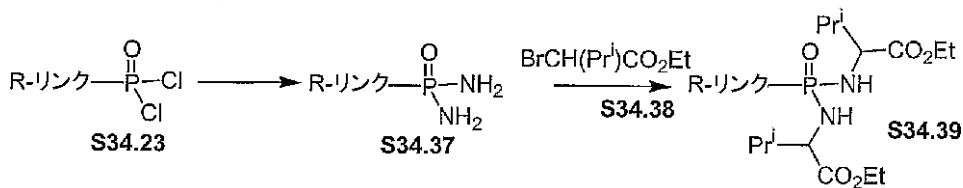
【化 1 0 0】

スキーム 34 実施例 5



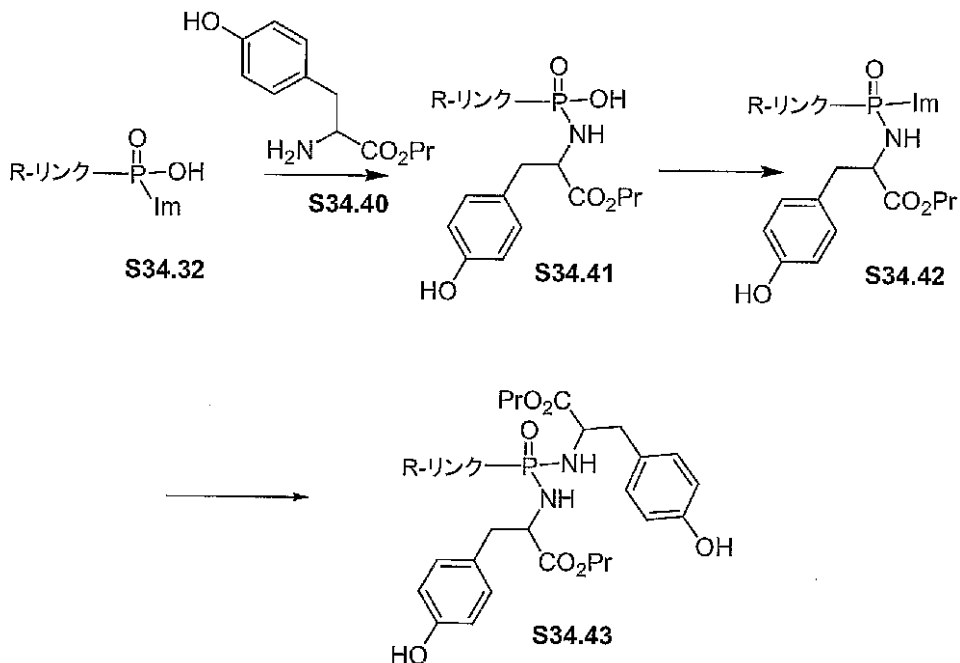
10

スキーム 34 実施例 6



20

スキーム 34 実施例 7



30

40

この方法の例は、スキーム 35、例 2 および 3 に示される。例 2 に示される順序において、ホスホン酸モノベンジル S 35 . 1 1 は、上に記載される方法のうちの 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 S 35 . 1 2 へと変換される。次に、そのベンジル基は、酢酸エチル溶液中、5 % パラジウム炭素触媒での接触水素化により除去されて、ホスホン酸アミデート S 35 . 1 3 をもたらす。次に、その生成物は、例えば、Tet. Lett., 2001, 42, 8841 に記載されるように、ジクロロメタン溶液中で、等モル量の 1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドおよびトリフルオロエタノール S 35 . 1 4 と室温で反応されて、アミデートエステル S 35 . 1 5 を生成する。

50

【0420】

スキーム35、例3で示される順序において、モノアミデートS35.13は、テトラヒドロフラン溶液中で、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と室温でカップリングされて、アミデートエステル生成物S35.17を生成する。

【0421】

上の手順を使用するが、アラニン酸エチル生成物S35.12の代わりに、異なる一塩基酸S35.2を使用する場合、そして、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の代わりに、異なるヒドロキシ化合物 R^3OH を使用する場合、対応する生成物S35.3が得られる。

10

【0422】

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を生成する。次に、その生成物は、スキーム34に記載されるように、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を生成する。適宜、 R^1 基の性質は、上に記載される手順を使用して変化され、生成物S35.3が得られる。この方法は、スキーム35、例4に説明される。この順序において、モノフェニルホスホリルクロリドS35.18は、スキーム34に記載されるように、アンモニアと反応されて、アミノ生成物S35.19を生成する。次に、この物質は、N-メチルピロリジノン溶液中、170 で、2-プロモ-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をもたらす。

20

【0423】

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

【0424】

モノアミデート生成物S35.3はまた、二重に活性化されたホスホネート誘導体S34.7から調製される。この手順において(その例は、Synlett, 1998, 1, 73に記載される)、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。次に、後者の化合物は、極性有機溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)中で、塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)の存在下で、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を生成する。

30

【0425】

上記方法は、スキーム35、例5に説明される。この方法において、二塩化ホスホリルS35.22は、ジクロロメタン溶液中、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を生成する。次に、その生成物は、炭酸カリウムを含むジメチルホルムアミド中で、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を生成する。

【0426】

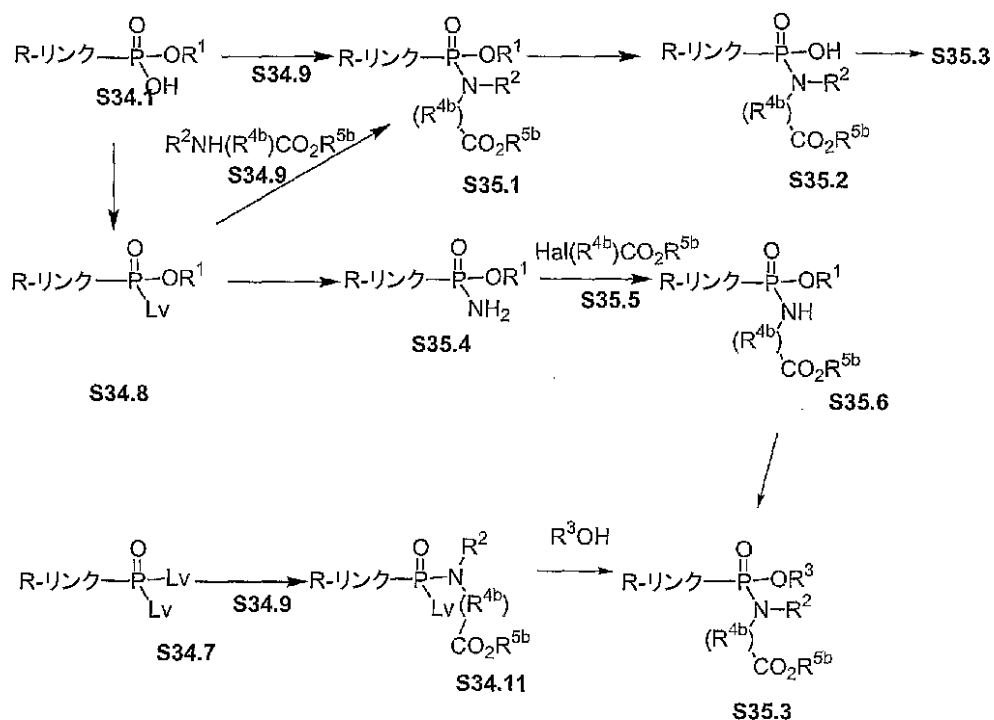
これらの手順を使用するが、N-メチルチロシン酸エチルS35.23またはフェノールS35.25の代わりに、アミノエステルS34.9および/またはヒドロキシ化合物 R^3OH を用いる場合、対応する生成物S35.3が得られる。

40

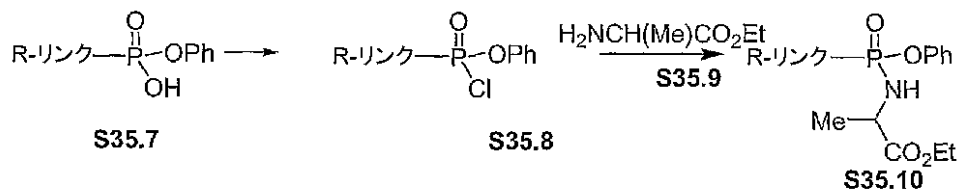
【0427】

【化 1 0 1】

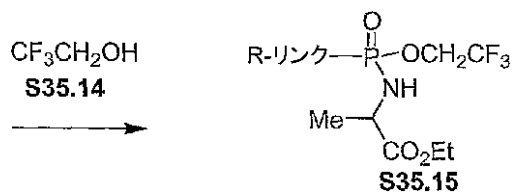
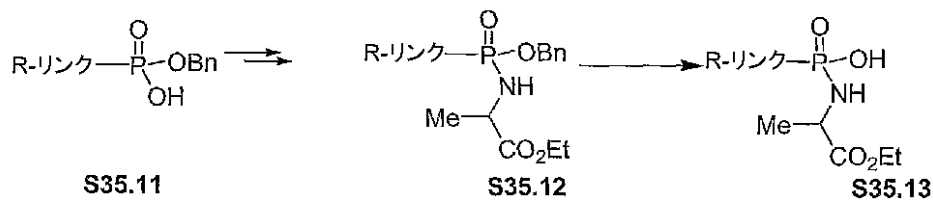
スキーム 35



スキーム 35 実施例 1



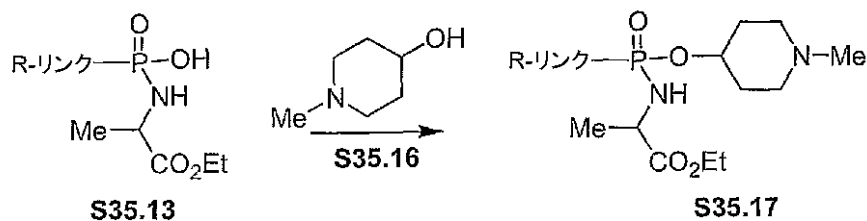
スキーム 35 実施例 2



【 0 4 2 8 】

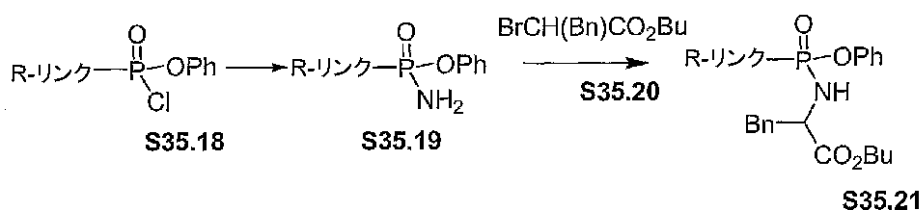
【化 1 0 2】

スキーム 35 実施例 3



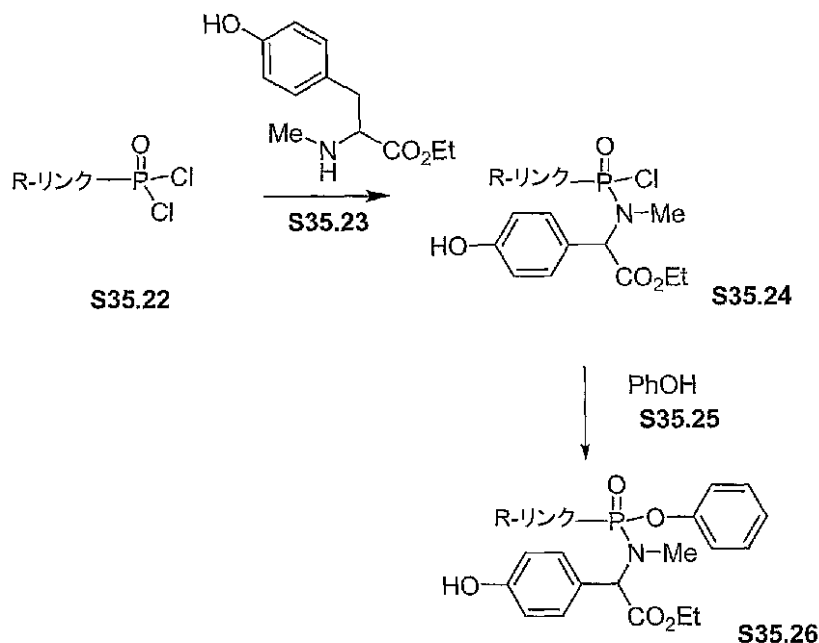
10

スキーム 35 実施例 4



20

スキーム 35 実施例 5



30

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の調製のための方法を説明し、ここで、そのエステル基のうちの 1 個は、カルボアルコキシ置換基を取り込む。

40

【0429】

一つの手順において、ホスホネートモノエステル S34.1 (これは、上に記載されるように調製される) は、上に記載される方法のうちの 1 つを用いて、ヒドロキシエステル S36.1 (ここで、R^{4b} 基および R^{5b} 基は、スキーム 34 に記載されるとおりである) とカップリングされる。例えば、等モル量のその反応物質は、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) の存在下でカップリングされ (Aust. J. Chem., 1963, 609 に記載される)、そして必要に応じて、ジメチルアミノピリジンの存在下で (Tet., 1999, 55, 12997 に記載される) カップリングされる。その反応は、不活性溶媒中、室温で行われる。

【0430】

50

上記手順は、スキーム 36、例 1 で説明される。この方法において、ホスホン酸モノフェニル S 36 . 9 は、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、ジクロロメタン溶液中、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオン酸エチル S 36 . 10 とカップリングされて、ホスホネート混合ジエステル S 36 . 11 が生成する。

【0431】

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

【0432】

ホスホネートモノエステル S 34 . 1 の混合ジエステル S 36 . 2 への変換はまた、O r g . L e t t . , 2001 , 643 に記載されるように、ヒドロキシエステル S 36 . 1 との M i t s u n o b u カップリング反応により、達成される。この方法において、反応物 34 . 1 および S 36 . 1 は、極性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、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で合わせられて、混合ジエステル S 36 . 2 が得られる。R¹ 置換基は、前述の方法を使用して、開裂により変化され、一塩基酸生成物 S 36 . 3 をもたらす。次に、その生成物は、例えば、上に記載される方法を使用して、ヒドロキシ化合物 R³ O H とカップリングされて、ジエステル生成物 S 36 . 4 が得られる。

【0433】

上記手順は、スキーム 36、例 2 で説明される。この方法において、ホスホン酸モノアリル S 36 . 12 は、テトラヒドロフラン溶液中、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で、乳酸エチル S 36 . 13 とカップリングされて、混合ジエステル S 36 . 14 が得られる。その生成物は、前述のように、アセトニトリル中で、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロライド（W i l k i n s o n 触媒）と反応されて、アリル基を除去し、そして一塩基酸生成物 S 36 . 15 を生成する。次に、後者の化合物は、ピリジン溶液中、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、室温で、1 モル当量の 3 - ヒドロキシピリジン S 36 . 16 とカップリングされて、混合ジエステル S 36 . 17 を生成する。

【0434】

上の手順を使用するが、乳酸エチル S 36 . 13 または 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに、異なるヒドロキシエステル S 36 . 1 および / または異なるヒドロキシ化合物 R³ O H を用いる場合、対応する生成物 S 36 . 4 が得られる。

【0435】

混合ジエステル S 36 . 2 はまた、活性化モノエステル S 36 . 5 の中間体（i n t e r m e d i a c y）を介して、モノエステル S 34 . 1 から得られる。この手順において、モノエステル S 34 . 1 は、五塩化リンとの反応により（例えば、J . O r g . C h e m . , 2001 , 66 , 329 に記載される）、あるいは塩化チオニルもしくは塩化オキサリル（L v = C l）、またはピリジン中の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（N u c l e o s i d e s a n d N u c l e o t i d e s , 2000 , 19 , 1885 に記載される）、あるいはカルボニルジイミダゾールとの反応により（J . M e d . C h e m . , 2002 , 45 , 1284 に記載される）、活性化化合物 S 36 . 5 に変換される。次に、生じた活性化モノエステルは、上に記載されるように、ヒドロキシエステル S 36 . 1 と反応されて、混合ジエステル S 36 . 2 を生成する。

【0436】

上記手順は、スキーム 36、例 3 で説明される。この順序において、ホスホン酸モノフェニル S 36 . 9 は、アセトニトリル溶液中、70 ° で、10 当量の塩化チオニルと反応され、塩化ホスホリル S 36 . 19 を生成する。次に、その生成物は、トリエチルアミンを含むジクロロメタン中で、4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ酪酸エチル S 36 . 20 と反応されて、混合ジエステル S 36 . 21 が得られる。

【0437】

10

20

30

40

50

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

【0438】

混合ホスホネートジエステルはまた、 R^3O 基の中間体 S 3 6 . 3 への取り込み（ここで、そのヒドロキシエステル部分は、既に取り込まれている）のための代替経路により、得られる。この手順において、一塩基酸中間体 S 3 6 . 3 は、先に記述したように、活性化誘導体 S 3 6 . 6（ここで、Lv は、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾールなどである））へと変換される。次に、その活性化中間体は、塩基の存在下で、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 S 3 6 . 4 を生成する。

10

【0439】

上記方法は、スキーム 3 6、例 4 で説明される。この順序において、ホスホネート一塩基酸 S 3 6 . 2 2 は、J . Med . Chem . , 1 9 9 5 , 3 8 , 4 6 4 8 に記載されるように、コリジンを含むテトラヒドロフラン中で、塩化トリクロロメタンスルホニルと反応されて、トリクロロメタンスルホニルオキシ生成物 S 3 6 . 2 3 を生成する。その化合物は、トリエチルアミンを含むジクロロメタン中、3 - （モルホリノメチル）フェノール S 3 6 . 2 4 と反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 2 5 を生成する。

【0440】

上の手順を使用するが、3 - （モルホリノメチル）フェノール S 3 6 . 2 4 の代わりに、異なるアルコール R^3OH を使用する場合、対応する生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

20

【0441】

ホスホネートエステル S 3 6 . 4 はまた、モノエステル S 3 4 . 1 に対して実行されるアルキル化反応により得られる。一塩基酸 S 3 4 . 1 とハロエステル S 3 6 . 7 との間の反応は、極性溶媒中、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン（Anal . Chem . , 1 9 8 7 , 5 9 , 1 0 5 6 に記載される）またはトリエチルアミン（J . Med . Chem . , 1 9 9 5 , 3 8 , 1 3 7 2 に記載される）の存在下で行われるか、あるいは非極性溶媒（例えば、ベンゼン）中、18 - クラウン - 6 の存在下で（Syn . Comm . , 1 9 9 5 , 2 5 , 3 5 6 5 に記載される）行われる。

【0442】

上記方法は、スキーム 3 6、例 5 で説明される。この手順において、一塩基酸 S 3 6 . 2 6 は、ジメチルホルムアミド中、8 0 ° で、2 - ブロモ - 3 - フェニルプロピオン酸エチル S 3 6 . 2 7 およびジイソプロピルエチルアミンと反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 2 8 をもたらす。

30

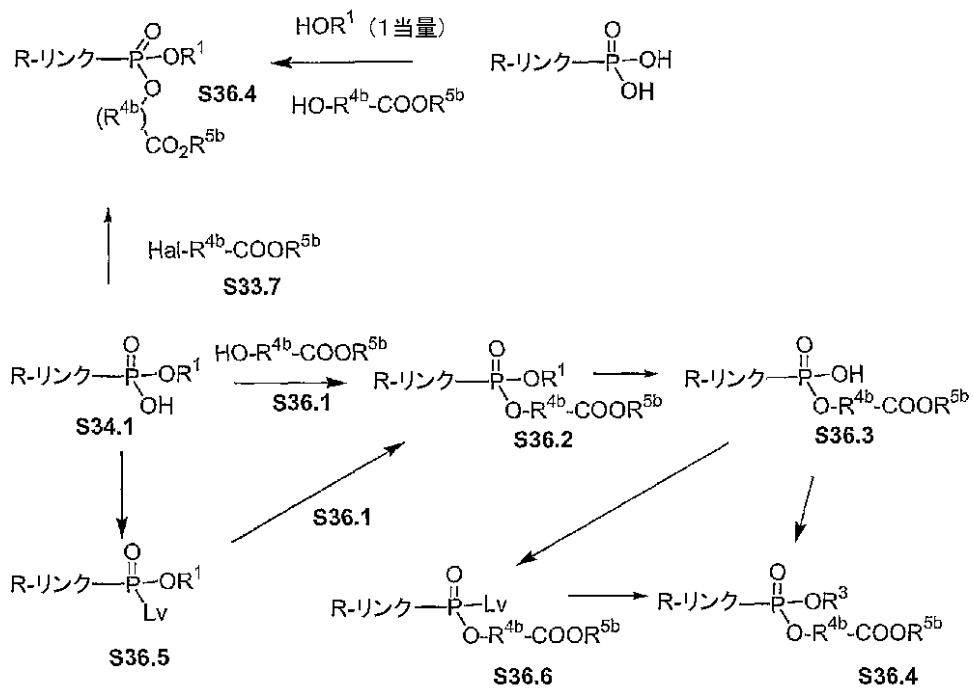
【0443】

上の手順を使用するが、2 - ブロモ - 3 - フェニルプロピオン酸エチル S 3 6 . 2 7 の代わりに、異なるハロエステル S 3 6 . 7 を使用する場合、対応する生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

【0444】

【化 1 0 3】

スキーム 36



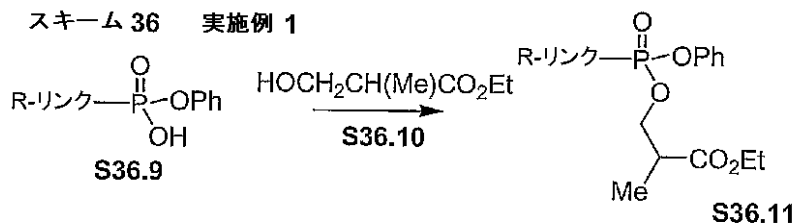
10

20

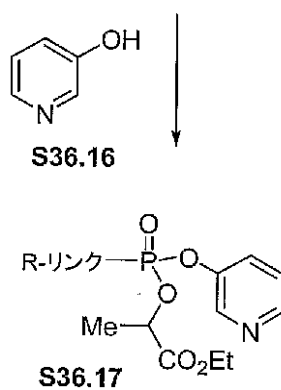
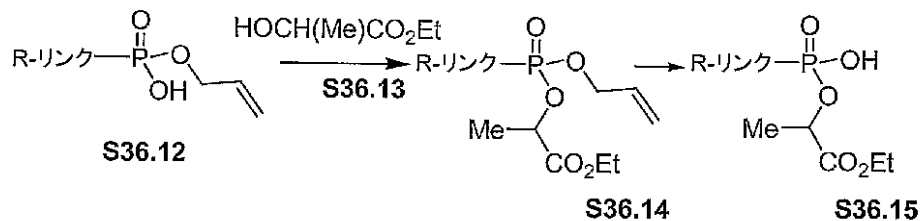
【 0 4 4 5 】

【化 1 0 4】

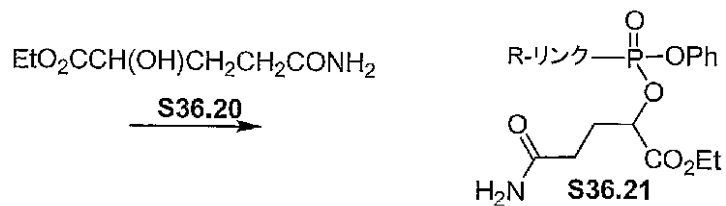
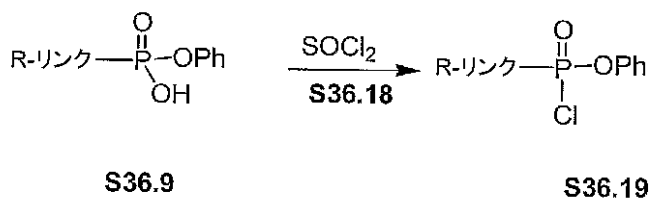
スキーム 36 実施例 1



スキーム 36 実施例 2



スキーム 36 実施例 3



【 0 4 4 6】

10

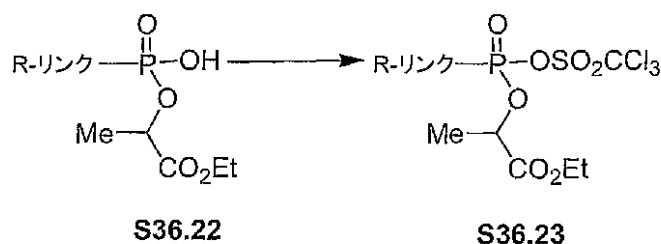
20

30

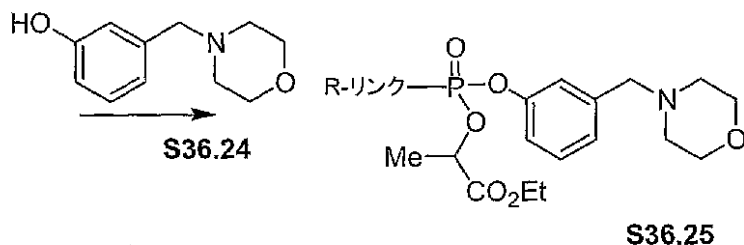
40

【化 1 0 5】

スキーム 36 実施例 4

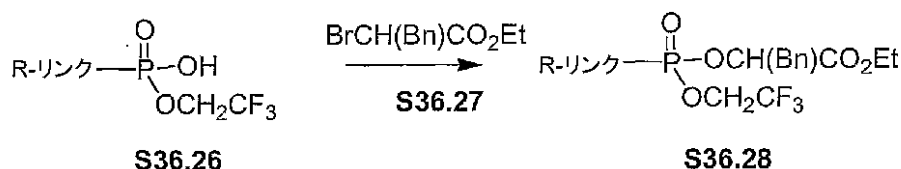


10



20

スキーム 36 実施例 5



30

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説明し、ここで、エステル置換基の両方は、カルボアルコキシ基を取り込む。

【0447】

その化合物は、ホスホン酸 S 3 4 . 6 から、直接的または間接的に調製される。一つの選択では、そのホスホン酸は、スキーム 3 4 ~ 3 6 で先に記載される条件（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 Mitsunobu 反応条件下にて、ヒドロキシエステル S 3 7 . 2 とカップリングされ、ジエステル生成物 S 3 7 . 3（ここで、そのエステル置換基は、同一である）をもたらす。

【0448】

この方法は、スキーム 3 7、例 1 で説明される。この手順において、ホスホン酸 S 3 4 . 6 は、Aldrich 1 - 2 およびトリフェニルホスフィンの存在下で、ピリジン中、約 70 °C で 3 モル当量の乳酸ブチル S 3 7 . 5 と反応されて、ジエステル S 3 7 . 6 をもたらす。

40

【0449】

上の手順を使用するが、乳酸ブチル S 3 7 . 5 の代わりに、異なるヒドロキシエステル S 3 7 . 2 を使用する場合、対応する生成物 S 3 7 . 3 が得られる。

【0450】

あるいは、ジエステル S 3 7 . 3 は、ホスホン酸 S 3 4 . 6 をハロエステル S 3 7 . 1 でアルキル化することにより、得られる。そのアルキル化反応は、エステル S 3 6 . 4 の調製についてスキーム 3 6 に記載される通りに行われる。

50

【0451】

この方法は、スキーム37、例2で説明される。この手順において、ホスホン酸S34.6は、ジメチルホルムアミド中、Anal. Chem., 1987, 59, 1056に記載されるように、約80 で過剰の3-プロモ-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を生成する。

【0452】

上の手順を使用するが、3-プロモ-2-メチルプロピオン酸エチルS37.7の代わりに、異なるハロエステルS37.1を使用する場合、対応する生成物S37.3が得られる。

10

【0453】

ジエステルS37.3はまた、ホスホン酸の活性化誘導体S34.7の、ヒドロキシエステルS37.2との置換反応により得られる。その置換反応は、極性溶媒中で、適当な塩基の存在下で、スキーム36に記載される通りに行われる。その置換反応は、過剰のヒドロキシエステルの存在下で行われ、ジエステル生成物S37.3（ここで、そのエステル置換基は、同一である）をもたらすか、あるいは限定された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、そのエステル置換基は、異なる）が調製される。

【0454】

上記方法は、スキーム37、例3および4で説明される。例3に示されるように、二塩化ホスホリルS35.22は、炭酸カリウムを含むテトラヒドロフラン中で、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。

20

【0455】

上の手順を使用するが、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の代わりに、異なるヒドロキシエステルS37.2を用いる場合、対応する生成物S37.3が得られる。

【0456】

スキーム37、例4は、等モル量の二塩化ホスホリル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（それによりモノエステル生成物S37.12が生成する）を記述する。この反応は、アセトニトリル中、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、70で行われる。次に、生成物S37.12は、同じ条件下で、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。

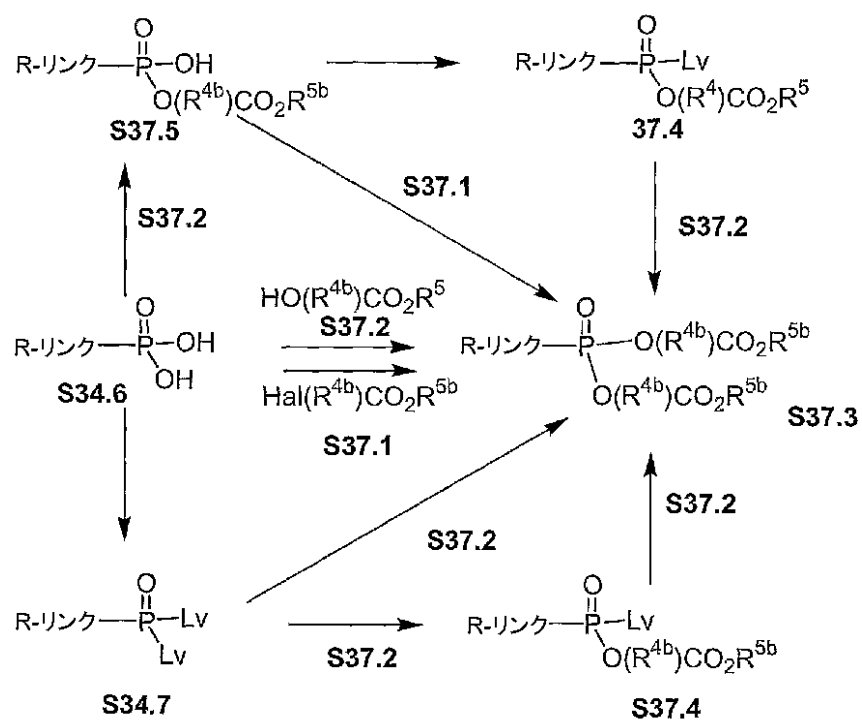
30

【0457】

上の手順を使用するが、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S37.13の代わりに、異なるヒドロキシエステルS37.2との連続反応を用いる場合、対応する生成物S37.3が得られる。

【0458】

スキーム 37



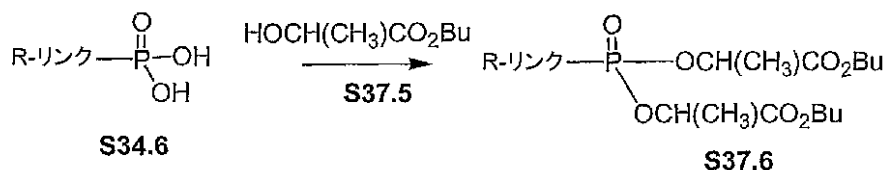
10

20

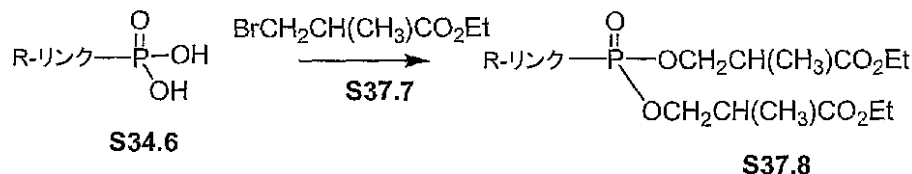
【 0 4 5 9 】

【化 1 0 7】

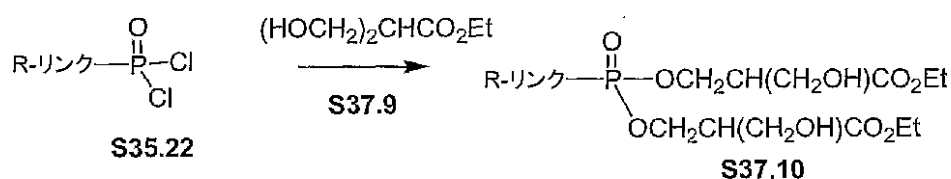
スキーム 37 実施例 1



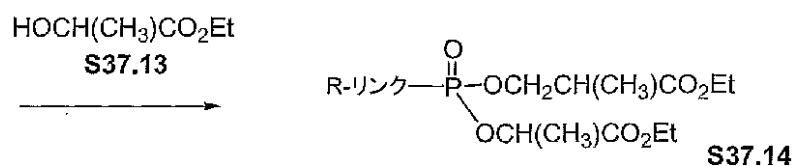
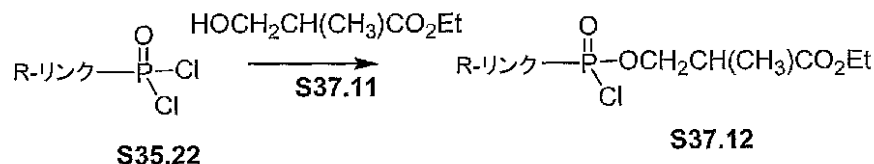
スキーム 37 実施例 2



スキーム 37 実施例 3



スキーム 37 実施例 4

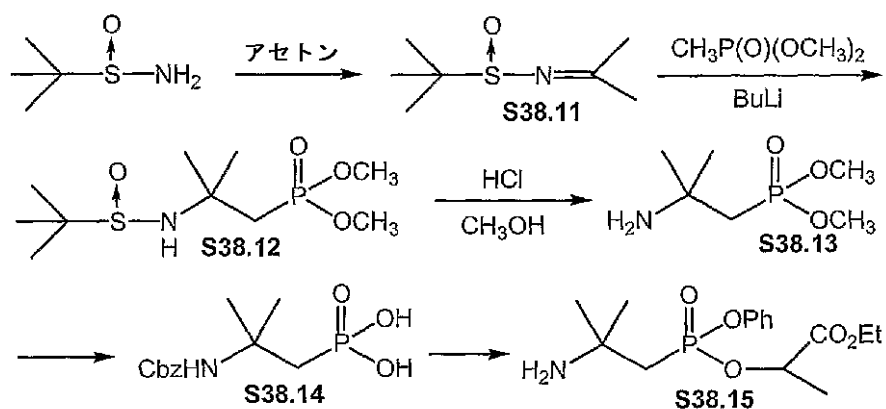


2, 2 - ジメチル - 2 - アミノエチルホスホン酸中間体は、スキーム 5 の経路により、調製され得る。2 - メチル - 2 - プロパンスルフィナムドのアセトンとの縮合により、スルフィニルイミン S 3 8 . 1 1 が得られる (J . O r g . C h e m . 1 9 9 9 , 6 4 , 1 2) 。 S 3 8 . 1 1 へのジメチルメチルホスホン酸リチウムの付加は、S 3 8 . 1 2 をもたらす。S 3 8 . 1 2 を酸性メタノール分解すると、アミン S 3 8 . 1 3 を提供する。アミンの C b z 基での保護、およびメチル基の除去は、ホスホン酸 S 3 8 . 1 4 を生成し、これは、先に報告した方法を使用して、所望の S 3 8 . 1 5 (スキーム 3 8 a) に変換され得る。化合物 S 3 8 . 1 4 の代替的な合成もまた、スキーム 3 8 b で示される。商業的に入手可能な 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールは、文献の方法 (J . O r g . C h e m . 1 9 9 2 , 5 7 , 5 8 1 3 ; S y n . L e t t . 1 9 9 7 , 8 , 8 9 3) に従って、アジリジン S 3 8 . 1 6 に変換される。ホスファイトのアジリジン開環により、S 3 8 . 1 7 が得られる (T e t r a h e d r o n L e t t . 1 9 8 0 , 2 1 , 1 6 2 3) 。 S 3 8 . 1 7 の再保護は、S 3 8 . 1 4 をもたらす。

【 0 4 6 0】

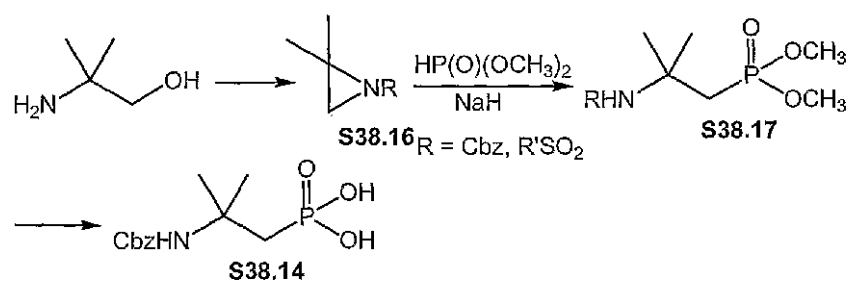
【化 1 0 8】

スキーム 38a



10

スキーム 38b



20

別の実施形態において、本発明は、結合体、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、その結合体は、式 I、II、III、または IV の化合物である。

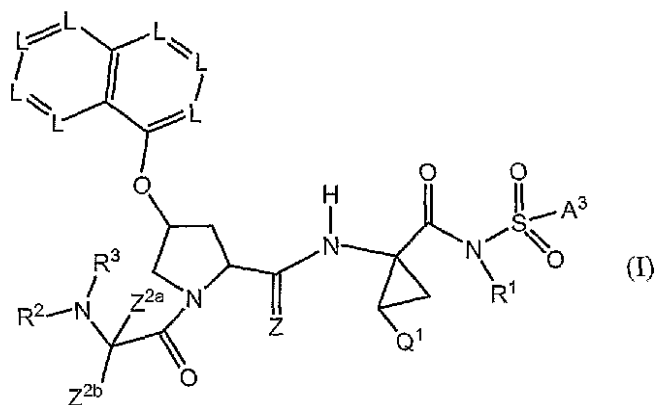
【 0 4 6 1】

(例示的な実施形態)

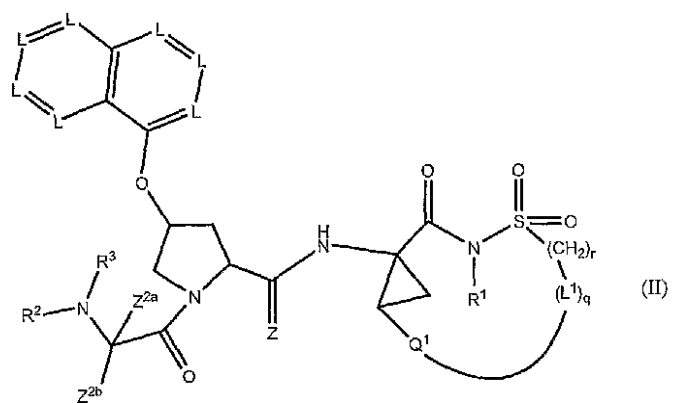
本発明の例示的な実施形態は、一般式 I、II、III、または IV :

【 0 4 6 2】

【化 1 0 9】



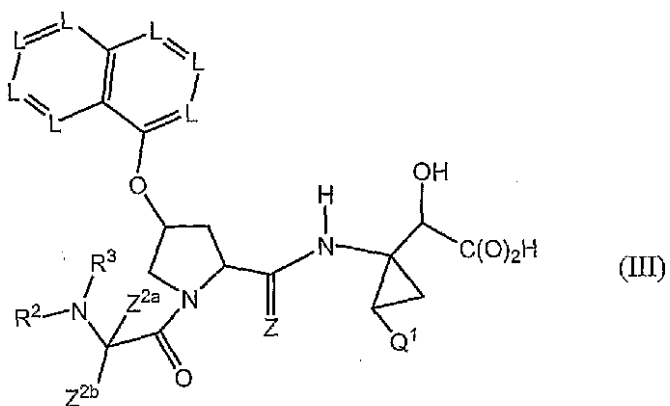
10



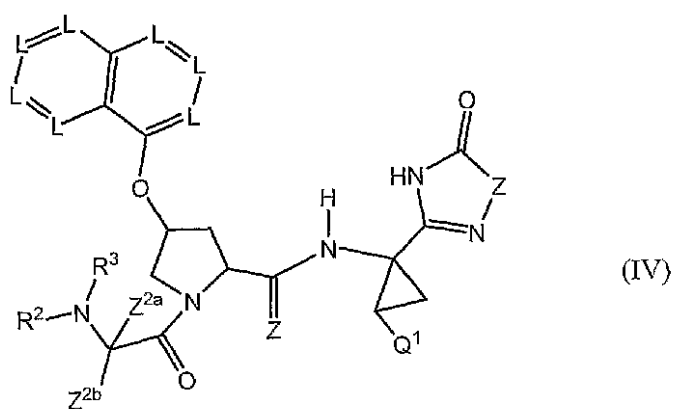
20

【 0 4 6 3】

【化 1 1 0】



30



40

50

の化合物（そのエナンチオマーを含む）、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含み、ここで：

R^1 は、一つまたは一つより多い A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、；

R^2 は、 $(C2-10)$ アルキル、 $(C3-7)$ シクロアルキル、または $(C1-4)$ アルキル - $(C3-7)$ シクロアルキルであり、

ここで、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、 $(C1-3)$ アルキルで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記アルキル、上記シクロアルキル、および上記アルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O-(C1-4)$ アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換され得るか、または、

上記アルキル基のそれぞれは、ハロゲンで一置換、二置換、もしくは三置換され得るか、または、

上記シクロアルキル基のそれぞれは、5員、6員、もしくは7員であり、互いに直接連結されない一個または二個の $-CH_2-$ 基は $-O-$ で置換され得、このO原子が、少なくとも二個のC原子を介して R^2 が結合しているN原子に連結されるか、あるいは

R^2 は、フェニル、 $(C1-3)$ アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または $(C1-3)$ アルキル - ヘテロアリールであり、

ここで、そのヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員または6員の基であり、上記フェニル基および上記ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $(C1-4)$ アルキル、 $O-(C1-4)$ アルキル、 $S-(C1-4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-4)$ アルキル、および $-N(C1-4)$ アルキル $_2$ 、 $-CONH_2$ および $-CONH-(C1-4)$ アルキルから選択される置換基で一置換、二置換、または三置換され得る；
から選択され、

R^3 は、Hまたは $(C1-6)$ アルキルであり；

L は、一つまたは一つより多い A^3 でそれぞれ必要に応じて置換されたCまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

L_1 は、一つまたは一つより多い A^3 でそれぞれ必要に応じて置換されたC、O、SまたはNから独立して選択され、但し、連続するNは3個以下であり；

Z は、 A^3 で必要に応じて置換されたO、S、C、またはNであり；

Z^{2a} は、H、 $(C1-10)$ アルキル、 $(C2-10)$ アルケニル、 $(C2-10)$ アルキニルであり、ここで任意の炭素原子は、O、S、もしくはNから選択されるヘテロ原子で置換され得るか、または Z^{2a} は、 R^1 、 R^2 、 Q^1 もしくは任意の A^3 とともに炭素環もしくは複素環を必要に応じて形成し；

Z^{2b} は、H、 $(C1-6)$ アルキル、 $(C2-8)$ アルケニル、 $(C2-8)$ アルキニルであり；

Q^1 は、 $(C1)$ アルキル、 $(C2-8)$ アルケニル、または $(C2-8)$ アルキニルであり；

A^3 は、H、 $-OH$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_r-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、 CF_3 、 CH_2CF_3 、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、ヘテロアリール、

【0464】

10

20

30

40

【数 1 8】

$-C(A^2)_2$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-$
 $N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$,
 $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$,
 $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$,
 $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$,

10

$-(CH_2)_m$ - 複素環、 $-(CH_2)_m C(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O$
 $-C(O)-O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ - アルキル
 $-(CH_2)_m O-C(O)-O$ - アルキル、 $-(CH_2)_m O-C(O)-O$ - シク
 ロアルキル、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ - アルキル、またはアルコキシアリールス
 ルホンアミドから独立して選択され、

ここでそれぞれは、必要に応じて R^1 で置換された、 $-R^1$ 、 $-P(O)(OA^2)($
 $OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-$
 $P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2$
 $)$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラ
 ルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシス
 ルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスル
 ホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアル
 キルスルホンアミド、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ - アルキル、
 $-O(CH_2)_m OC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2$
 $)_m$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - アルキル、 $-(CH_2)_m-O-$
 $C(O)-O$ - シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ - アルキル、または
 アルコキシアリールスルホンアミドで必要に応じて置換され得るか、あるいは、

20

30

A^3 は、任意の他の A^3 または Q^1 とともに炭素環もしくは複素環を形成し；

A^2 は、 A^3 で必要に応じて置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア
 ミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル
 、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミド
 から独立して選択され；

r は、1 ~ 2 であり；

m は、0 ~ 6 であり；そして

q は、1 ~ 10 である。

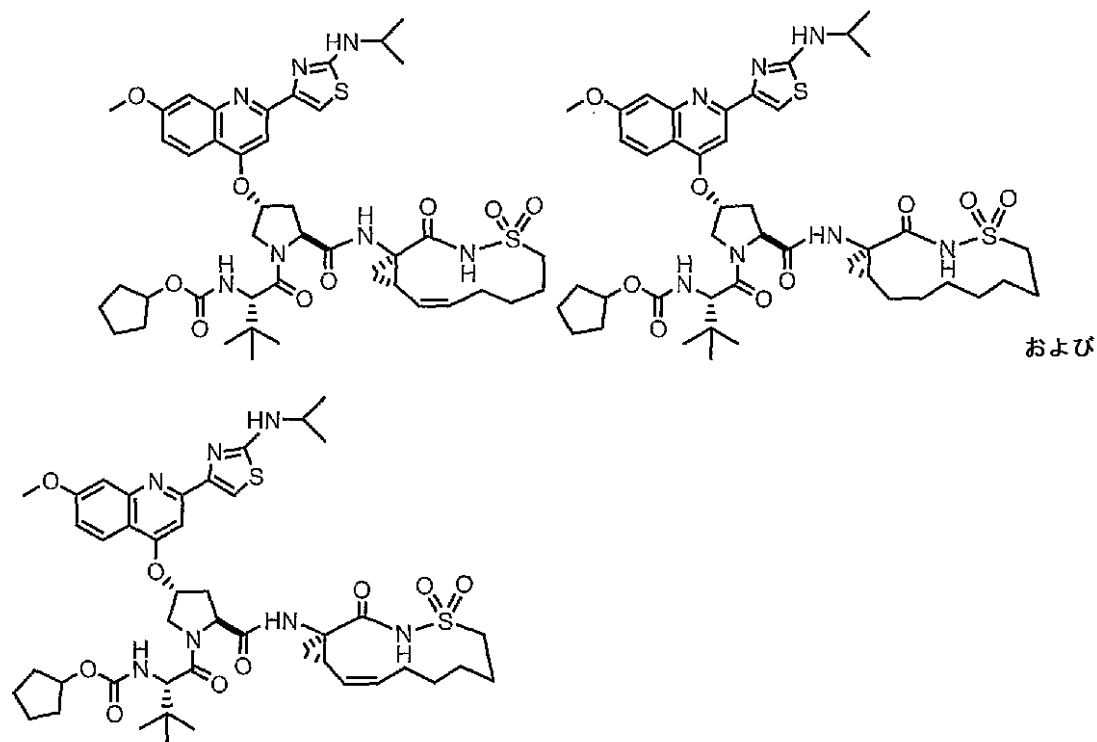
【0 4 6 5】

40

本発明は

【0 4 6 6】

【化 1 1 1】



10

20

からなる群から選択される化合物を提供する。

【0467】

本発明は、有効量の本発明の化合物または結合体、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を、薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。

【0468】

本発明はまた、薬剤化合物の細胞蓄積および保持を向上させる方法に関し、したがって、それらの治療的価値および診断的価値を改善させ、一つまたは一つより多いホスホネート基を上記化合物に連結させる工程を包含する。

30

【0469】

本発明は、HCVを阻害する方法を提供し、その方法は、HCV活性に関連する状態に苦しむ哺乳動物に、HCVを阻害するための有効量の本発明の化合物を提供する工程を包含する。

【0470】

本発明はまた、医学的治療における使用のための（好ましくは、HCVの阻害における使用、またはHCV活性に関連する状態の阻害における使用のための）本発明の化合物、ならびに、HCVの阻害、または哺乳動物におけるHCV活性に関連する状態の処置のために有用な医薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

40

【0471】

本発明はまた、本発明の化合物を調製するために有用な、本明細書中に開示されるプロセスおよび新規の中間体を提供する。本発明の化合物の一部は、本発明の他の化合物を調製するために有用である。

【0472】

別の局面において、本発明は試料中のHCV活性を阻害する方法を提供し、その方法は、その試料を本発明の化合物または結合体で処置する工程を包含する。

【0473】

（例示的な実施形態の詳細な説明）

本発明の特定の実施形態について、参考文献は今や詳細に作製され、その例は付随する

50

構造および式において説明される。本発明は、数多くの実施形態と連結して記載されるが、それらは、本発明の実施形態に対する本発明を制限するために意図されないことが理解される。一方、本発明は、すべての代替、改変、および等価物を網羅し、それらは実施形態により定義されるように、本発明の範囲内に包含され得る。

【0474】

本発明は、次の非限定的な実施例により説明される：

【実施例】

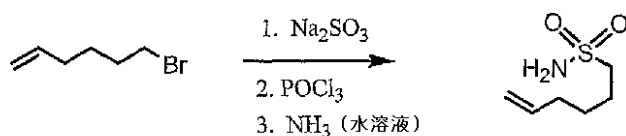
【0475】

(実施例108：化合物108の調製)

【0476】

10

【化112】

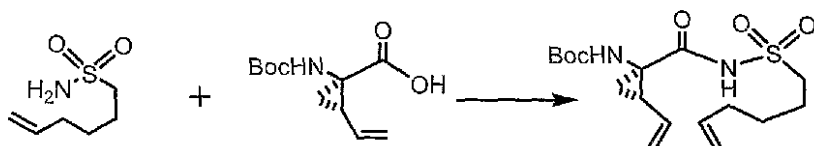


工程1．H₂O (28 mL) 中のNa₂SO₃ (6 g、48 mmol) の溶液に、6 - プロモ - 1 - ヘキセン (5.4 mL、40 mmol) を加えた。その反応混合物を4時間 にわたって加熱還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、Et₂O (20 mL) で抽出した。水相を白色の固形物となるまでエバポレートし、真空下で2時間にわたって130 °C で乾燥させた。生じた白色の固形物を、4時間にわたって130 °C でPOCl₃ (40 mL) を用いて処理した。溶媒をエバポレートし、乾燥させた。残渣をCH₃CN (50 mL) 中に採り、0 °C まで冷却した。この溶液にCH₃CN (40 mL) 中のNH₃ (100 mL、28%) 水溶液を滴下した。添加後、CH₂Cl₂ (100 mL) を加え、そして二つの相を分離した。有機相をH₂O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、そしてNa₂SO₄ で乾燥させた。粗生成物を、溶媒のエバポレーション後に収集した。

20

【0477】

【化113】



30

工程2．室温で撹拌したTHF (30 mL) 中の酸 (2.0 g、8.8 mmol) の溶液に、CDI (1.6 g、9.7 mmol) を加えた。反応混合物を2時間にわたって65 °C まで加熱した。THF (5.0 mL) 中スルホンアミド (2.6 g、15.3 mmol) の溶液、続いてDBU (2.0 mL) を加えた。添加後、反応混合物を14時間にわたって65 °C で加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄ で乾燥させた。その乾燥物質を濾過し、溶媒をエバポレートした。残渣を、SiO₂ カラム (10 - 20 - 35%、ヘキサン中EtOAc) で精製し、所望の生成物 (1.1 g) を得た。

40

【0478】

【化 1 1 4】

HNMR (300 MHz,

CDCl₃): δ 5.44-5.76 (m, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.96-4.86 (m, 2H), 3.4-3.34 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).



10

工程 3 . CH₂Cl₂ (1 3 0 m L) 中の出発物質 (2 1 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l) の溶液を、緩やかな流れの N₂ で、4 0 分間にわたって脱ガスした。Grubbs 触媒 (G 1 、 9 3 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を加え、そして 3 0 分間にわたって脱ガスした。次に反応混合物 6 5 で 6 時間 にわたって加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、溶媒をエバポレートした。残渣を SiO₂ カラム (2 0 - 3 5 - 4 5 % 、ヘキサン中 EtOAc) で精製し、所望の生成物 (4 0 m g 、 1 9 %) を得た。

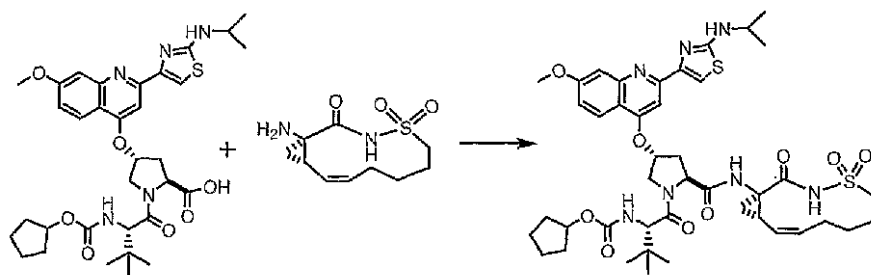
【 0 4 7 9】

【化 1 1 5】

20

HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.2 (bs, 1H), 5.51-5.22

(m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.33-3.23 (t, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.28-1.7 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.4-1.15 (m, 2H).



30

工程 4 . CH₂Cl₂ (5 m L) 中の環状アシルスルホンアミド (1 0 0 m g) の溶液に、TFA (2 . 0 m L) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間 にわたって撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を PhMe と 3 回共沸した。粗製の TFA 塩を、DMF (2 . 0 m L) で希釈し、この溶液に酸 (1 0 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) 、HATU (8 7 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、および NMM (6 2 m g 、 0 . 6 1 m m o l) を加えた。生じた反応混合物を室温で 1 4 時間 にわたって撹拌した。EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。乾燥物質を濾過し、溶媒をエバポレートした。粗生成物を HPLC で精製し、化合物 1 0 8 を黄色の固形物 (1 5 m g 、 1 1 %) として得た。

40

【 0 4 8 0】

【化 1 1 6】

HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.02

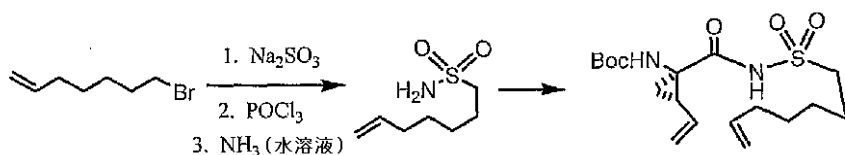
(bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.82-7.52 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H), 5.24-5.02 (m, 2H), 4.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.2 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.9-2.6 (m, 3H), 2.3-1.5 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H).

(実施例 109 : 化合物 109 の調製)

10

【0 4 8 1】

【化 1 1 7】



工程 1 . 実施例 108 を参照のこと。

【0 4 8 2】

【化 1 1 8】

20

HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.8-5.48 (m, 2H), 5.3-4.9 (m, 5H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.18-1.58 (m, 7H), 1.44 (s, 9H).



工程 2 . CH₂Cl₂ (100 mL) 中の出発物質 (982 mg、2.54 mmol) の溶液を、緩やかな流れの N₂ で、40 分間にわたって脱ガスした。Grubbs 触媒 (G312 mg、0.38 mmol) を加え、そして 30 分間にわたって脱ガスした。次に反応混合物 65 で 24 時間にわたって加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、溶媒をエバポレートした。残渣を SiO₂ カラム (20 - 35 - 45 %、ヘキサン中 EtOAc) で精製し、所望の生成物 (510 mg、56 %) を得た。

30

【0 4 8 3】

【化 1 1 9】

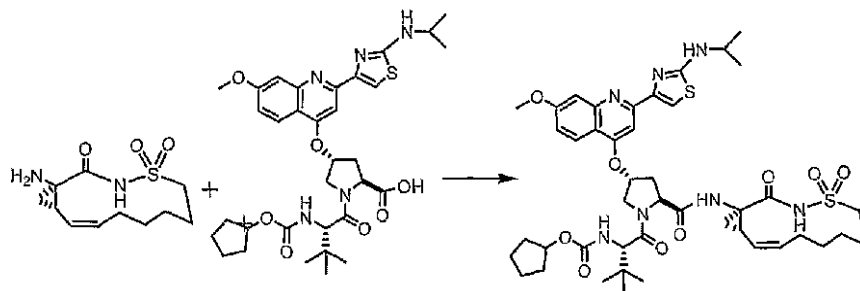
HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.9 (s, 1H), 5.72-5.6 (m,

1H), 5.44-5.28 (m, 2H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.04-2.9 (m, 1H), 2.2-1.6 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.22-1.14 (m, 2H).

40

【0 4 8 4】

【化 1 2 0】



工程 3 . CH_2Cl_2 (4 . 0 mL) 中の環状アシルスルホンアミド (92 mg) の溶液に、 TFA (2 . 0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を PhMe と 3 回共沸した。粗製の TFA 塩を DMF (2 . 0 mL) で希釈し、この溶液に酸 (100 mg、0 . 15 mmol)、 HATU (87 mg、0 . 23 mmol)、および NMM (62 mg、0 . 61 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温で 14 時間にわたって攪拌した。 EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。乾燥物質を濾過し、溶媒をエバポレートした。粗生成物を HPLC で精製し、化合物 109 を黄色の固形物 (38 mg、16 %) として得た。

【 0 4 8 5】

【化 1 2 1】

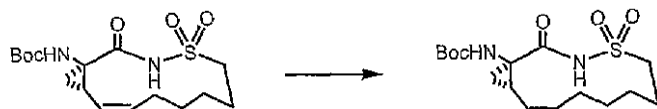
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.8 (s,

1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.76-7.7 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.7-5.62 (m, 1H), 5.31 (dd, $J = 16.5, 7.3$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.75-4.63 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.9-2.67 (m, 2H), 2.05-1.21 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).

(実施例 110 : 化合物 110 の調製)

【 0 4 8 6】

【化 1 2 2】



工程 1 . THF (2 . 0 mL) 中の環状アシルスルホンアミド (230 mg、0 . 64 mmol) の溶液に、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホンヒドラジド (1 . 1 g、3 . 85 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。次に、反応フラスコを、前もって熱した 65 の油浴中に置いた。 Et_3N (388 mg、3 . 85 mmol) をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を室温まで冷却し、 EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 、 NaHCO_3 、ブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた。残渣を SiO_2 カラム (20 - 35 - 45 %、ヘキサン中 EtOAc) で精製し、所望の生成物 (162 mg、70 %) を得た。

【 0 4 8 7】

10

20

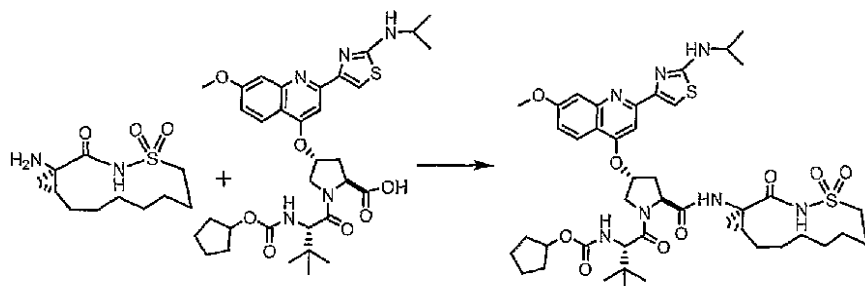
30

40

【化 1 2 3】

HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ

9.8 (s, 1H), 4.1-3.84 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 1.75-1.22 (m, 8H), 1.21 (9s, 9H).



10

工程 2 . CH₂Cl₂ (4 . 0 mL) 中の環状アシルスルホンアミド (8 0 mg 、 0 . 2 2 mmol) の溶液に、TFA (2 . 0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を PhMe と 3 回共沸した。粗製の TFA 塩を DMF (2 . 0 mL) で希釈し、この溶液に酸 (2 1 7 mg 、 0 . 3 3 mmol) 、 HATU (1 1 7 mg 、 0 . 3 1 mmol) 、 および NMM (8 9 mg 、 0 . 8 8 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温で 1 4 時間にわたって攪拌した。EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。乾燥物質を濾過し、溶媒をエバポレートした。粗生成物を HPLC で精製し、黄色の固形物 (3 9 mg 、 1 6 %) を得た。

20

【 0 4 8 8 】

【化 1 2 4】

HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ

9.82 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.4, 1H), 7.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.02-2.63 (m, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.71-1.08 (m, 8H), 0.97 (s, 9H).

30

(生物学的アッセイの詳細)

(プロテアーゼインヒビターの評価)

(NS3 酵素の有効性 :)

精製された NS3 プロテアーゼを NS4A と複合体を形成させ、次に化合物の連続希釈物でインキュベートする (DMSO を溶媒として使用) 。反応を、二重標識ペプチド基質の添加により始め、生じた蛍光速度の増加を測定する。速度データの非線形回帰を行い、IC₅₀ を計算する。遺伝子型 1b プロテアーゼに対して、まず活性を測定する。遺伝子型 1b に対して得られる有効性に依存して、さらなる遺伝子型 (1a 、 2a 、 3) および / またはプロテアーゼインヒビター耐性酵素 (D168Y 、 D168V 、 または A156T 変異体) が試験され得る。BILN - 2061 を、全アッセイの間コントロールとして使用する。代表的な化合物をこのアッセイで評価し、それらが約 1 μm 未満の IC₅₀ を有することを見出した。

40

【 0 4 8 9 】

(レプリコンの有効性および細胞毒性 :)

Huh - 1 uc 細胞 (Bartenschlager ' s I3891uc - ubi -

50

neo / NS3 - 3' / ET 遺伝子型 1b レプリコンを安定的に複製) を、化合物の連続希釈物で 72 時間にわたって処理する (DMSO を溶媒として使用)。レプリコンコピー数を、生物発光により測定し、非線形回帰を行い、 EC_{50} を計算する。同じ薬剤希釈物で処理される平行するプレートを、Promega Cell Titer - Glo 細胞生存能力アッセイを用いて細胞毒性について測定する。1b レプリコンに対して達成される有効性に依存して、化合物は、遺伝子型 1a レプリコンおよび / またはインヒビター耐性レプリコン (これは、D168Y または A156T 変異体をコードする) に対して試験され得る。BILN - 2061 を、全アッセイの間コントロールとして使用する。

【0490】

(血清タンパク質のレプリコン有効性への効果)

10

レプリコンアッセイを、生理学的濃度のヒト血清アルブミン (40 mg / ml) または

【0491】

【化125 - 1】

④-

酸糖タンパク (1 mg / ml) で補充した正常細胞培地 (DMEM + 10 % FBS) 中で行う。ヒト血清タンパク質の存在下での EC_{50} を、正常培地中の EC_{50} と比較して、有効性の倍数変化を決定する。

【0492】

(酵素的選択性:)

20

哺乳動物のプロテアーゼ (ブタ膵臓エラスターゼ、ヒト白血球エラスターゼ、プロテアーゼ 3、およびカテプシン D を含む) の阻害を、各酵素に対するそれぞれの基質についての K_m で測定する。各酵素についての IC_{50} を、NS3 1b プロテアーゼで得られた IC_{50} と比較し、選択性を計算する。本発明の代表的な化合物は活性を示した。

【0493】

(MT - 4 細胞毒性:)

MT4 細胞を、5 日間の期間にわたって、化合物の連続希釈物で処理する。細胞の生存能力を、Promega Cell Titer - Glo アッセイを用いて、処理期間の最後に測定し、そして非線形回帰を行い、 CC_{50} を計算する。

【0494】

(EC_{50} で細胞と結合する化合物の濃度)

30

Huh - 1 uc 培地を、 EC_{50} と等しい濃度で、化合物でインキュベートする。複数の時点 (0 ~ 72 時間) で、細胞を 2 x 冷培地で洗浄し、そして 85 % アセトニトリルで抽出し; 各時点の培地の試料もまた抽出する。細胞および培地抽出物を LC / MS / MS で分析し、各画分における化合物のモル濃度を決定する。本発明の代表的な化合物は活性を示した。

【0495】

(溶解度および安定性)

溶解度は、10 mM DMSO ストック溶液のアリコートを採取し、試験培地溶液 (PBS、pH 7.4、および 0.1 N HCl、pH 1.5) 中、100 μ M の最終濃度で、DMSO 総濃度が 1 % となるように、化合物を調製する。その試験培地溶液を室温でインキュベートし、1 時間にわたって振とうする。次に、その溶液を遠心分離し、回収した上清を、HPLC / UV でアッセイする。溶解度を、規定される試験溶液中で検出される化合物の量を、同じ濃度で DMSO 中で検出される量と比較することで計算する。37

40

で 1 時間、PBS でのインキュベーション後の化合物の安定性もまた決定する。

【0496】

(冷凍保存したヒト、イヌ、およびラット肝細胞における安定性:)

各化合物を、37 で肝細胞懸濁液 (100 μ L、80,000 細胞 / ウェル) 中で、1 時間までインキュベートする。冷凍保存した肝細胞を、血清を含まないインキュベーション培地中で再構成する。その懸濁液を、96 ウェルプレート (50 μ L / ウェル) に移す。その化合物をインキュベーション培地中、2 μ M まで希釈し、次に、肝細胞懸濁液を

50

加えて、インキュベーションを開始する。試料を、インキュベーションの開始から 0 分後、10 分後、30 分後、および 60 分後に採取し、反応を 90 % アセトニトリル / 10 % 水中の 0.3 % 蟻酸からなる混合物でクエンチする。各試料中の化合物の濃度を、LC / MS / MS を用いて分析する。肝細胞懸濁液中の化合物の消失半減期を、濃度 - 時間データを単相指数関数にフィットさせることで決定する。そのデータをまた、内因性の肝細胞クリアランスおよび / または総肝クリアランスを表すためにスケールアップする。

【0497】

(ヒト、イヌ、およびラットからの肝 S9 画分における安定性)

各細胞を、1 時間まで S9 懸濁液 (500 μ L、3 mg タンパク質 / mL) 中で 37 でインキュベートする (n = 3)。化合物を S9 懸濁液に加え、インキュベーションを開始する。試料を、インキュベーションの開始から 0 分後、10 分後、30 分後、および 60 分後に採取する。各試料中の化合物の濃度を、LC / MS / MS を用いて分析する。S9 懸濁液中の化合物の消失半減期を、濃度 - 時間データを単相指数関数にフィットさせることで決定する。

10

【0498】

(Caco-2 透過性 :)

化合物を、契約サービス (contract service) を介してアッセイする (Absorption Systems, Exton, PA)。化合物を契約者に盲検様式で契約者に提供する。順方向 (A から B へ) および逆方向 (B から A へ) の双方の透過性を測定する。12 ウェル Costar Transwell (登録商標) プレート内の、コラーゲンで被覆された、微小孔の、ポリカーボネート膜上でコンフルエントになるまで、Caco-2 単層を成長させる。化合物を順方向の透過性 (A から B へ) に対して先端側に投与し、逆方向の透過性 (B から A へ) に対して基底外側に投与する。細胞を 37 で湿潤インキュベータ中、5 % CO₂ でインキュベートする。インキュベーションの開始時、およびインキュベーションから 1 時間後、2 時間後に、200 μ L のアリコート容器のチャンバーから採取し、新鮮なアッセイ緩衝液と取り替える。各試料中の化合物の濃度を、LC / MS / MS で決定する。見かけの透過性、Papp を計算する。

20

【0499】

(血漿タンパク質結合 :)

血漿タンパク質結合を、平衡透析により測定する。各化合物を 2 μ M の最終濃度で、ブランクの血漿に加える (spike)。加えられた血漿およびリン酸緩衝液を、組み立てた透析セルの反対側に置き、37 の水浴中でゆっくりと回転させる。インキュベーションの最後に、血漿およびリン酸緩衝液中の化合物の濃度を決定する。非結合百分率を、次の方程式を用いて計算する。

30

【0500】

【化125-2】

$$\% \text{非結合} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

ここで、C_f および C_b は、それぞれ、透析後の緩衝液濃度および血漿濃度として決定される、遊離および結合濃度である。

40

【0501】

(CYP450 プロファイリング)

各化合物を、5 個の組換え型ヒト CYP450 酵素 (CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6、および CYP2C19 を含む) のそれぞれで、NADPH の存在下および非存在下でインキュベートする。連続する試料を、インキュベーションの開始時、およびインキュベーションの開始から 5 分後、15 分後、30 分後、45 分後、および 60 分後に、インキュベーション混合物から採取する。そのインキュベーション混合物中の化合物の濃度を、LC / MS / MS で決定する。各時点でのインキュベーションの後に残留する化合物の百分率を、インキュベーションの開始時の抽出試料と比較すること

50

で計算する。

【 0 5 0 2 】

（ラット、イヌ、サル、およびヒト血漿における安定性）

化合物を、37℃で血漿（ラット、イヌ、サル、およびヒト）中で、2時間までインキュベートする。1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最終濃度で、化合物を血漿に加える。アリコートを、化合物の添加から0分後、5分後、15分後、30分後、60分後、および120分後に採取する。各時点での化合物および主要な代謝産物の濃度をLC/MS/MSにより測定する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/027605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F9/572 A61P31/12 C07D417/14 A61K31/4709 A61K31/662		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NI Z-J ET AL: "PROGRESS AND DEVELOPMENT OF SMALL MOLECULE HCV ANTIVIRALS" CURRENT OPINION IN DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 7, no. 4, July 2004 (2004-07), pages 446-459, XP009037092 ISSN: 1367-6733 compound 22	1,2,7, 10-18
X	WO 2005/054430 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 16 June 2005 (2005-06-16) *Schemes IX, XI, XVII*compounds 1001-1012	1,2,7, 10-18
X	WO 2005/051410 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 9 June 2005 (2005-06-09) *Cpds. 100-113, 200-213, 217-220, 300-304, 400, 401, 600, 601, 604, 605, 800*	1,2,7, 10-18
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 April 2007		Date of mailing of the international search report 20/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Eberhard, Michael

Form PCT/ISA/210 (Issued along with Form PCT/ISA/206)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/027605

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/046712 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 26 May 2005 (2005-05-26) examples 6-28	1,2,7, 10-18
X	WO 2004/103996 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H., GERMANY; BOEHRINGER INGEL) 2 December 2004 (2004-12-02) compounds 7001-7003	1,2,7, 10-18
A	abstract	4,9
X	US 2004/077551 A1 (CAMPBELL JEFFREY ALLEN [US] ET AL) 22 April 2004 (2004-04-22) *Cpds.	1,2,7, 10-18
A	1-3,5,7,8,11-13,28-70,74-81,100-113* abstract	3,6,8
X	WO 03/099316 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 4 December 2003 (2003-12-04) examples 3,4,6,8-11,16,17	1,2,7, 10-18
A	page 3; claims 1,4,22	5
X	WO 03/099274 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 4 December 2003 (2003-12-04) *Cpds	1,2,7, 10-18
	2,7,8,11-42,45-52,55-79,81-97,101-110,120-133,141-146,148,150-155,180-183,185-202,210-212,215,219,220,223,224,227,229-232,237-245,250-284,286-300,320,325-330,344,371-374,376-386,410,450,470,471*	
X	WO 02/060926 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 8 August 2002 (2002-08-08) *Examples 3-11,13-27,29-46,	1,2,7, 10-18
	49,54-56,59-65,67-72, 84-94,96-116,120-127,133-135*	
A	WO 03/064416 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H., GERMANY) 7 August 2003 (2003-08-07) abstract	1,2,7, 10-18
A	WO 03/064456 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H., GERMANY) 7 August 2003 (2003-08-07) abstract	1,2,7, 10-18
A	US 2003/186895 A1 (LLINAS-BRUNET, MONTSE ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) abstract	1,2,7, 10-18
A	US 2003/187018 A1 (LLINAS-BRUNET, MONTSE ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) abstract	1,2,7, 10-18
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/027605

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/020276 A2 (GILEAD SCIENCES, INC., USA) 23 February 2006 (2006-02-23) the whole document	1,2,7, 10-18
P,X	WO 2006/000085 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, GERMANY; BOEHRINGER INGELHEIM) 5 January 2006 (2006-01-05) tables 1-4	1,2,7, 10-18
P,X	ROENN, ROBERT ET AL: "Exploration of acyl sulfonamides as carboxylic acid replacements in protease inhibitors of the hepatitis C virus full-length NS3" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 14(2), 544-559 CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, 2006, XP002408481 the whole document	1,2,7, 10-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 international application No.
 PCT/US2006/027605

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 16 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2006 /027605

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(in part),2,7,10-18(in part)

Compounds according to formula (I) and their uses.

2. claims: 1(in part),3,6,8,10-18(in part)

Compounds according to formula (II) and their uses.

3. claims: 1(in part),4,9,10-18(in part)

Compounds according to formula (III) and their uses.

4. claims: 1(in part),5,10-18(in part)

Compounds according to formula (IV) and their uses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/027605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005054430 A2	16-06-2005	EP 1684745 A2 IS 8475 A	02-08-2006 18-05-2006
WO 2005051410 A1	09-06-2005	EP 1684787 A1 IS 8476 A	02-08-2006 18-05-2006
WO 2005046712 A1	26-05-2005	EP 1687018 A1 IS 8448 A	09-08-2006 10-05-2006
WO 2004103996 A1	02-12-2004	AU 2004240704 A1 BR PI0410456 A CA 2522577 A1 CN 1791599 A EP 1654261 A1 JP 2006528937 T KR 20060013671 A MX PA05012545 A	02-12-2004 06-06-2006 02-12-2004 21-06-2006 10-05-2006 28-12-2006 13-02-2006 08-02-2006
US 2004077551 A1	22-04-2004	NONE	
WO 03099316 A1	04-12-2003	AU 2003248535 A1 EP 1506000 A1 IS 7532 A JP 2005526144 T	12-12-2003 16-02-2005 16-11-2004 02-09-2005
WO 03099274 A1	04-12-2003	AU 2003241510 A1 BR 0311132 A CA 2486308 A1 CN 1668297 A EP 1505963 A1 HR 20041085 A2 IS 7530 A JP 2005533028 T MX PA04011440 A NZ 536539 A ZA 200409162 A	12-12-2003 08-03-2005 04-12-2003 14-09-2005 16-02-2005 31-08-2005 16-11-2004 04-11-2005 14-02-2005 23-02-2007 22-02-2006
WO 02060926 A2	08-08-2002	AT 327246 T BR 0115447 A CA 2429359 A1 CN 1531547 A DE 60119968 T2 EP 1337550 A2 ES 2263687 T3 HU 0500456 A2 JP 2004538251 T MX PA03004299 A	15-06-2006 18-10-2005 08-08-2002 22-09-2004 18-01-2007 27-08-2003 16-12-2006 29-08-2005 24-12-2004 12-02-2004
WO 03064416 A1	07-08-2003	BR 0307517 A CA 2369970 A1 CN 1642951 A EP 1474423 A1 HR 20040696 A2 JP 2005529069 T MX PA04007446 A NZ 534730 A UA 77757 C2 US 2003191067 A1	28-12-2004 01-08-2003 20-07-2005 10-11-2004 30-06-2005 29-09-2005 14-10-2004 23-12-2005 15-12-2004 09-10-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/027605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03064416 A1		YU 67104 A	27-10-2006
WO 03064456 A1	07-08-2003	BR 0307408 A	28-12-2004
		CA 2370396 A1	01-08-2003
		CN 1642974 A	20-07-2005
		EP 1474441 A1	10-11-2004
		HR 20040697 A2	30-06-2005
		JP 2005530688 T	13-10-2005
		MX PA04007515 A	13-07-2005
		UA 77758 C2	15-12-2004
		YU 67204 A	15-12-2006
		ZA 200405933 A	05-09-2005
US 2003186895 A1	02-10-2003	NONE	
US 2003187018 A1	02-10-2003	NONE	
WO 2006020276 A2	23-02-2006	AR 050174 A1	04-10-2006
		AU 2005274700 A1	23-02-2006
		CA 2571984 A1	23-02-2006
WO 2006000085 A1	05-01-2006	CA 2556669 A1	05-01-2006
		EP 1763531 A1	21-03-2007

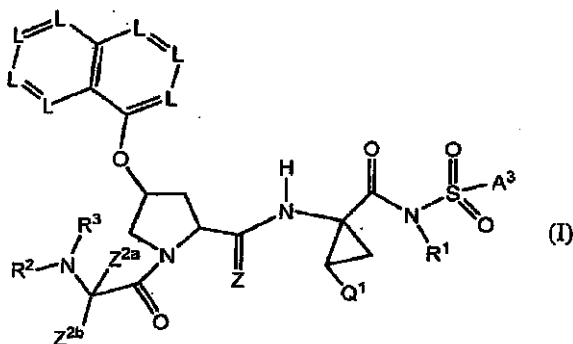
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/027605

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention is related to HCV inhibitory compounds, compositions containing such compounds, and therapeutic methods that include the administration of such compounds, as well as to processes and intermediates useful for preparing such compounds.



フロントページの続き

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 キム, チョン ユー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, エリザベス ストリート
1750

(72)発明者 シェン, シャオニン シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, マーリン アベニュー 722, アpartment ナンバー3

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 AA30 BA01 BA15 BA32 CA59 DA22 NA14

ZA75 ZB33 ZC75

4H045 AA10 AA20 AA30 BA12 DA56 EA29 FA20 GA21

【要約の続き】

