

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-520452
(P2007-520452A)

(43) 公表日 平成19年7月26日(2007.7.26)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07F 9/572 (2006.01)	C07F 9/572	A 4C086
A61K 31/665 (2006.01)	A61K 31/665	A 4H050
A61K 31/675 (2006.01)	A61K 31/675	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 185 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2006-536844 (P2006-536844)	(71) 出願人 500029420
(86) (22) 出願日	平成16年10月25日 (2004.10.25)	ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月23日 (2006.5.23)	アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/035136	(74) 代理人 100078282
(87) 國際公開番号	W02005/039552	弁理士 山本 秀策
(87) 國際公開日	平成17年5月6日 (2005.5.6)	(74) 代理人 100062409
(31) 優先権主張番号	60/514,258	弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成15年10月24日 (2003.10.24)	(74) 代理人 100113413
(33) 優先権主張国	米国(US)	弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	PCT/US04/013121	
(32) 優先日	平成16年4月26日 (2004.4.26)	
(33) 優先権主張国	米国(US)	
(31) 優先権主張番号	PCT/US04/013143	
(32) 優先日	平成16年4月26日 (2004.4.26)	
(33) 優先権主張国	米国(US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ホスホネート誘導体としてのイノシンーリン酸デヒドログナーゼインヒビター

(57) 【要約】

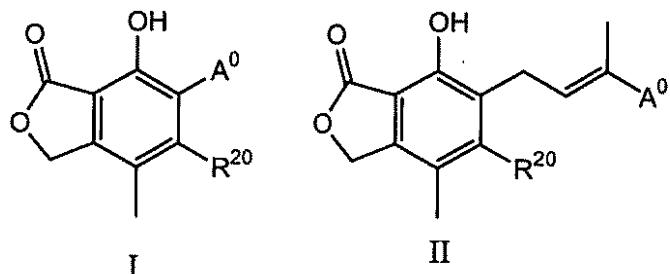
治療薬として、また、他の工業目的のために用途を有する抗ウイルス、抗炎症および抗組織 / 臓器移植拒絶特性を備えたリン置換ミコフェノラート誘導体が開示されている。これらの組成物は、腫瘍の成長、ウイルス感染、炎症、または組織 / 臓器移植拒絶を阻止し、および / または癌、ウイルス感染、炎症および組織 / 臓器移植拒絶の治療または予防のために治療的に有用であるだけでなく、癌、ウイルス感染、炎症および組織 / 臓器移植拒絶を検出するアッセイで有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I または式 II の化合物 :

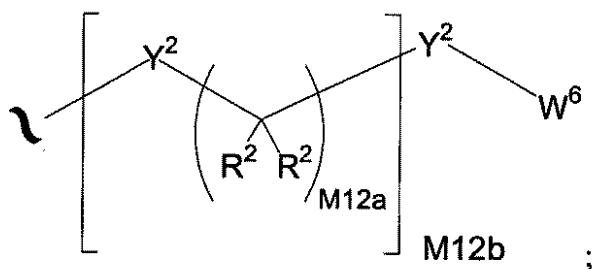
【化 1】



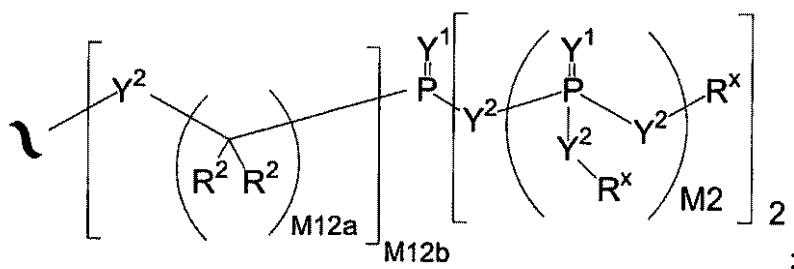
であって、ここで：

A⁰ は、A¹ であり；A¹ は、以下であり：

【化 2】

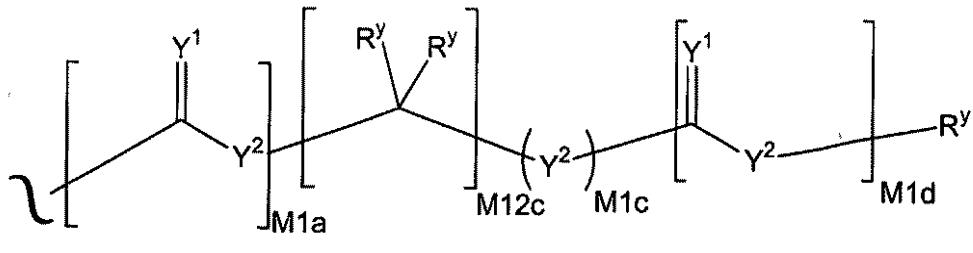
A³ は、以下であり：

【化 3】

Y¹ は、別個に、O、S、N(R^x)、N(OR^x) または N(N(R^x))(R^x) であり；Y² は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(OR^x)、N(N(R^x))(R^x) または -S(O)_{M2}- であり；そして、ここで、Y² が 2 個のリン原子と結合するとき、Y² はまた、C(R²)(R²) であり得；R^x は、別個に、H、R²、W³、保護基、または次式であり：

40

【化4】



R^y は、別個に、H、W³、R² または保護基であり；

R^1 は、別個に、H、または1個～18個の炭素原子を有するアルキルであり；

R^2 は、別個に、H、R³ またはR⁴ であり、ここで、各R⁴ は、別個に、0個～3個のR³ 基で置換されており；

R^3 は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} またはR^{3d} であるが、但し、R³ がヘテロ原子に結合されるとき、R³ は、R^{3c} またはR^{3d} であり；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、-CN、N₃ または-NO₂ であり；

R^{3b} は、Y¹ であり；

R^{3c} は、-R^x、-N(R^x)(R^x)、-SR^x、-S(O)R^x、-S(O)₂R^x、-S(O)(OR^x)、-S(O)₂(OR^x)、-OC(Y¹)R^x、-OC(Y¹)OR^x、-OC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-SC(Y¹)R^x、-SC(Y¹)OR^x、-SC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-N(R^x)C(Y¹)R^x、-N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x)) あり；

R^{3d} は、-C(Y¹)R^x、-C(Y¹)OR^x または-C(Y¹)(N(R^x)(R^x)) あり；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、または2個～18個の炭素原子を有するアルキニルであり；

R^5 は、R⁴ であり、ここで、各R⁴ は、0個～3個のR³ 基で置換されており；

R^{5a} は、別個に、1個～18個の炭素原子を有するアルキレン、2個～18個の炭素原子を有するアルケニレン、または2個～18個の炭素原子を有するアルキニレンであり、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか1つは、0個～3個のR³ 基で置換されており；

W³ は、W⁴ またはW⁵ であり；

W⁴ は、R⁵、-C(Y¹)R⁵、-C(Y¹)W⁵、-SO₂R⁵ または-SO₂W⁵ であり；

W⁵ は、炭素環または複素環であり、ここで、W⁵ は、別個に、0個～3個のR² 基で置換されており；

W⁶ は、1個、2個または3個のA³ 基で別個に置換されたW³ であり；

M2 は、0、1 または2 であり；

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

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

M1a、M1c およびM1d は、別個に、0 または1 であり；

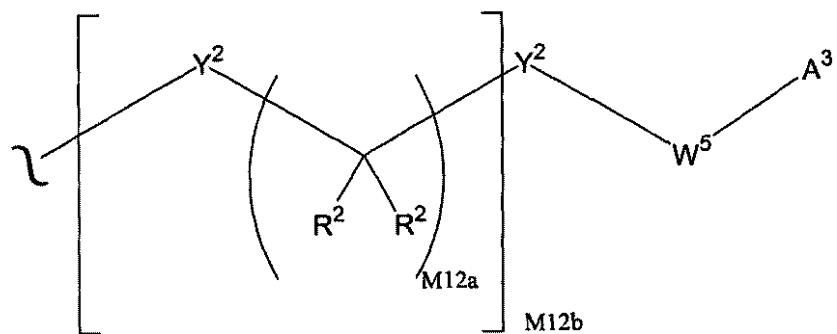
M12c は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または12 であり；そして

R²⁰ は、エチルまたはビニルである、化合物。

【請求項2】

A¹ が、次式：

【化5】



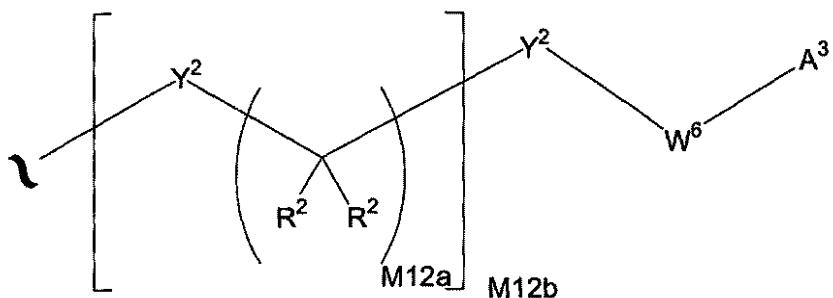
10

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

A¹が、次式：

【化6】



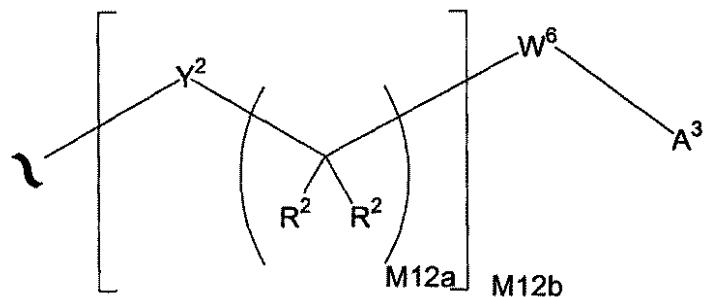
20

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

A¹が、次式：

【化7】



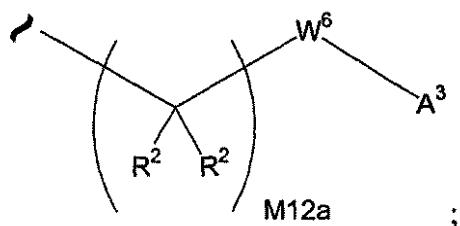
30

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

A¹が、次式：

【化8】



40

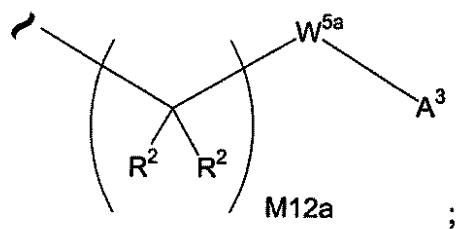
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

50

A^1 が、次式であり：

【化9】



そして W^{5a} が、炭素環または複素環であり、ここで W^{5a} は、別個に、0個または1個の R^2 基で置換されている、請求項1に記載の化合物。 10

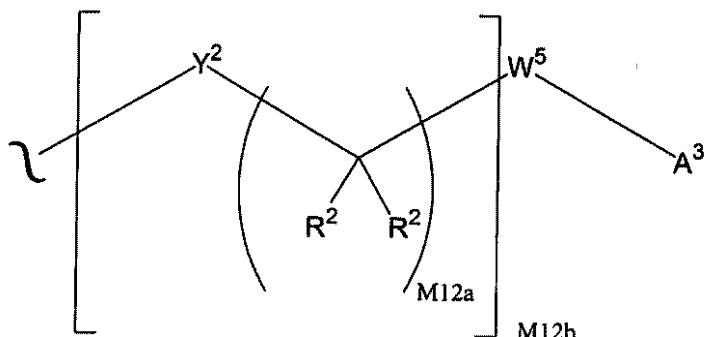
【請求項7】

M12aが、1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

A^1 が、次式：

【化10】

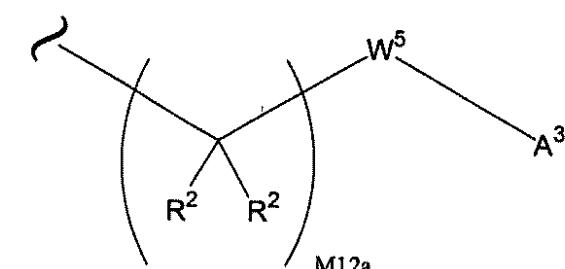


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

A^1 が、次式：

【化11】

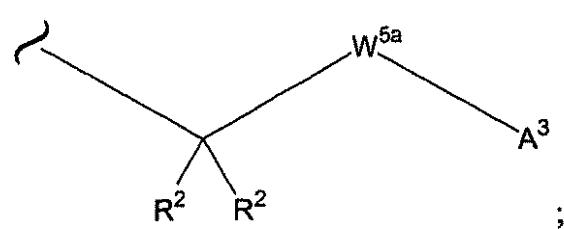


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

A^1 が、次式であり：

【化12】

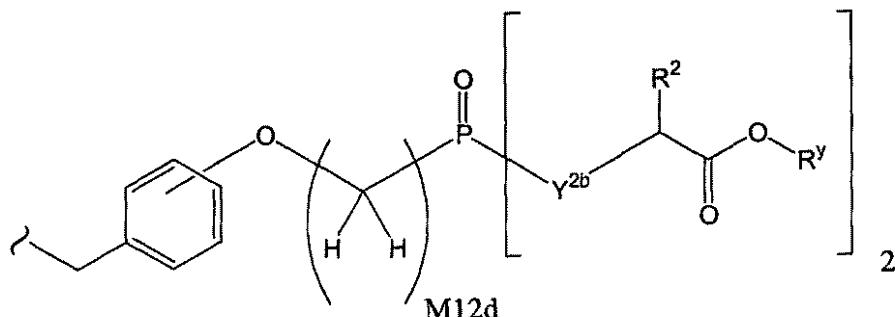


W^{5a} が、別個に、0個または1個の R^2 基で置換されている炭素環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

A^1 が、次式であり：

【化13】



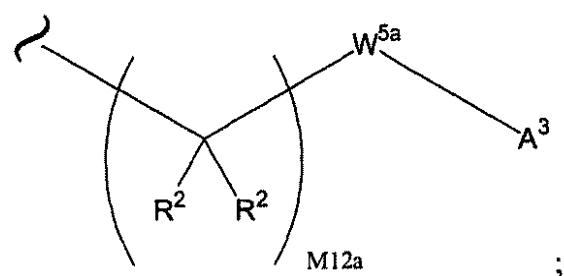
Y^{2b} が、OまたはN(R^2)であり；そして

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

【請求項12】

A^1 が、次式であり：

【化14】

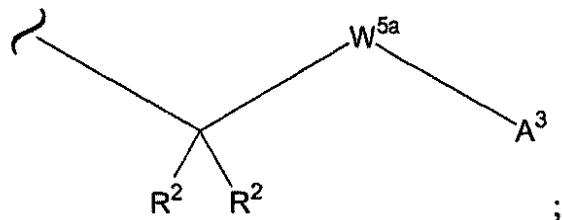


W^{5a} が、0個または1個の R^2 基で別個に置換された炭素環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

A^1 が、次式であり：

【化15】



W^{5a} が、0個または1個の R^2 基で別個に置換された炭素環または複素環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

A^1 が、次式であり：

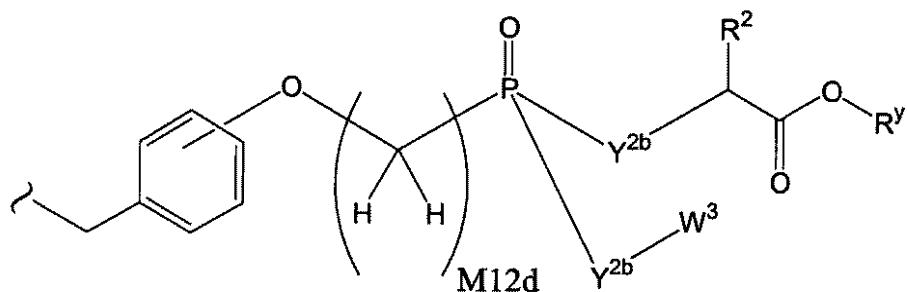
10

20

30

40

【化16】



10

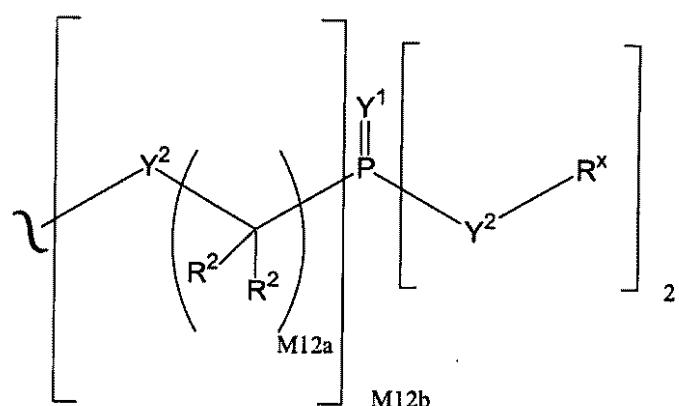
Y^{2b} が、OまたはN(R²)であり；そして

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

【請求項15】

A³が、次式：

【化17】



20

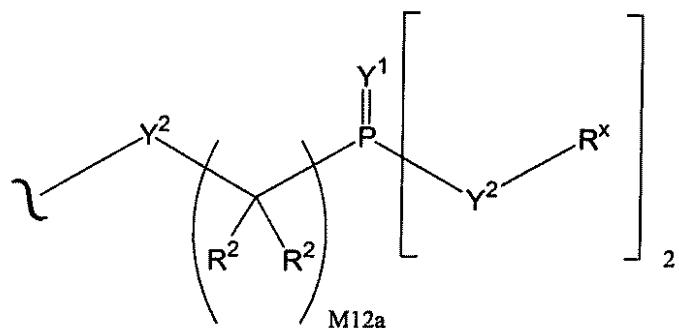
である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

A³が、次式：

【化18】

30



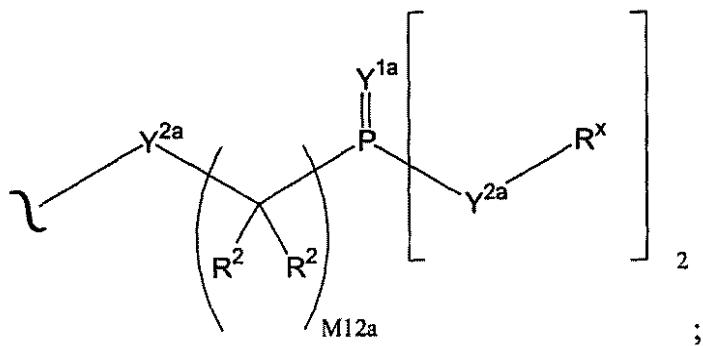
40

である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

A³が、次式であり：

【化19】



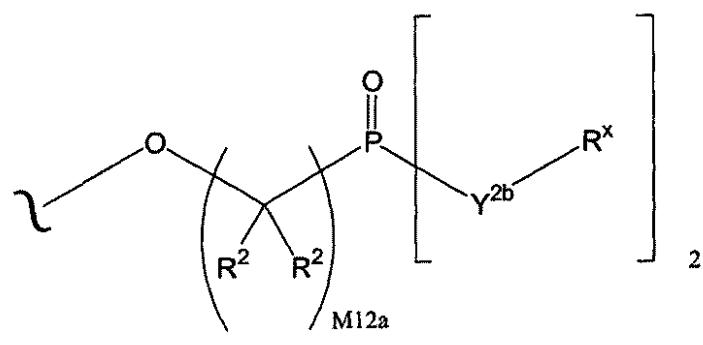
10

 Y^{1a} が、OまたはSであり；そして Y^{2a} が、O、N(R^x)またはSである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

A³ が、次式であり：

【化20】



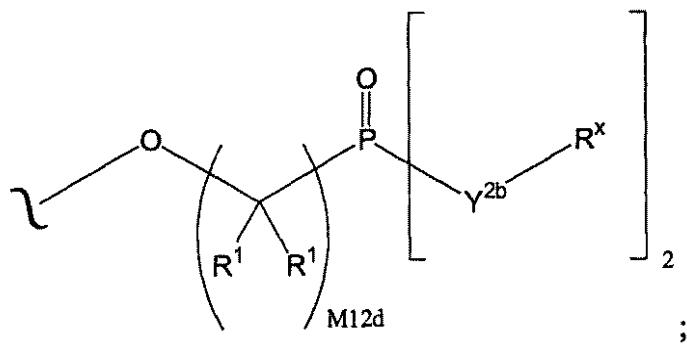
20

そして Y^{2b} が、OまたはN(R^x)である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

A³ が、次式であり：

【化21】



40

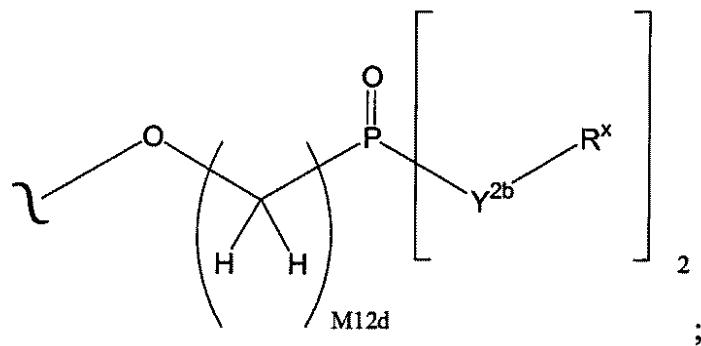
 Y^{2b} が、OまたはN(R^x)であり；そして

M12d が、1、2、3、4、5、6、7または8である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

A³ が、次式であり：

【化22】



Y^{2b} が、O または N (R^x) であり；そして
M12d が、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、請求項 1～14 のいずれか
1 項に記載の化合物。

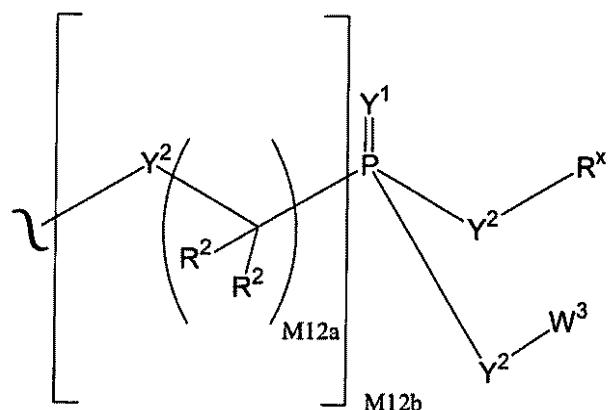
【請求項21】

M12d が、1 である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項22】

 A^3 が、次式：

【化23】

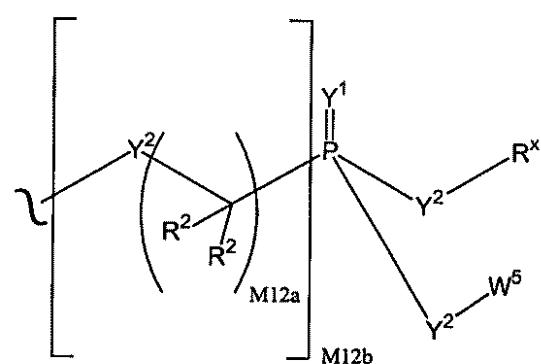


である、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項23】

 A^3 が、次式：

【化24】



である、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項24】

 W^5 が、炭素環である、請求項 23 に記載の化合物。

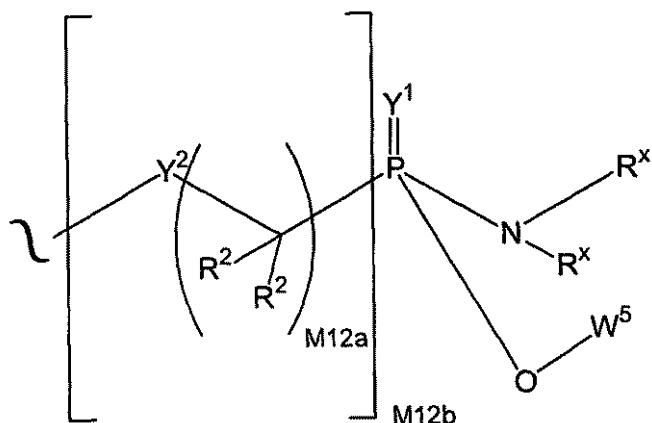
【請求項25】

40

50

A^3 が、次式：

【化25】



10

である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

W^5 が、フェニルである、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

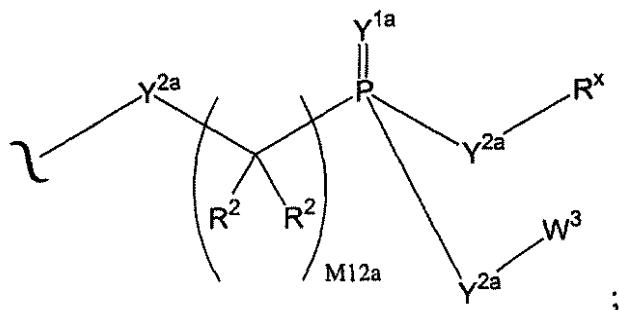
M12bが、1である、請求項26に記載の化合物。

20

【請求項28】

A^3 が、次式であり：

【化26】



30

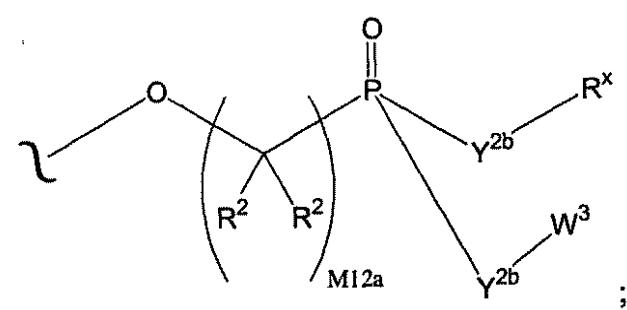
Y^{1a} が、OまたはSであり；そして

Y^{2a} が、O、N(R^x)またはSである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

A^3 が、次式であり：

【化27】



40

Y^{2b} が、OまたはN(R^x)である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物

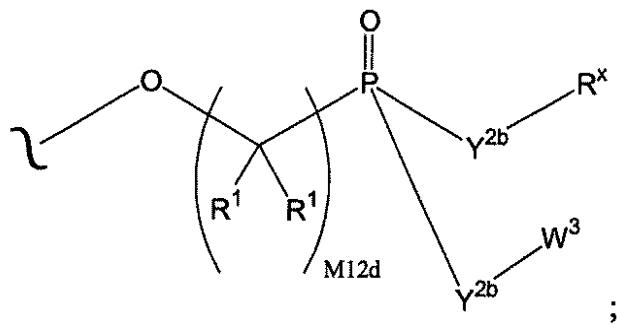
。

【請求項30】

A^3 が、次式であり：

50

【化28】



Y^{2b} が、OまたはN(R^X)であり；そして

M12dが、1、2、3、4、5、6、7または8である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

R^1 が、Hである、請求項30に記載の化合物。

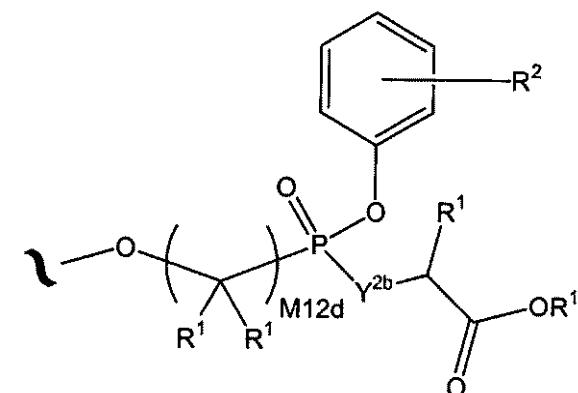
【請求項32】

M12bが、1である、請求項30に記載の化合物。

【請求項33】

A^3 が、次式であり：

【化29】

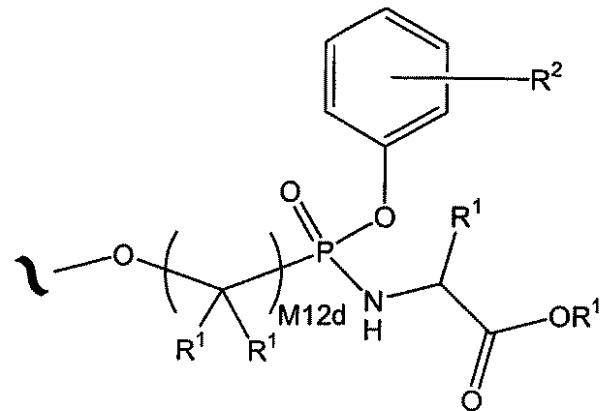


ここで、該フェニル炭素環が、0個、1個、2個または3個の R^2 基で置換されている、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項34】

A^3 が、次式：

【化30】



である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項35】

10

20

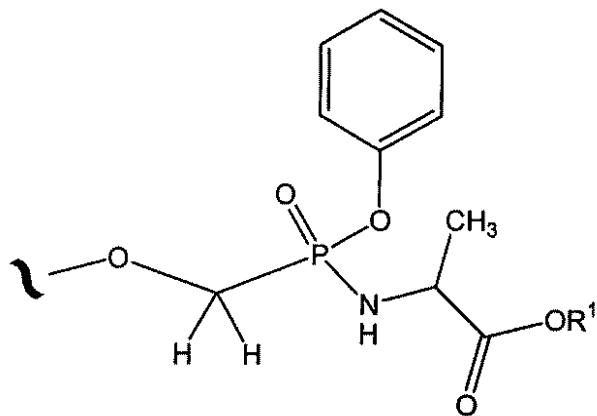
30

40

50

A^3 が、次式：

【化31】



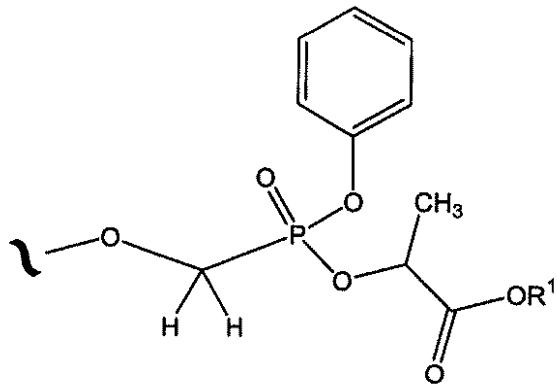
10

である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

A^3 が、次式：

【化32】



20

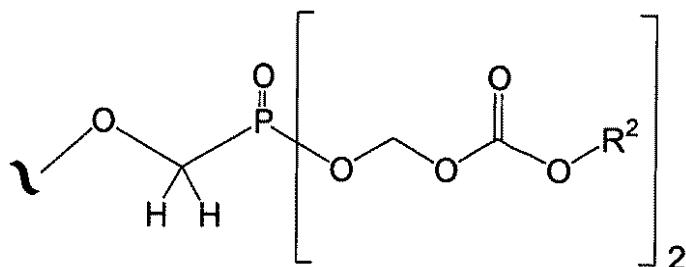
である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項37】

A^3 が、次式：

【化33】



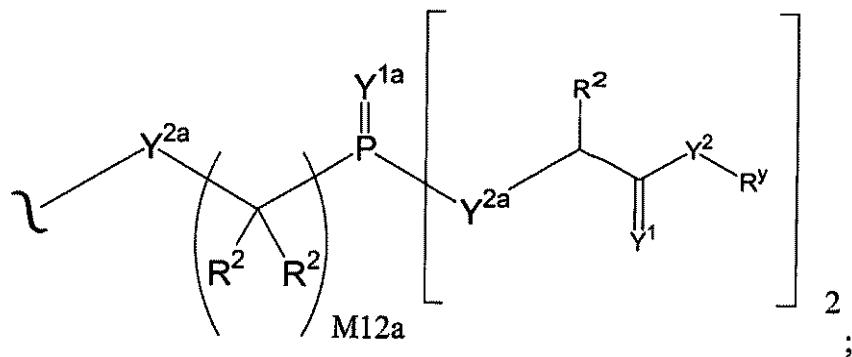
40

である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項38】

A^3 が、次式であり：

【化34】



10

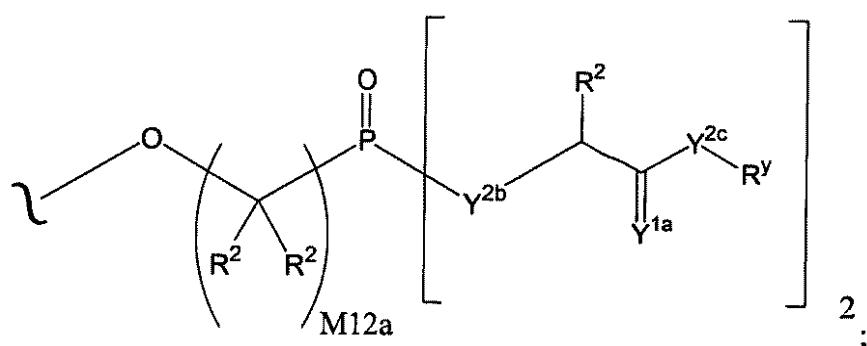
Y^{1a} が、OまたはSであり；そして

Y^{2a} が、O、N(R²)またはSである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項39】

A³ が、次式であり：

【化35】



20

Y^{1a} が、OまたはSであり；

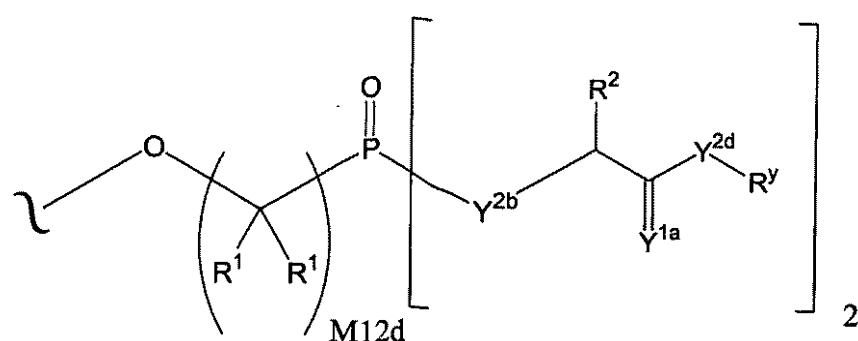
Y^{2b} が、OまたはN(R²)であり；そして

Y^{2c} が、O、N(R^y)またはSである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項40】

A³ が、次式であり：

【化36】



40

Y^{1a} が、OまたはSであり；

Y^{2b} が、OまたはN(R²)であり；

Y^{2d} が、OまたはN(R^y)であり；そして

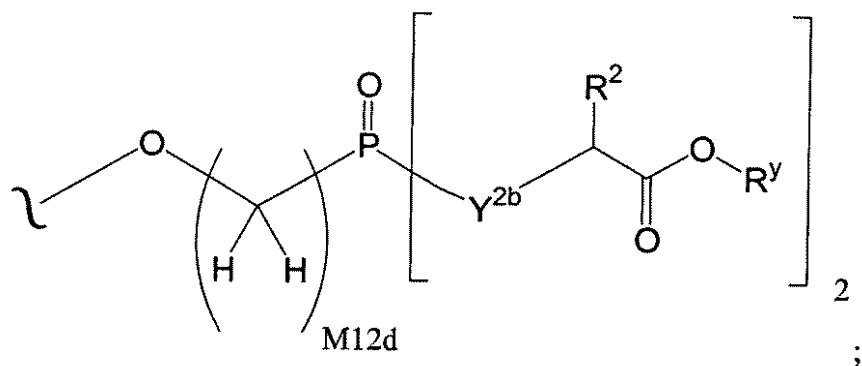
M12d が、1、2、3、4、5、6、7または8である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項41】

50

A^3 が、次式であり：

【化37】



;

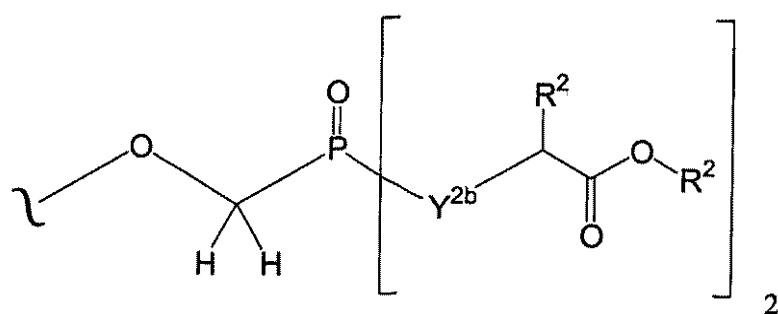
Y^{2b} が、OまたはN(R^2)であり；そして

M12dが、1、2、3、4、5、6、7または8である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項42】

A^3 が、次式であり：

【化38】

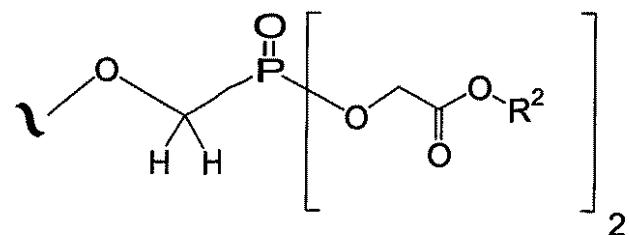


そして Y^{2b} が、OまたはN(R^2)である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項43】

A^3 が、次式：

【化39】



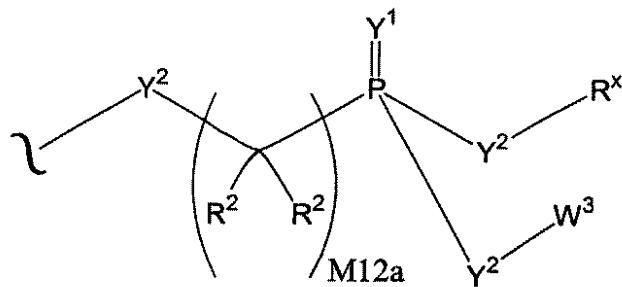
である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項44】

A^3 が、次式：

40

【化40】



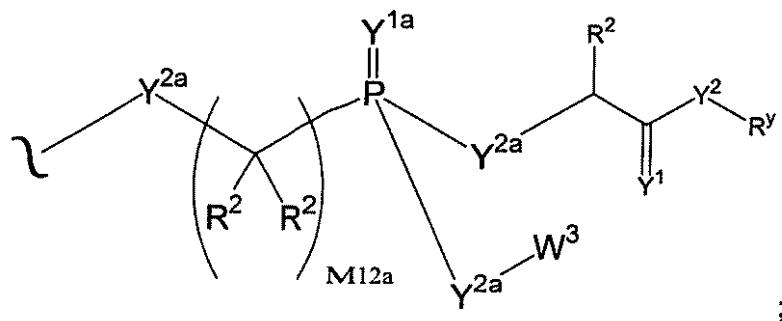
である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 45】

A³ が、次式であり：

【化41】



20

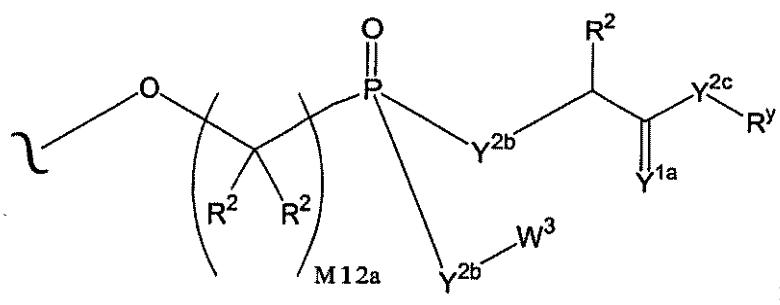
Y^{1a} が、O または S であり；そして

Y^{2a} が、O、N(R²) または S である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 46】

A³ が、次式であり：

【化42】



30

Y^{1a} が、O または S であり；

Y^{2b} が、O または N(R²) であり；そして

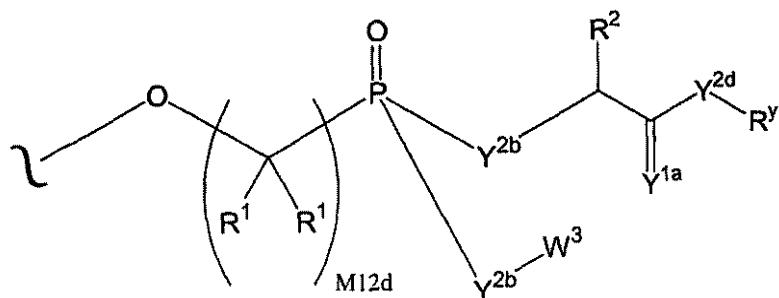
Y^{2c} が、O、N(R^y) または S である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 47】

A³ が、次式であり：

【化43】



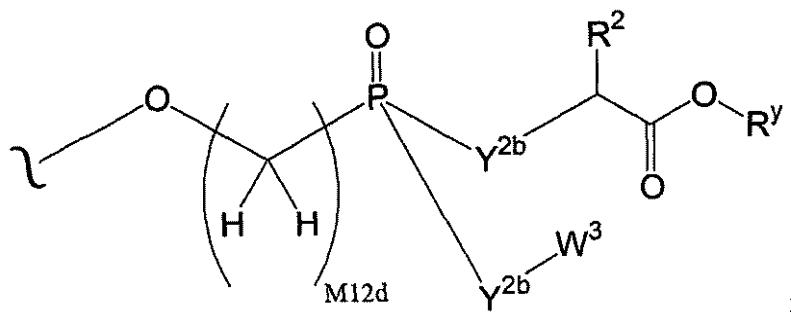
10

$Y^{1\ a}$ が、OまたはSであり；
 $Y^{2\ b}$ が、OまたはN(R^2)であり；
 $Y^{2\ d}$ が、OまたはN(R^y)であり；そして
M12dが、1、2、3、4、5、6、7または8である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項48】

 A^3 が、次式であり：

【化44】



20

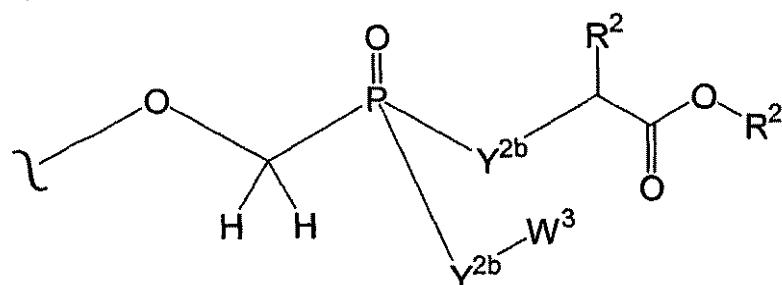
$Y^{2\ b}$ が、OまたはN(R^2)であり；そして
M12dが、1、2、3、4、5、6、7または8である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項49】

 A^3 が、次式であり：

【化45】



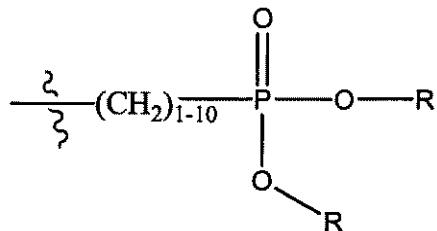
40

そして $Y^{2\ b}$ が、OまたはN(R^2)である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項50】

 A^0 が、次式であり：

【化46】



ここで、各Rが、別個に、(C₁ ~ C₆)アルキルである、請求項1~14のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項51】

R²⁰が、エチルである、請求項1~50のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項52】

R²⁰が、ビニルである、請求項1~50のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項53】

本明細書中の実施例で記述された、化合物。

【請求項54】

薬学的に受容可能な担体と、請求項1~53のいずれか1項に記載の化合物とを含有する、医薬組成物。

20

【請求項55】

請求項1~53のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に受容可能な担体とを含有する、単位剤形。

【請求項56】

腫瘍の増殖を阻止する方法であって、腫瘍を含む疑いのある試料または被験体を、請求項1~53のいずれか1項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項57】

前記腫瘍が、インビボにある、請求項55に記載の方法。

【請求項58】

動物における癌の症状または影響を治療または予防する方法であって、該動物に、請求項1~53のいずれか1項に記載の化合物の治療有効量を含有する処方物を投与する工程を包含する、方法。

30

【請求項59】

前記化合物が、薬学的に受容可能な担体と共に処方される、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

癌を治療する医薬を調製するための、請求項1~53のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項61】

前記処方物が、さらに、第二活性成分を含有する、請求項60に記載の使用。

【請求項62】

ウイルスの活性を阻害する方法であって、ウイルスを含む疑いのある試料を、請求項1~53のいずれか1項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

40

【請求項63】

前記ウイルスが、インビボにある、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

動物におけるウイルス感染の症状または影響を治療または予防する方法であって、該動物に、請求項1~53のいずれか1項に記載の化合物の治療有効量を含有する処方物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項65】

前記化合物が、薬学的に受容可能な担体と共に処方される、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

50

ウイルス感染を治療する医薬を調製するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 6 7】

前記処方物が、さらに、第二活性成分を含有する、請求項 6 6 に記載の使用。

【請求項 6 8】

炎症を阻止する方法であって、炎症をおこした疑いのある試料または被験体を、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 6 9】

前記炎症が、インビオにある、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

動物における炎症の症状または影響を治療または予防する方法であって、該動物に、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を含有する処方物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 7 1】

前記化合物が、薬学的に受容可能な担体と共に処方される、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

炎症を治療する医薬を調製するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 7 3】

前記処方物が、さらに、第二活性成分を含有する、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 4】

動物における組織移植拒絶または臓器移植拒絶の症状または影響を治療または予防する方法であって、該動物に、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を含有する処方物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 7 5】

前記化合物が、薬学的に受容可能な担体と共に処方される、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

組織移植拒絶または臓器移植拒絶を治療する医薬を調製するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 7 7】

前記処方物が、さらに、第二活性成分を含有する、請求項 7 6 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、一般的に、免疫抑制活性、抗炎症活性、抗癌活性および抗ウイルス活性を有する化合物に関する。

【0 0 0 2】

(発明の優先権)

本出願は、PCT 出願番号 PCT / US 2004 / 013198、PCT / US 2004 / 013063、PCT / US 2004 / 013143、PCT / US 2004 / 013121、および PCT / US 2004 / 013064 (全て、2004 年 4 月 26 日に出願された)、ならびに 2003 年 10 月 24 日に出願された米国仮特許出願第 60 / 514,258 号に対する優先権を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

(発明の背景)

標的細胞および標的組織への薬物および他の薬剤の送達の改善は、長年の多くの研究の焦点である。インビオおよびインビトロの両方における生物活性分子の細胞への有効な移入方法の開発が多く試みられているにもかかわらず、完全に満足のいくものは証明されて

10

20

30

40

50

いない。例えば周辺細胞への薬物の細胞間再分布を最小にしながら、阻害性薬物とその細胞内標的との結合を最適化することは、しばしば困難であるか非効率的である。

【0004】

現在患者に非経口投与されるほとんどの薬剤は標的化されず、その結果、不必要であり、しばしば望ましくない体内の細胞および組織に薬剤が全身送達される。これは、薬物の副作用をもたらし得、投与され得る薬物（例えば、グルココルチコイドおよび他の抗炎症薬）の用量がしばしば制限され得る。比較によると、薬物の経口投与は一般に簡便で経済的な投与方法として認識されているが、経口投与は、(a) 細胞および組織障壁（血液／脳、上皮、細胞膜）を介して薬物を取り込み、望ましくない全身分布を生じること、または(b) 胃腸管内に薬物が一過性に存在すること、のいずれかをもたらし得る。従って、主要な目的は、薬剤を細胞および組織に特異的に標的化する方法を開発することである。このような治療の利点としては、このような薬剤の、他の細胞および組織（例えば、未感染細胞）への不適切な送達による一般的な生理学的影響を回避することが挙げられる。

【0005】

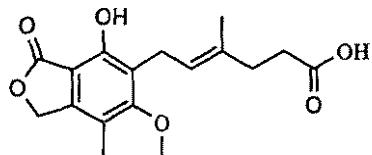
ミコフェノール酸は、Penicillium brevicompactumの発酵プロセスにおいて発見された、弱く活性な抗生物質である（Allisonら、特許文献1およびNelsonら、特許文献2）。ミコフェノール酸のプロドラッグであるミコフェノール酸モフェチルは、シクロスボリン（Sandoz' Sandimmune）およびコルチコステロイド（非特許文献1）との組み合わせで、急性腎臓同種移植拒絶および急性心臓同種移植拒絶の予防に使用される。ミコフェノール酸モフェチルは、経口投与または静脈内投与後に、その活性代謝物であるミコフェノール酸に急速に変換される（非特許文献2）。実際は、90%を超える薬物が、グルクロン酸抱合により除去され、尿中に排出される。

【0006】

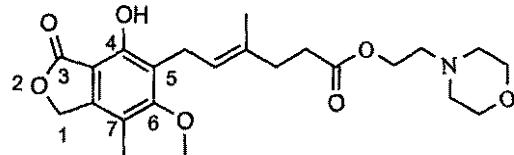
ミコフェノール酸は、イノシンーリン酸デヒドログナーゼ（IMPDH）の非競合性、選択性かつ可逆性インヒビターであり、Tリンパ球およびBリンパ球でのグアノシンヌクレオチドの新規合成における重要な酵素である（非特許文献3、非特許文献4）。IMPDHは、イノシン5'-リン酸（IMP）のキサントゲン酸5'-リン酸へのNAD依存性酸化を触媒する。急速に増殖する細胞および/またはウイルス感染は、それらの代謝要求を満たすために、大量のヌクレオチドプールの利用能に重度に依存する。この新規生合成経路をブロックする化合物は、これらの細胞型に選択性に作用し、他の細胞型には実質的に無影響のままである。数種のIMPDHインヒビター（例えば、基質部位に結合するインヒビター（リバビリン）またはNAD部位に結合するインヒビター（ミコフェノール酸））が、現在使用中または開発中である（非特許文献5）。

【0007】

【化47】



ミコフェノール酸



ミコフェノール酸モフェチル(MMF, RS-61443)

ミコフェノール酸モフェチルは、他の免疫抑制剤と組み合わせて、2~3g/日の投薬レジメンを必要とする。MMFは比較的良性であるが、胃腸の副作用が観察されている（非特許文献6）。これらの副作用は、MMF薬物の有効性のために必要な併用療法の結果であると説明されている。いくつかの症例において、免疫抑制剤の投薬量の調整（特に、総投薬量を2倍以上に広げること）が、十分であり得る（非特許文献7）。この薬物の標的化送達による用量の減少、 $t_{1/2}$ の増加、および有効性の改善は、より良好に細胞内

10

20

30

40

50

に取り込まれる他のプロドラッグの調製により達成され得る。本発明は、ミコフェノール酸のホスホネートプロドラッグの調製を記載する。

【0008】

臓器移植拒絶は、移植レシピエントにとって主要な問題である。抗拒絶薬物が一般に使用されるが、それらは常に有効とは限らず、しばしば長期間にわたって有毒である。

【0009】

炎症もまた、多くの人々にとって主要な問題であり、副作用が限られた有効かつ安全な薬物の必要性がある。

【0010】

癌は、別の世界中で主要な健康問題である。腫瘍および癌性の細胞を標的とする薬物が広範に使用され、かつ有効性を示しているが、毒性および副作用がその有用性を制限している。

【0011】

最後に、ウイルス感染は、世界中で主要な公衆衛生の問題である。ウイルスを標的とする薬物は広範に使用され、かつ有効性を示しているが、毒性および耐性株の発生が、その有用性を制限している。

【0012】

臓器拒絶、炎症、癌およびウイルス感染の存在、不在または量を決定し得るアッセイ方法は、インヒビターの探索ならびに臓器拒絶、炎症、癌またはウイルス感染の存在の診断のために、実用的に有用である。

【0013】

ウイルスのインヒビターは、ウイルスによる感染の確立および進行を制限するために、そしてウイルス感染の診断アッセイにおいて、有用である。

【0014】

腫瘍増殖のインヒビターは、癌の確立および進行を制限するために、そして癌の診断アッセイにおいて、有用である。

【0015】

炎症インヒビターは、炎症を阻害するために有用である。最後に、免疫抑制剤は、外来的臓器または組織への免疫応答を抑制するために有用である。

【特許文献1】米国特許第4,786,637号明細書

30

【特許文献2】米国特許第4,753,935号明細書

【非特許文献1】The Pink Sheet, 1990年, 57巻, p. 20

【非特許文献2】Leeら、Pharm Res, 1990年, 7巻, p. 161

【非特許文献3】Brazelton, T. R., Morris, R. E. Current Opinion in Immunology, 1996年, 8巻, p. 710

【非特許文献4】Fulton, B., Markham, A., Drugs, 1996年, 51巻, 2号, p. 278

【非特許文献5】Goldstein, B. M., Colby, T. D. Current Medicinal Chemistry, 1999年, 6巻, 7号, p. 519

【非特許文献6】Platzら、Transplantation, 1991年, 51巻, 1号, p. 27

40

【非特許文献7】Behrand, M. Drug Saf 2001年, 24巻, 9号, p. 645

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

抗癌治療剤、抗ウイルス治療剤、抗炎症治療剤および抗拒絶（すなわち、免疫抑制）治療剤に対する必要性、すなわち、改善された抗癌特性、抗ウイルス特性、抗炎症特性または免疫抑制特性、ならびに薬物動態学的特性（癌の発症、ウイルス感染、炎症および臓器拒絶に対する増強された活性を含む）、改善された経口生物学的利用能、より大きな作用

50

強度およびインビボでの長くされた効果的な半減期を有する薬物に対する必要性が存在する。そのようなインヒビターは、種々の癌、変異ウイルス株、炎症および組織／臓器拒絶に対して活性であり、異なる耐性プロフィールを有し、副作用がより少なく、投薬スケジュールがより複雑でなく、そして経口的に活性でなければならない。特に、より面倒でない投薬レジメン（例えば、1日に1回、1つの丸剤）に対する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0017】

（発明の要旨）

細胞内標的化は、生物学的活性因子の細胞内への蓄積または保持を可能にする方法および組成物によって達成され得る。本発明は、腫瘍増殖、ウイルス感染、炎症、および組織／臓器拒絶を阻害する化合物の新規アナログを提供する。そのような新規化合物は、ミコフェノール酸およびその誘導体の全ての有用性を有し、必要に応じて以下に示される細胞内蓄積を提供する。

【0018】

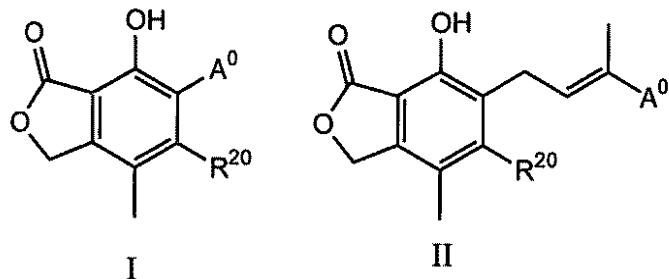
本発明は、一般に、治療的化合物の細胞内への蓄積または保持に関する。より具体的には、本発明は、標的細胞における高濃度のホスホネート含有分子の獲得に関する。このような有効な標的化は、種々の治療処方物および手順に適用可能であり得る。

【0019】

本発明の組成物は、少なくとも1個のホスホネート基を有するミコフェノール酸誘導体を含有する。従って、1実施態様では、本発明は、式Iまたは式IIの化合物を提供する：

【0020】

【化48】



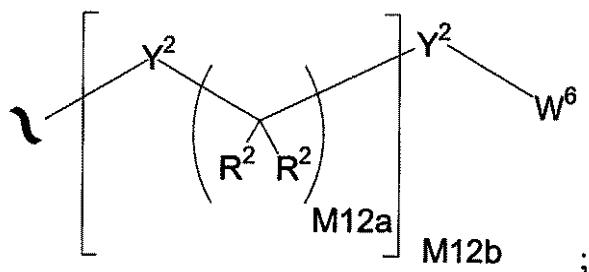
ここで：

A⁰は、A¹である；

A¹は、以下である：

【0021】

【化49】



A³は、以下である：

【0022】

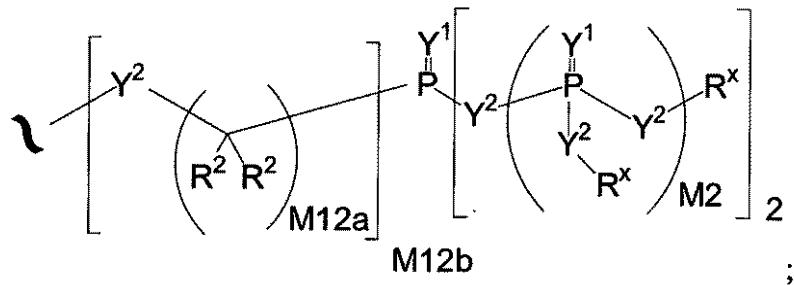
10

20

30

40

【化 5 0】



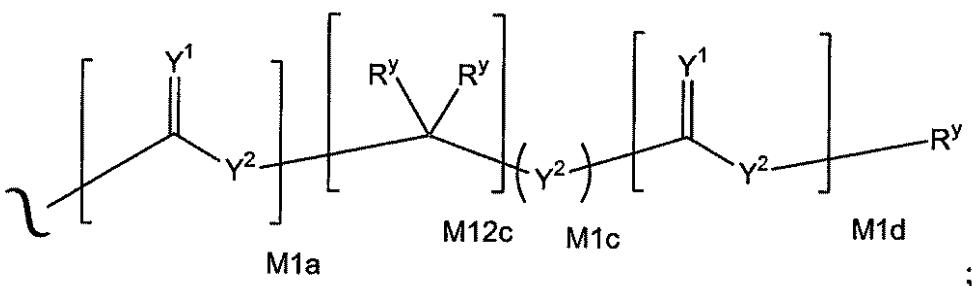
γ^1 は、別個に、 O 、 S 、 $N(R^\times)$ 、 $N(OR^\times)$ または $N(N(R^\times)(R^\times))$ である；

Y^2 は、別個に、結合、O、N(R^\times)、N(O R^\times)、N(N(R^\times)(R^\times))または-S(O) M_2 -である；そして、ここで、 Y^2 が2個のリン原子と結合するとき、 Y^2 はまた、C(R^2)(R^2)であり得る；

R^x は、別個に、H、 R^2 、 W^3 、保護基、または次式である：

[0 0 2 3]

【化 5 1】



R^y は、別個に、H、W³、R² または保護基である；

R¹ は、別個に、H、または1個～18個の炭素原子を有するアルキルである：

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

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

Br^3a は $\text{E}\text{C}_1\text{Br}\text{T}-\text{CN}$ N_3 または $-\text{NO}_2$ である。

R³ b は Y¹ である。

R^3 は、 $-R^\times$ 、 $-N(R^\times)(R^\times)$ 、 $-SR^\times$ 、 $-S(O)R^\times$ 、 $-S(O)_2R^\times$ 、 $-S(O)(OR^\times)$ 、 $-S(O)_2(OR^\times)$ 、 $-OC(Y^1)R^\times$ 、 $-OC(Y^1)OR^\times$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^\times)(R^\times))$ 、 $-SC(Y^1)R^\times$ 、 $-SC(Y^1)OR^\times$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^\times)(R^\times))$ 、 $-N(R^\times)C(Y^1)R^\times$ 、 $-N(R^\times)C(Y^1)(N(R^\times)(R^\times))$ である。

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

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、1個～18個の炭素原子を有するアルケニル、または2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである。

R₅ は R₄ であります。二つで各 R₄ は 0 個から 3 個の R₃ で置換されています。

R^5 ^a は、別個に、1個～18個の炭素原子を有するアルキレン、2個～18個の炭素原子を有するアルケニレン、または2個～18個の炭素原子を有するアルキニレンであり、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれかは、0個～3個の R^3 で置換されている：

w^3 は w^4 または w^5 である：

W^4 は $-B^5 - C(Y^1)B^5 - C(Y^1)W^5 - S_0 B^5$ または $-S_0 W^5$

⁵ である；

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

W^6 は、1 個、2 個または3 個の A^3 基で別個に置換された W^3 である；

$M_{2\alpha}$ は、0、1 または2 である；

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

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

$M_{1\alpha}$ 、 $M_{1\beta}$ および $M_{1\gamma}$ は、別個に、0 または1 である；

$M_{12\gamma}$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または12 である 10
；そして

$R^{2\alpha}$ は、エチルまたはビニルである。

【0024】

本発明は、薬学的に受容可能な賦形剤と併用して、本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の有効量を含有する医薬組成物を提供する。

【0025】

本発明はまた、腫瘍の成長、ウイルス感染、炎症、または組織／臓器移植拒絶を阻止する方法を提供し、該方法は、上記障害の1つで苦しんでいる哺乳動物に、該腫瘍細胞の成長を阻止するか、該ウイルスの成長を阻止するか、炎症を阻止するか、または該移植した組織または臓器に対する免疫系の応答を抑制するのに有効な量の式Iまたは式IIの化合物を投与する工程を包含する。 20

【0026】

本発明はまた、医学療法で使用する（好ましくは、癌（例えば、固形腫瘍）を治療する際に使用する）式Iまたは式IIの化合物だけでなく、癌（例えば、固形腫瘍）の治療、ウイルス感染の治療、炎症の治療または免疫抑制の治療に有用な医薬を製造するための式Iまたは式IIの化合物の使用を提供する。

【0027】

本発明はまた、本発明の化合物を調製するのに有用な本明細書中で開示した方法および新規中間体を提供する。式Iまたは式IIの化合物のいくつかは、式Iまたは式IIの他の化合物を調製するのに有用である。 30

【0028】

本発明の他の局面では、腫瘍の成長、ウイルス感染、炎症、または組織／臓器移植拒絶は、腫瘍またはウイルスを含む疑いのある試料、または炎症をおこしたまたは拒絶された疑いのある試料を本発明の化合物または組成物と接触させる工程を包含する。

【0029】

$R^{2\alpha}$ がエチルまたはビニルである本発明の化合物は、典型的には、 $R^{2\alpha}$ がメトキシである対応する化合物よりも強力である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

（発明の詳細な説明）

さて、本発明の特定の実施態様を詳細に言及するが、それらの例は、添付の記載、構造および式で説明されている。本発明は、特定の実施態様に関連して記述されているものの、それらは、本発明をこれらの実施態様に限定するとは解釈されないことが分かる。逆に、本発明は、全ての代替物、改良および同等物を含むと解釈され、これらは、本明細書中および請求の範囲で規定した本発明の範囲内に含まれ得る。 40

【0031】

（定義）

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

商品名を使用するとき、出願人は、別個に、その商品名の製品および該商品名の製品の 50

活性医薬成分を含むことを意図している。

【0032】

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

【0033】

「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）ヘテロ原子に二重結合しており、3）ヘテロ原子に単結合しており、そして4）他のヘテロ原子に単結合しており、ここで、各ヘテロ原子は、同一または異なり得る）を含有する分子内の官能基または部分を含む。¹⁰ 「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語はまた、上記リンと同じ酸化状態のリンを含有する官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。例えば、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン酸、リン酸モノエステル、リン酸ジエ斯特ル、ホスホンアミデートおよびホスホンチオエート官能基を含む。本発明の特定の1実施態様では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）酸素に二重結合しており、3）酸素に単結合しており、そして4）他の酸素に単結合している）を含有する分子内の官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。本発明の他の特定の1実施態様では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）酸素に二重結合しており、3）酸素または窒素に単結合しており、そして4）他の酸素または窒素に単結合している）を含有する分子内の官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。²⁰

【0034】

本明細書中で使用する「プロドラッグ」との用語は、生体系に投与したとき、自発的化学反応、酵素触媒化学反応、光分解および／または代謝化学反応の結果として、薬剤物質（すなわち、活性成分）を生じる任意の化合物を意味する。³⁰ プロドラッグは、それゆえ、治療活性化合物の共有結合的に変性した類似物または潜在形態である。

【0035】

「プロドラッグ部分」とは、代謝中、全身的、細胞内部において、加水分解、酵素開裂またはある種の他のプロセスにより、活性阻害剤化合物から分離する不安定な官能基を意味する。（Bundgaard, Hans, 'Design and Application of Prodrugs' in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113 - 191）。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物で酵素活性化機構を可能にする酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼおよびホスファーゼが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、薬剤の送達、バイオアベイラビリティーおよび效能を最適にするために、溶解度、吸収および親油性を高めるように働くことができる。プロドラッグ部分は、活性代謝物または薬剤それ自体を含み得る。⁴⁰

【0036】

例示的なプロドラッグ部分には、加水分解感受性または不安定なアシルオキシメチルエステル-CH₂OC(=O)R⁹およびアシルオキシメチルカーボネート-CH₂OC(=O)OR⁹が挙げられ、ここで、R⁹は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆置換アルキル、C₆～C₂₀アリールまたはC₆～C₂₀置換アリールである。このアシルオキシアルキルエステルは、最初は、カルボン酸用のプロドラッグ計画として使用され、次いで、⁵⁰

Farquharら(1983)J.Pharm.Sci.72:324;また、米国特許第4816570号、第4968788号、第5663159号および第5792756号により、ホスフェートおよびホスホネートに適用された。引き続いて、このアシルオキシアルキルエステルは、細胞膜にわたってホスホン酸を送達して経口バイオアベイラビリティーを高める使用された。このアシルオキシアルキルエステルに近い変種であるアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル(カーボネート)もまた、本発明の配合の化合物において、プロドラッグ部分として、経口バイオアベイラビリティーを高め得る。代表的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、(POM)-CH₂OOC(=O)C(CH₃)₃である。代表的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート(POC)-CH₂OOC(=O)OC(CH₃)₃である。
10

【0037】

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

【0038】

リン基のアリールエステル(特に、フェニルエステル)は、経口バイオアベイラビリティーを高めることが報告されている(De Lambertら(1994)J.Med.Chem.37:498)。そのホスフェートに対してオルトにカルボン酸エステルを含有するフェニルエステルもまた、記述されている(Khamnei and Torrence,(1996)J.Med.Chem.39:4109-4115)。ベンジルエステルは、その親ホスホン酸を生じることが報告されている。ある場合には、そのオルト位置またはパラ位置にある置換基は、加水分解を促進し得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジル類似物は、酵素(例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど)の作用により、このフェノール性化合物を生じる得、これは、順に、ベンジルC-O結合で開裂を受けて、リン酸およびキノンメチド中間体を生じる。この種のプロドラッグの例は、Mitchellら(1992)J.Chem.Soc.PerkinTrans.II 345; Glazier WO 91/19721により記述されている。さらに他のベンジルプロドラッグが記述されており、これらは、そのベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含有する(Glazier WO 91/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬剤の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含有し、ここで、そのチオール基は、アシル基でエステル化されるか、または他のチオール基と組み合わされて、ジスルフィドを形成する。このジスルフィドの脱エステル化または還元により、遊離のチオ中間体が生じ、これは、引き続いて、リン酸およびエピスルフィドに分解する(Puechら(1993)Antiviral Res., 22:155-174; Benzariaら(1996)J.Med.Chem.39:25 4958)。環状ホスホネートエステルもまた、リン含有化合物のプロドラッグとして、記述されている(Erionら、米国特許第6312662号)。
20
30
40

【0039】

「保護基」とは、官能基の特性または化合物の特性を全体として遮蔽または変質する化合物の部分を意味する。保護/脱保護のための化学保護基および戦略は、当該技術分野で周知である。例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)を参照。保護基は、しばしば、特定の官能基の反応性を遮蔽して、所望化学反応の有効性を助け、例えば、順序付け計画した様式で化学結合を作製し切断するのに利用される。化合物の官能基の保護は、保護した官能基の反応性以外の他の物理的特性(例えば、極性、親油性(疎水性)、および通例
50

の分析手段で測定できる他の特性)を変える。化学的に保護した中間体は、それ自体、生物学的に活性または不活性であり得る。

【0040】

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

【0041】

本発明の化合物のいずれかの言及は、それらの生理学的に受容可能な塩の言及を含む。本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩には、適当な塩基(例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウムおよび NX_4^+ (ここで、Xは、C₁ ~ C₄アルキルである))から誘導した塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩には、有機カルボン酸(例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸);有機スルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、エタノスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸);および無機酸(例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸)の塩が挙げられる。水酸基を有する化合物の生理学的に受容可能な塩には、適当なカチオン(例えば、Na⁺およびNX⁴⁺(ここで、Xは、別個に、HまたはC₁ ~ C₄アルキル基から選択される))と組み合わせた該化合物のアニオンが挙げられる。

【0042】

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

【0043】

「アルキル」は、ノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有するC₁ ~ C₈炭化水素である。例には、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘキシリ(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシリ(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシリ(-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-

10

20

30

40

50

- ペンチル (- C H (C H₃) C H₂ C H (C H₃)₂)、3 - メチル - 3 - ペンチル (- C (C H₃) (C H₂ C H₃)₂)、2 - メチル - 3 - ペンチル (- C H (C H₂ C H₃) C H (C H₃)₂)、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル (- C (C H₃)₂ C H (C H₃)₂)、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル (- C H (C H₃) C (C H₃)₃ がある。

【0044】

「アルケニル」は、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素 - 炭素、s p²二重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有するC₂ ~ C₁₈炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：エチレンまたはビニル(- C H = C H₂)、アリル(- C H₂ C H = C H₂)、シクロペンテニル(- C₅ H₇)および5 - ヘキセニル(- C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H = C H₂)。 10

【0045】

「アルキニル」は、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素 - 炭素、s p三重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有するC₂ ~ C₁₈炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレニック(- C C H)およびプロパルギル(- C H₂ C C H)。

【0046】

「アルキレン」とは、C₁ ~ C₁₈炭素原子の飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルカンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチレン(- C H₂ -)、1, 2 - エチル(- C H₂ C H₂ -)、1, 3 - プロピル(- C H₂ C H₂ C H₂ -)、1, 4 - ブチル(- C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ -)など。 20

【0047】

「アルケニレン」とは、C₂ ~ C₁₈炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルケンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルケニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：1, 2 - エチレン(- C H = C H -)。

【0048】

「アルキニレン」とは、C₂ ~ C₁₈炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルキンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレン(- C C -)、プロパルギル(- C H₂ C C -)および4 - ペンチニル(- C H₂ C H₂ C H₂ C C H -)。 30

【0049】

「アリール」とは、親芳香環系の単一炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導された6個～20個の炭素原子の一価炭化水素ラジカルを意味する。典型的なアリール基には、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。 40

【0050】

「アリールアルキル」とは、炭素原子（典型的には、末端炭素原子またはs p³炭素原子）に結合した水素原子の1個をアリールラジカルで置き換えた非環式アルキルラジカルを意味する。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、2 - フェニルエタン - 1 - イル、ナフチルメチル、2 - ナフチルエタン - 1 - イル、ナフトベンジル、2 - ナフトフェニルエタン - 1 - イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、6個～20個の炭素原子を含有し、例えば、そのアルキル部分（例えば、アリールアルキル基のアルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基）は、1個～6個の炭素原子を有し、そしてアリール部分は、5個～14個の炭素原子を有する。

【0051】

10

20

30

40

50

「置換アルキル」、「置換アリール」および「置換アリールアルキル」とは、それぞれ、1個またはそれ以上の水素原子をそれぞれ別個に非水素置換基で置き換えたアルキル、アリールおよびアリールアルキルを意味する。典型的な置換基には、以下が挙げられるが、これらに限定されない： - X、 - R、 - O - 、 - OR、 - SR、 - S⁻、 - NR₂、 - NR₃、 = NR、 - CX₃、 - CN、 - OCN、 - SCN、 - N=C=O、 - NCS、 - NO、 - NO₂、 = N₂、 - N₃、 NC(=O)R、 - C(=O)R、 - C(=O)NR
R-S(=O)₂O⁻、 - S(=O)₂OH、 - S(=O)₂R、 - OS(=O)₂OR
、 - S(=O)₂NR、 - S(=O)R、 - OP(=O)O₂RR、 - P(=O)O₂R
R-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 あって、
ここで、各Xは、別個に、ハロゲン：F、Cl、BrまたはIである；そして各Rは、別個に、-H、アルキル、アリール、複素環、またはプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基もまた、同様に、置換され得る。
10

【0052】

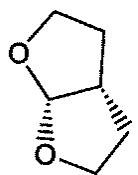
本明細書中で使用する「複素環」には、限定ではなく例として、以下の文献で記述された複素環が挙げられる：Paquette, Leo A. ; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に、1、3、4、6、7および9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に、13、14、16、19および28巻；およびJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566。本発明の特定の1実施態様では、「複素環」は、本明細書中で定義した炭素環を含み、ここで、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）の炭素原子は、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置き換えられている。
20

【0053】

複素環の例には、限定ではなく例として、以下が挙げられる：ピリジル、ジヒドロキシピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、イオウ酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、チエニル、チアンスレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニル、イサチノイルおよびビス-テトラヒドロフラニル：
30
40

【0054】

【化52】



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

10

20

【0055】

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

30

【0056】

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

40

【0057】

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

【0058】

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

【0059】

「ジアステレオマー」とは、2個またはそれ以上のキラル中心を有するがそれらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理的特性（

50

例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性)を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順(例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー)で分離し得る。

【0060】

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

【0061】

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

【0062】

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

10

20

30

40

50

【0063】

(保護基)

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

【0064】

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

【0065】

本発明の化合物の種々の官能基は、保護され得る。例えば、-OH基(ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸または他の官能基のいずれであれ)に対する保護基には、「エーテルまたはエステル形成基」が挙げられる。エーテルまたはエステル形成基は、本明細書中で示した合成スキームにおいて、化学保護基として機能できる。しかしながら、一部の

ヒドロキシルおよびチオ保護基は、当業者が理解するように、エーテル形成基でもエステル形成基でもなく、以下で述べるように、アミドと共に含まれる。

【0066】

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

【0067】

（エーテルおよびエステル保護基）

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

【0068】

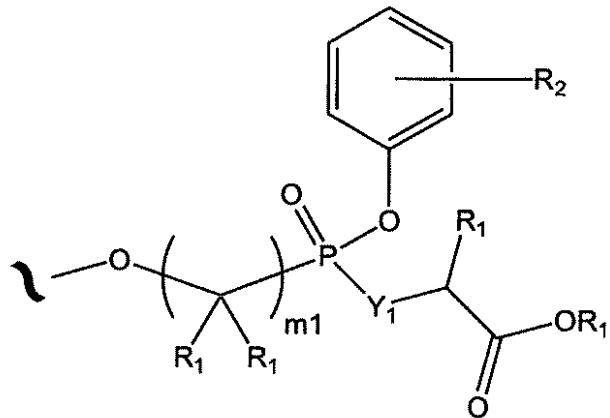
本発明の化合物のホスホネート部分は、プロドラッグ部分であり得るかあり得ず、すなわち、それらは、加水分解開裂または酵素開裂または変性を受け得るか受け得ない。特定のホスホネート部分は、殆どまたはほぼ全ての代謝条件下にて、安定である。例えば、ホスホン酸ジアルキル（ここでも、そのアルキル基は、2個またはそれ以上の炭素である）は、加水分解の速度が遅いために、インピボで、適当な安定性を有し得る。

【0069】

ホスホネートプロドラッグ部分に関連して、ホスホン酸について、多数の構造的な多様なプロドラッグが記述されており (Freeman and Ross in Progress in Medicinal Chemistry 34: 112-147 (1997))、これらは、本発明の範囲内に含まれる。代表的なホスホネートエステル形成基は、以下の式を有する下部構造 A₃ におけるフェニル炭素環である：

【0070】

【化53】



10

ここで、R₁は、HまたはC₁～C₁₂アルキルであり得る；m1は、1、2、3、4、5、6、7または8であり、そして該フェニル炭素環は、0個～3個のR₂基で置換されている。また、Y₁がOである実施態様では、乳酸エステルが形成され、Y₁がN(R₂)、N(OR₂)またはN(N(R₂))₂である場合、ホスホンアミデートエステルが得られる。

【0071】

そのエステル形成の役割では、保護基は、典型的には、任意の酸性基（例えば、限定ではなく例として、-CO₂Hまたは-C(S)OH基）に結合され、それにより、-CO₂R^xが得られ、ここで、R^xには、例えば、WO95/07920で列挙したエステル基が挙げられる。

20

【0072】

保護基の例には、以下が挙げられる：

C₃～C₁₂複素環（上記）またはアリール。これらの芳香族基は、必要に応じて、多環式または単環式である。例には、フェニル、スピリル、2-および3-ピロリル、2-および3-チエニル、2-および4-イミダゾリル、2-、4-および5-オキサゾリル、3-および4-イソキサゾリル、2-、4-および5-チアゾリル、3-、4-および5-イソチアゾリル、3-および4-ピラゾリル、1-、2-、3-および4-ピリジニル、および1-、2-、4-および5-ピリミジニルが挙げられる；

30

以下で置換されたC₃～C₁₂複素環またはアリール：ハロ、R¹、R¹-O-C₁～C₁₂アルキレン、C₁～C₁₂アルコキシ、CN、NO₂、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。このような基には、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、および2-、3-および4-クロロフェニルを含めて）、2-、3-、2-、4-、2-、5-、2-、6-、3-、4-および3-、5-ジメチルフェニル、2-、3-、2-、4-、2-、5-、2-、6-、3-、4-および3-、5-ビスカルボキシエチルフェニル、2-、3-、2-、4-、2-、5-、2-、6-、3-、4-、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-、3-、5-、4-および3-、5-ジハロフェニル（2-、4-ジフルオロフェニルおよび3-、5-ジフルオロフェニルを含めて）、2-、3-および4-ハロアルキルフェニル（1個～5個のハロゲン原子、C₁～C₁₂アルキル（4-トリフルオロメチルフェニル

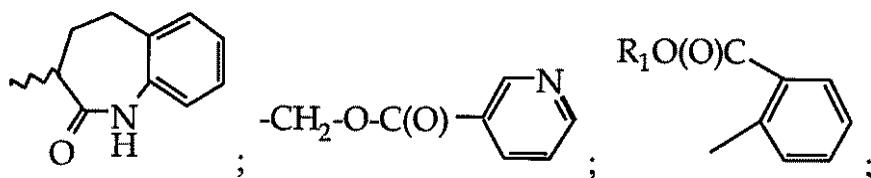
40

50

を含めて)) 、 2 - 、 3 - および 4 - シアノフェニル、 2 - 、 3 - および 4 - ニトロフェニル、 2 - 、 3 - および 4 - ハロアルキルベンジル (1 個 ~ 5 個ハロゲン原子、 C₁ ~ C₁₂ アルキル (4 - トリフルオロメチルベンジル、および 2 - 、 3 - および 4 - トリクロロメチルフェニル、および 2 - 、 3 - および 4 - トリクロロメチルフェニルを含めて)) 、 4 - N - メチルピペリジニル、 3 - N - メチルピペリジニル、 1 - エチルピペラジニル、ベンジル、アルキルサリチルフェニル (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めて) 、 2 - 、 3 - および 4 - アセチルフェニル、 1 , 8 - ジヒドロキシナフチル (-C₁₀H₆-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めて)] 、 2 , 2' - シヒドロキシビフェニル、 2 - 、 3 - および 4 - N、N - ジアルキルアミノフェノール、 -C₆H₄CH₂-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) ;

【0073】

【化54】



10

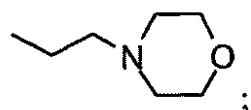
20

; 2 - カルボキシフェニルの C₄ ~ C₈ エステル；および置換 C₁ ~ C₄ アルキレン - C₃ ~ C₆ アリール (ベンジル、 -CH₂-ピロリル、 -CH₂-チエニル、 -CH₂-イミダゾリル、 -CH₂-オキサゾリル、 -CH₂-イソキサゾリル、 -CH₂-チアゾリル、 -CH₂-イソチアゾリル、 -CH₂-ピラゾリル、 -CH₂-ピリジニルおよび -CH₂-ピリミジニルを含めて) であって、これは、そのアリール部分において、3個 ~ 5 個のハロゲン原子または 1 個 ~ 2 個の以下から選択される原子または基で置換されている：ハロゲン、 C₁ ~ C₁₂ アルコキシ (メトキシおよびエトキシを含めて) 、シアノ、ニトロ、 OH、 C₁ ~ C₁₂ ハロアルキル (1 個 ~ 6 個のハロゲン原子) ； -CH₂CC₁₃ を含めて) 、 C₁ ~ C₁₂ アルキル (メチルおよびエチルを含めて) 、 C₂ ~ C₁₂ アルケニルまたは C₂ ~ C₁₂ アルキニル；アルコキシエチル [C₁ ~ C₆ アルキル (-CH₂-CH₂-O-CH₃ (メトキシエチル) を含めて)] ；置換アルキルであって、これは、アリールについて上で示した基のいずれか、特に、 OH または 1 個 ~ 3 個のハロ原子で置換されている (-CH₃ 、 -CH(C₂H₅)₂ 、 -C(C₂H₅)₃ 、 -CH₂CH₃ 、 -(CH₂)₂CH₃ 、 -(CH₂)₃CH₃ 、 -(CH₂)₄CH₃ 、 -(CH₂)₅CH₃ 、 -CH₂CH₂F 、 -CH₂CH₂Cl 、 -CH₂CF₃ および -CH₂CC₁₃ を含めて) ；

30

【0074】

【化55】



40

; -N-2-プロピルモルホリノ、 2 , 3 - 、ジヒドロ - 6 - ヒドロキシインデン、セサモール、カテコールモノエステル、 -CH₂-C(O)-N(R¹)₂ 、 -CH₂-S(O)(R¹) 、 -CH₂-S(O)₂(R¹) 、 -CH₂-CH(OOC(O)CH₂R¹) 、コレステリル、エノールピルベート(HOOC-C(=CH₂)-) 、グリセロール；

5 個または 6 個の炭素单糖類、二糖類またはオリゴ糖類 (3 個 ~ 9 個の单糖類残基) ；トリグリセリド (例えば、 -D- - ジグリセリド) (ここで、グリセリド脂質を構成する脂肪酸は、一般に、天然に生じる飽和または不飽和 C₆ ~ C₆ 、 C₆ ~ C₈ または

50

$C_{6\sim 10}$ 脂肪酸（例えば、リノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パルミトイル酸、リノレン酸などの脂肪酸）である）であって、これらは、そのトリグリセリドのグリセリル酸素を介して、その親化合物のアシルに結合している；

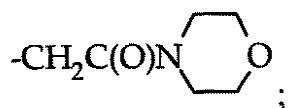
リン脂質であって、これは、リン脂質のホスフェートを介して、カルボキシル基に結合している；

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

環状カーボネート（例えば、(5-R_d-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル (Sakamotoら、Chem. Pharm. Bull. (1984) 32(6) 2241-2248) であって、ここで、R_d は、R₁、R₄ またはアリールである）；および

【0075】

【化56】



本発明の化合物の水酸基は、必要に応じて、WO 94 / 21604 で開示されたIII基、IV基またはV基の1個で置換されているか、またはイソプロピルで置換されている。
。

【0076】

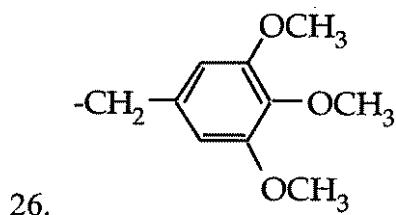
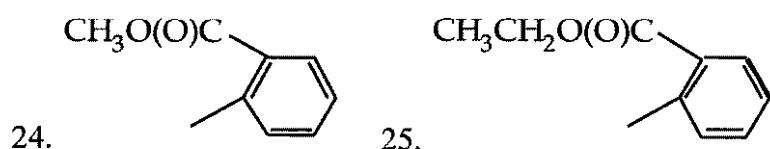
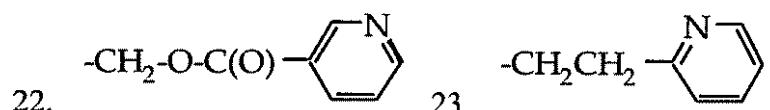
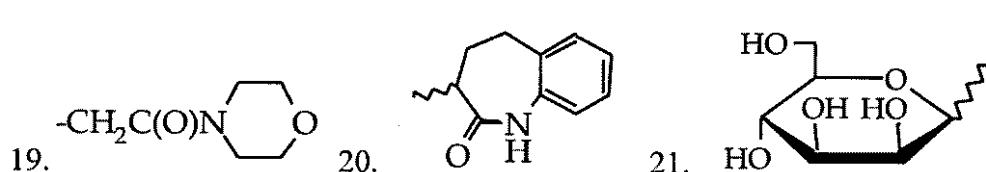
表Aは、保護基エステル部分（これは、例えば、酸素を介して、-C(O)O-または-P(O)(O-)₂ 基に結合できる）の例を列挙している。いくつかのアミデートもまた示され、これらは、-C(O)-または-P(O)₂ に直接結合される。構造1~5、8~10 および 16、17、19~22 のエステルは、DMF（または他の溶媒（例えば、アセトニトリルまたはN-メチルピロリドン））中にて、遊離水酸基を有する本明細書中の化合物を、対応するハロゲン化物（塩化物または塩化アシルなど）およびN,N-ジシクロヘキシル-N-モルホリンカルボキサミジン（または他の塩基（例えば、DBU、トリエチルアミン、CsCO₃、N,N-ジメチルアニリンなど））と反応させることにより、合成される。保護する化合物がホスホネートであるとき、構造5~7、11、12、21 および 23~26 のエステルは、そのアルコールまたはアルコキシド塩（または13、14 および 15 のような化合物の場合、対応するアミン）を、モノクロロホスホネートまたはジクロロホスホネート（または他の活性化ホスホネート）と反応させることにより、合成される。

【0077】

【化57】

表 A

1. -CH ₂ -C(O)-N(R ₁) ₂ *	10. -CH ₂ -O-C(O)-C(CH ₃) ₃	
2. -CH ₂ -S(O)(R ₁)	11. -CH ₂ -CCl ₃	
3. -CH ₂ -S(O) ₂ (R ₁)	12. -C ₆ H ₅	
4. -CH ₂ -O-C(O)-CH ₂ -C ₆ H ₅	13. -NH-CH ₂ -C(O)O-CH ₂ CH ₃	
5. 3-コレステリル	14. -N(CH ₃)-CH ₂ -C(O)O-CH ₂ CH ₃	10
6. 3-ピリジル	15. -NHR ₁	
7. N-エチルモルホリノ	16. -CH ₂ -O-C(O)-C ₁₀ H ₁₅	
8. -CH ₂ -O-C(O)-C ₆ H ₅	17. -CH ₂ -O-C(O)-CH(CH ₃) ₂	
9. -CH ₂ -O-C(O)-CH ₂ CH ₃	18. -CH ₂ -C#H(OC(O)CH ₂ R ₁)-CH ₂ - -(OC(O)CH ₂ R ₁)*	



30

40

- キラル中心は、(R)、(S)またはラセミ化合物である。

【0078】

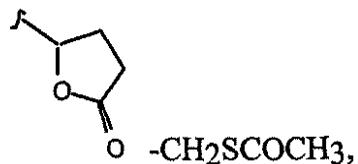
本明細書中で使用するのに適當な他のエステルは、EP特許第632048号で記述されている。

【0079】

保護基はまた、「二重結合」形成プロ官能性（例えば、以下のもの）を含有する：-CH₂OOC(O)OCCH₃、

【0080】

【化58】



-CH₂SCOCH₃、-CH₂OCON(CH₃)₂、または構造-CH(R¹またはW⁵)O((CO)R³~⁷)または-CH(R¹またはW⁵)(CO)R³~⁸)のアルキル-またはアリール-アシリルオキシアルキル基(これらは、その酸性基の酸素に結合している)であって、ここで、R³~⁷およびR³~⁸は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基である(米国特許第4968788を参照)。しばしば、R³~⁷およびR³~⁸は、嵩張った基(例えば、分枝アルキル、オルト-置換アリール、メタ-置換アリール、またはそれらの組合せ(1個~6個の炭素原子を有するノルマル、第二級、イソおよび第三級アルキルを含めて))である。一例には、ピバロイルメチル基がある。このような有用な保護基の例には、アルキルアシリルオキシメチルエステルおよびそれらの誘導体があり、これらには、(-CH(CH₂CH₂OCH₃)OC(O)C(CH₃)₃、

10

20

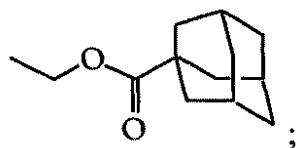
30

40

50

【0081】

【化59】



-CH₂OOC(O)C₁~₀H₁~₅、-CH₂OOC(O)C(CH₃)₃、-CH(CH(CH₃)₂)OOC(O)C(CH₃)₃、-CH₂OOC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OOC(O)C₆H₁~₁、-CH₂OOC(O)C₆H₅、-CH₂OOC(O)C₁~₀H₁~₅、-CH₂OOC(O)C₆H₂CH₃、-CH₂OOC(O)CH(CH₃)₂、-CH₂OOC(O)C(CH₃)₃および-CH₂OOC(O)CH₂C₆H₅が挙げられる。

【0082】

一部の請求の範囲では、この保護酸性基は、その酸性基のエステルであり、そしてヒドロキシ含有官能基の残基である。他の請求の範囲では、この酸官能基を保護するために、アミノ化合物が使用される。適当なヒドロキシルまたはアミノ含有官能基の残基は、WO95/07920で見られる。アミノ酸、アミノ酸エステル、ポリペプチドまたはアリールアルコールは、特に重要である。典型的なアミノ酸、ポリペプチドおよびカルボキシル-エステル化アミノ酸残基は、L1基またはL2基として、WO95/07920の11~18ページおよび関連したテキストで記述されている。WO95/07920は、ホスホン酸のアミデートを明白に教示しているが、このようなアミデートは、本明細書中で示した酸基のいずれかで形成されることが分かり、そのアミノ酸残基は、WO95/07920で示されている。

【0083】

酸官能基を保護するのに典型的なエステルはまた、WO95/07920で記述されており、再度、この'920公報のホスホネートと同様に、本明細書中の酸基を使って、同じエステルが形成できることが分かる。典型的なエステル基は、少なくとも、WO95/07920の89~93ページ(R³~¹またはR³~⁵)、105ページの表、および21~23ページ(Rとして)で規定されている。非置換アリール、例えば、フェニルまたはアリールアルキル(例えば、ベンジル)、またはヒドロキシ-、ハロ-、アルコキシ-、カルボキシ-および/またはアルキルエステルカルボキシ-置換アリールまたはアルキルアリール(特に、フェニル、オルト-エトキシフェニルまたはC₁~C₄アルキルエステ

ルカルボキシフェニル（サリチル酸C₁～C₁₂アルキルエステル）は、特に重要である。

【0084】

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

【0085】

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

【0086】

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

エーテル（メチル、t-ブチル、アリル）；

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

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

置換ベンジルエーテル（p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o-二トロベンジル、p-二トロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-および4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスペリル、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)メチル、4-(4'-ブロモフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル、4,4',4"-トリス(4,5-ジクロロタルイミドフェニル)メチル、4,4',4"-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イルエチル)ビス(4',4"-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾリルS,S-ジオキシド）；

シリルエーテル（トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジ

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

【0087】

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

【0088】

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

10

20

30

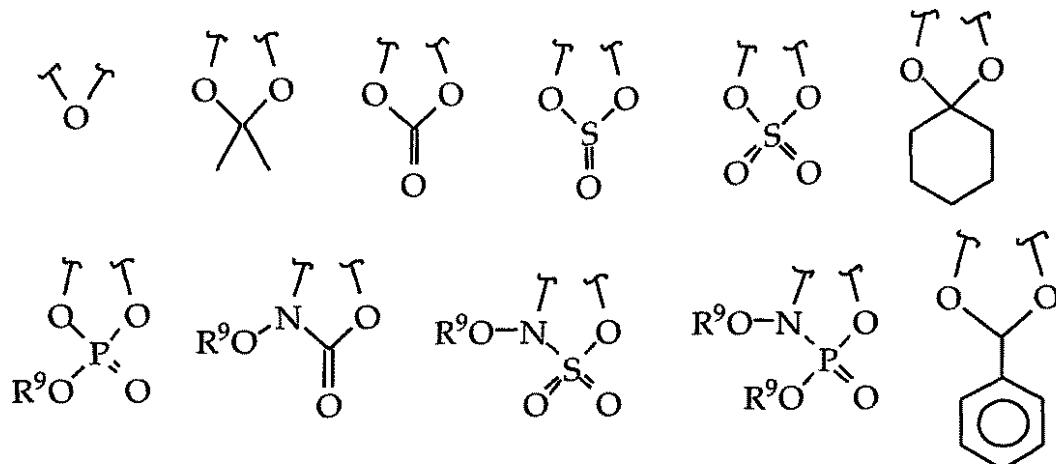
40

50

【0089】

【化60】

表 B



10

ここで、 R^9 は、C₁ ~ C₆ アルキルである。

【0090】

(アミノ保護基)

20

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

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

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

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

光分解開裂できる基：(m - ニトロフェニル、3, 5 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジル、フェニル(o - ニトロフェニル) メチル)；尿素型誘導体(フェノチアジニル - (10) - カルボニル、N' - p - トルエンスルホニルアミノカルボニル、N' - フェニルアミノチオカルボニル)；

雑多なカーバメート：(t - アミル、S - ベンジルチオカーバメート、p - シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、p - デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2, 2 - ジメトキシカルボニルビニル、o

40

40

40

40

40

40

40

40

40

- (N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジル、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピル、1,1-ジメチルプロピニル、ジ(2-ピリジル)メチル、2-フラニルメチル、2-ヨードエチル、ヨードボルニル、イソブチル、イソニコチニル、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジル、1-メチルシクロブチル、1-メチルシクロヘキシリル、1-メチル-1-シクロプロピルメチル、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチル、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチル、1-メチル-1-フェニルエチル、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチル、フェニル、p-(フェニルアゾ)ベンジル、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニル、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル)；

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

開裂を助けるアミド：(N-o-ニトロフェニルアセチル、N-o-ニトロフェノキシアセチル、N-アセトアセチル、(N'-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル、N-3-(p-ヒドロキシフェニル)プロピオニル、N-3-(o-ニトロフェニル)プロピオニル、N-2-メチル-2-(o-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ベンタン付加物、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1,3-5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドニル)；

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

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

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

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

N-N誘導体：(N-ニトロ、N-ニトロソ、N-オキシド)；

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

N-Si誘導体、N-S誘導体およびN-スルフェニル誘導体：(N-ベンゼンスルフェニル、N-o-ニトロベンゼンスルフェニル、N-2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル、N-ペンタクロロベンゼンスルフェニル、N-2-ニトロ-4-メトキシベンゼン)；

10

20

30

40

50

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

10

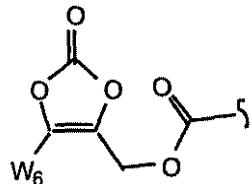
20

【0091】

さらに典型的には、保護アミノ基には、カーバメート、アミジンおよびアミド、さらにより典型的には、- NHC(O)OR¹、- NHCO(R¹)または- N=CR¹N(R¹)₂が挙げられる。アミノまたは-NH(R⁵)用のプロドラッグとして有用な他の保護基には、以下がある：

【0092】

【化61】



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

【0093】

(アミノ酸およびポリペプチド保護基および化合物)

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R¹ - NHCH(R¹)₂C(O)-を有し、ここで、R¹は、H、アミノ酸またはポリペプチド残基であるか、またはR⁵であり、そしてR¹は、以下で定義されている。

30

40

【0094】

R¹は、低級アルキルまたは低級アルキル(C₁ ~ C₆)であり、これは、アミノ、カルボキシル、アミド、カルボキシルエステル、ヒドロキシル、C₆ ~ C₇アリール、グアニジニル、イミダゾリル、インドリル、スルフヒドリル、スルホキシドおよび/またはリン酸アルキルが挙げられる。R¹はまた、アミノ酸-Nと一緒になって、プロリン残基(R¹=-CH₂)₃-)を形成する。しかしながら、R¹は、一般に、天然に生じるアミノ酸(例えば、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CHCH₃-CH₂-CH₃、-CH₂-C₆H₅、-CH₂CH₂-S-CH₃、-CH₂OH、-CH(OH)-CH₃、-CH₂-SH、-CH₂-C₆H₄OH、-CH₂-CO-NH₂、-CH₂-CH₂-CO-NH₂、-CH₂-COOH、-CH₂-CH₂-COOH、-(CH₂)₄-NH₂および-(CH₂)₃-NH-C(NH₂)-NH₂)の側鎖である。R¹には、また、1-グアニジノプロブ-3-イル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、イミダゾール-4-イル、インドール-3-イル、メトキシフェニルおよびエトキシフェニルが挙げられる。

50

【0095】

保護基の他のセットには、アミノ含有化合物、特に、アミノ酸、ポリペプチド、保護基-NHSO₂R、NHC(O)R、-N(R)₂、NH₂または-NH(R)(H)の残基が挙げられ、それにより、例えば、カルボン酸は、このアミンと反応され(すなわち、カップリングされ)、C(O)NR₂のようにアミドを形成する。ホスホン酸は、このア

50

ミンと反応され、 $-P(O)(OR)(NR_2)$ のように、ホスホンアミデートを形成し得る。

一般に、アミノ酸は、構造 $R^1 - C(O)CH(R^1 - NH - R^2)$ を有し、ここで、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-OR$ 、アミノ酸またはポリペプチド残基である。アミノ酸は、約 100 MW 未満の程度の低分子量化合物であり、これは、少なくとも 1 個のアミノまたはイミノ基および少なくとも 1 個のカルボニル基を含有する。一般に、このアミノ酸は、自然界で見られ、すなわち、生体物質（例えば、細菌または他の微生物、植物、動物またはヒト）で検出できる。適当なアミノ酸には、典型的には、アルファアミノ酸、すなわち、単一の置換または非置換アルファ炭素原子で 1 個のカルボキシル基の炭素原子から分離された 1 個のアミノまたはイミノ窒素原子で特徴付けられる化合物である。疎水性残基（例えば、モノ-またはジ-アルキルまたはアリールアミノ酸、シクロアルキルアミノ酸など）は、特に重要である。これらの残基は、その親薬剤の分配係数を高めることにより、細胞の浸透性に寄与する。典型的には、この残基は、スルフヒドリルまたはゲアニジノ置換基を含有しない。

【0096】

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

【0097】

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

【0098】

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

【0099】

側鎖アミノ基またはカルボキシル基とのこのようなエステルまたはアミド結合は、その

10

20

30

40

50

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

【0100】

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

【0101】

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

グリシン；

アミノポリカルボン酸 (例えば、アスパラギン酸、 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、 α , β -ジメチルアスパラギン酸、 α -ヒドロキシグルタミン酸、 α , 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；

アミノ酸アミド (例えば、グルタミンおよびアスパラギン；

ポリアミノ - または多塩基性 - モノカルボン酸 (例えば、アルギニン、リジン、 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、ヒドロキシリジン、アロヒドロキシリジンおよびジアミノ酪酸；

他の塩基性アミノ酸残基 (例えば、ヒスチジン)；

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

イミノ酸 (例えば、プロリン、ヒドロキシプロリン、アロヒドロキシプロリン、 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 - またはジ - アルキル (典型的には、C₁ ~ C₈ 分枝またはノルマル) アミノ酸 (例えば、アラニン、バリン、ロイシン、アリルグリシン、ブチリン、ノルバリン、ノルロイシン、ヘブチリン、 α -メチルセリン、 α -アミノ- β -メチル- γ -ヒドロキシ吉草酸、 α -アミノ- β -メチル- γ -ヒドロキシ吉草酸、

α -アミノ- β -メチル- γ -ヒドロキシカプロン酸、イソバリン、 α -メチルグルタミン酸、 α -アミノイソ酪酸、 α -アミノジエチル酢酸、 α -アミノジイソプロピル酢酸、

α -アミノジ-n-プロピル酢酸、 α -アミノジイソブチル酢酸、 α -アミノジ-n-ブチル酢酸、 α -アミノエチルイソプロピル酢酸、 α -アミノ-n-プロピル酢酸、 α -アミノイソアミル酢酸、 α -メチルアスパラギン酸、 α -メチルグルタミン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、イソロイシン、アロイソロイシン、第三級ロイシン、

α -メチルトリプトファンおよび α -アミノ- β -エチル- γ -フェニルプロピオン酸；
 α -フェニルセリニル；

脂肪族 α -アミノ- β -ヒドロキシ酸 (例えば、セリン、 α -ヒドロキシロイシン、

10

20

30

40

50

- 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、 - チオノルバリンまたは - チオブチリン);

他のイオウ含有アミノ酸残基(システイン; ホモシステイン、 - 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、システムチオニン、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を含めて); フェニルアラニン類似物および誘導体(これは、アリール、低級アルキル、ヒドロキシ、グアニジノ、オキシアリカルキルエーテル、ニトロ、イオウまたはハロ - 置換フェニルを含有する)(例えば、チロシン、メチルチロシンおよびo - クロロ、p - クロロ - 、3 , 4 - ジクロロ、o - 、m - またはp - メチル、2 , 4 , 6 - トリメチル、2 - エトキシ - 5 - ニトロ、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - およびp - ニトロ - フェニルアラニン); フリル - 、チオニル - 、ピリジル、ピリミジニル - 、プリニル - またはナフチル - アラニン; およびトリプトファン類似物および誘導体(キヌレニン、3 - ヒドロキシキヌレニン、2 - ヒドロキシトリプトファンおよび4 - カルボキシトリプトファンを含めて);

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

【0102】

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

【0103】

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

【0104】

親非ペプチジル化合物へ結合可能な抗体が、例えば、親化合物の診断または製造において、混合物から親化合物を分離するために使用される。親化合物とポリペプチドとの結合体は、一般に、密接に相同する動物においてそのポリペプチドよりも免疫原性であり、従って、そのポリペプチドに対する抗体の惹起を促進するために、そのポリペプチドをより免疫原性にする。従って、そのポリペプチドまたはタンパク質は、抗体を惹起するために代表的に使用される動物(例えば、ウサギ、マウス、ウマ、またはラット)において、免疫原性である必要はないが、最終生成物抱合体は、このような動物の少なくとも1種において、免疫原性であるべきである。このポリペプチドは、必要に応じて、酸性ヘテ

10

20

30

40

50

口原子に近接する第1の残基と第2の残基との間のペプチド結合に、ペプチド溶解酵素切断部位を含む。そのような切断部位は、酵素認識構造（例えば、ペプチド溶解酵素により認識される残基の特定の配列）によって隣接される。

【0105】

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

10

【0106】

適切なジペプチヂル基（その1文字コードにより示される）は、

【0107】

【化62】

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

がある。

【0108】

トリペプチド残基もまた、保護基として有用である。ホスホネートが保護されるべきである場合、配列 - X⁴ - pro - X⁵ - (X⁴ は、任意のアミノ酸残基であり、 X⁵ は、アミノ酸残基、プロリンのカルボキシルエステル、または水素である) が、管腔カルボキシペプチダーゼによって切断されて、遊離カルボキシルを有する X⁴ を生じ、この遊離カルボキシルを有する X⁴ は、次いで、そのホスホノアミデート結合を自己触媒切断すると予期される。 X⁵ のカルボキシ基は、必要に応じて、ベンジルを用いてエステル化される。

【0109】

ジペプチド種またはトリペプチド種は、既知の輸送特性、および / または腸粘膜細胞型または他の細胞型への輸送に影響し得るペプチダーゼに対する感受性に基づいて、選択され得る。 - アミノ基を欠くジペプチドおよびトリペプチドは、腸粘膜細胞の刷子縁膜において見出されるペプチド輸送体の輸送基質である (Bai, J. P. F., (1992) Pharm Res. 9 : 969 ~ 978) 。従って、輸送コンピテントペプチドは、

10

20

30

40

50

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

【0110】

(発明の特定の実施態様)

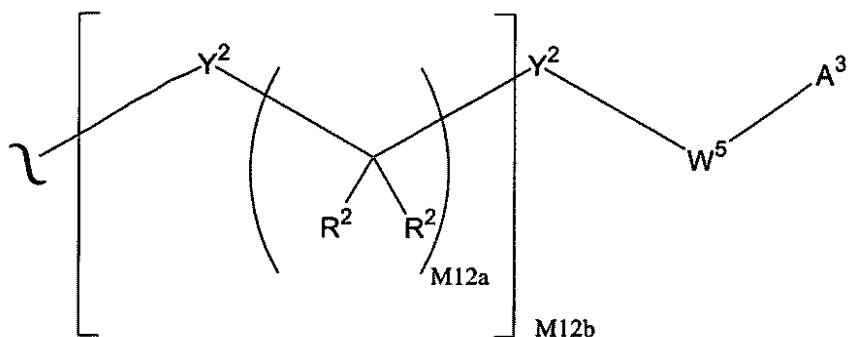
ラジカル、置換基および範囲を記述している特定の値だけでなく、本明細書中で記述した本発明の特定の実施態様は、例としてのみ提示されている；それらは、規定した他の値または規定範囲内の他の値を排除するものではない。

【0111】

本発明の特定の1実施態様では、A¹は、次式である：

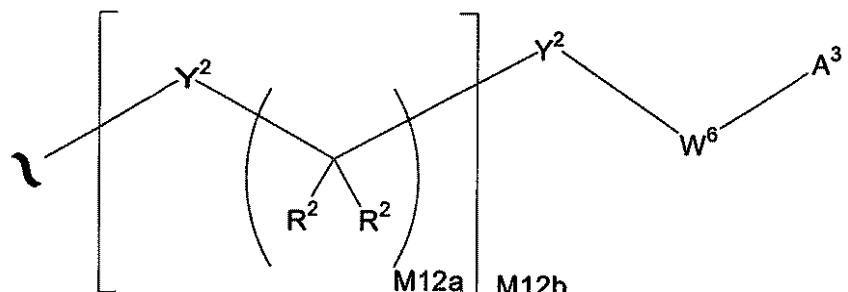
【0112】

【化63】

本発明の他の特定の実施態様では、A¹は、次式である：

【0113】

【化64】

本発明の他の特定の実施態様では、A¹は、次式である：

【0114】

10

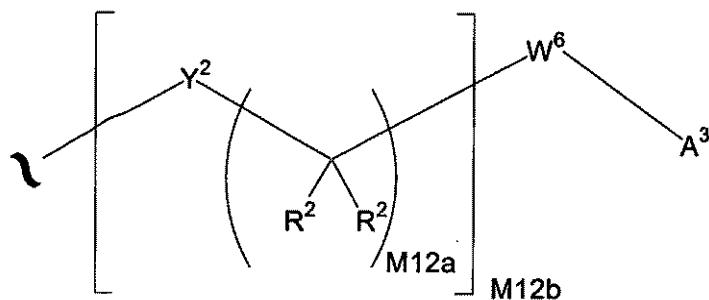
20

30

40

50

【化65】

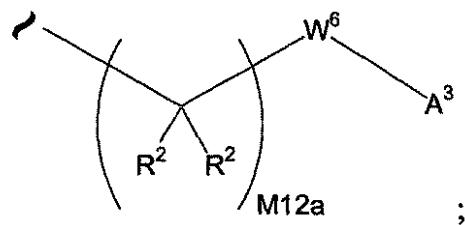


10

本発明の他の特定の実施態様では、 A^1 は、次式である：

【0115】

【化66】

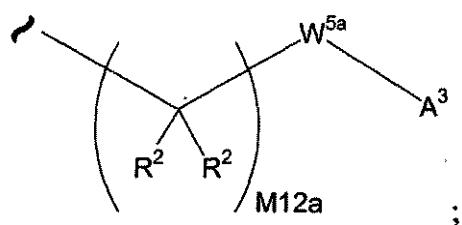


20

本発明の他の特定の実施態様では、 A^1 は、次式である：

【0116】

【化67】



30

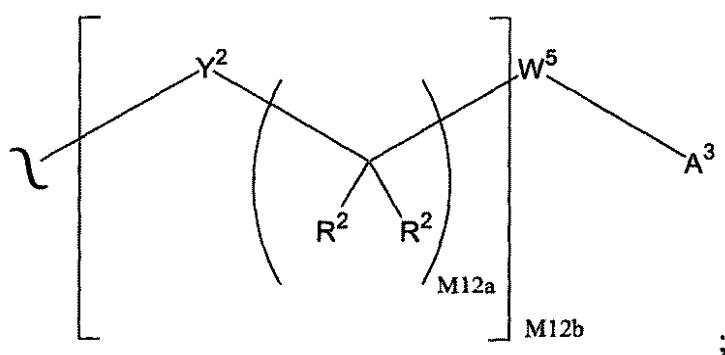
そして、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、別個に、0個または1個の R^2 基で置換されている。 $M12a$ の特定の値は、1である。

【0117】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^1 は、次式である：

【0118】

【化68】

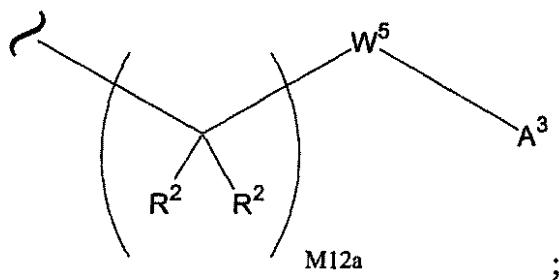


40

本発明の他の特定の実施態様では、 A^1 は、次式である：

【0119】

【化69】

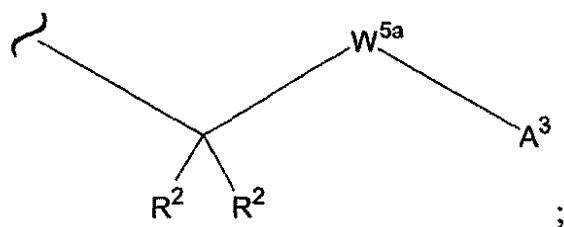


10

本発明の他の特定の実施態様では、A¹は、次式である：

【0120】

【化70】



20

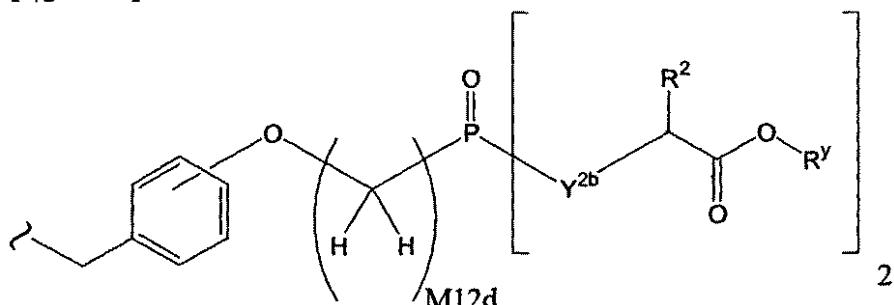
ここで：W^{5a}は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、0個または1個のR²基で置換されている。

【0121】

本発明の他の特定の実施態様では、A¹は、次式である：

【0122】

【化71】



30

ここで、Y^{2b}は、OまたはN(R²)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

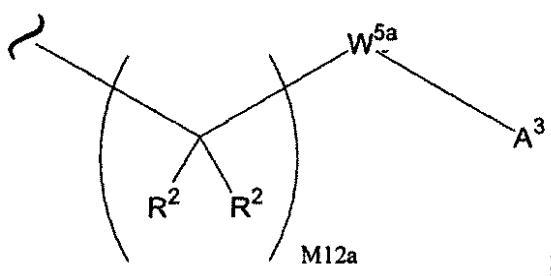
【0123】

本発明の他の特定の実施態様では、A¹は、次式である：

【0124】

【化72】

40



ここで：W^{5a}は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、0個または1個のR²基で置換

50

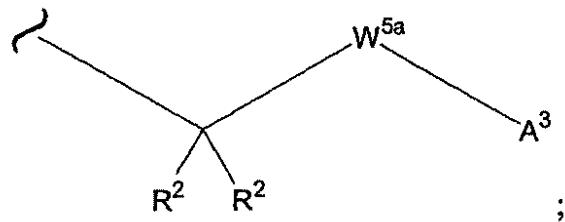
されている。

【0125】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^1 は、次式である：

【0126】

【化73】



10

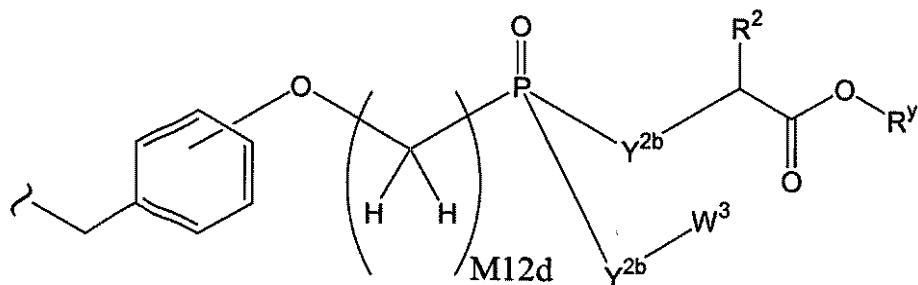
ここで： W^{5a} は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、0個または1個の R^2 基で置換されている。

【0127】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^1 は、次式である：

【0128】

【化74】



20

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

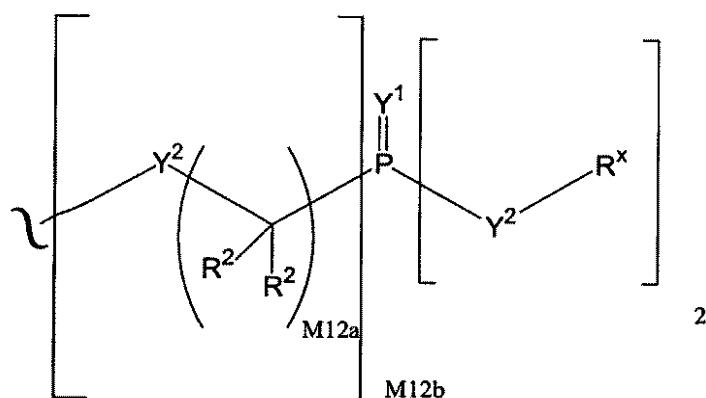
【0129】

30

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0130】

【化75】

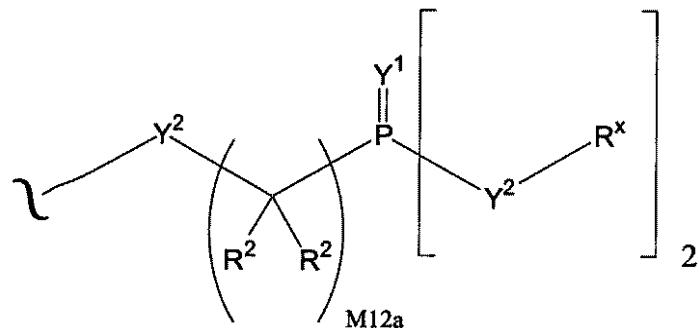


40

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0131】

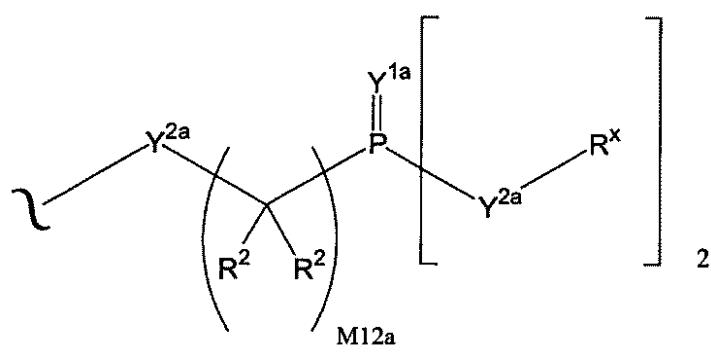
【化76】



本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0132】

【化77】



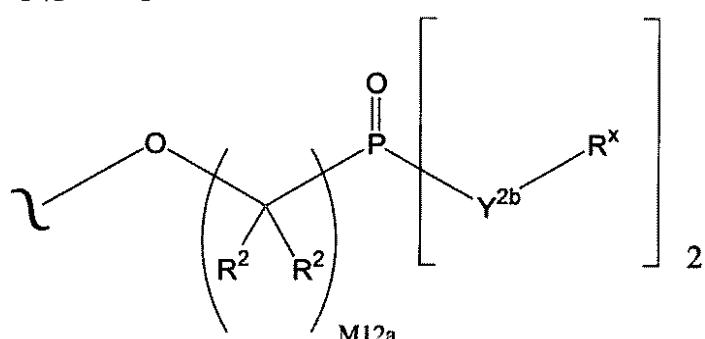
ここで、Y^{1a}は、OまたはSである；そしてY^{2a}は、O、N(R^x)またはSである。

【0133】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0134】

【化78】



ここで、Y^{2b}は、OまたはN(R^x)である。

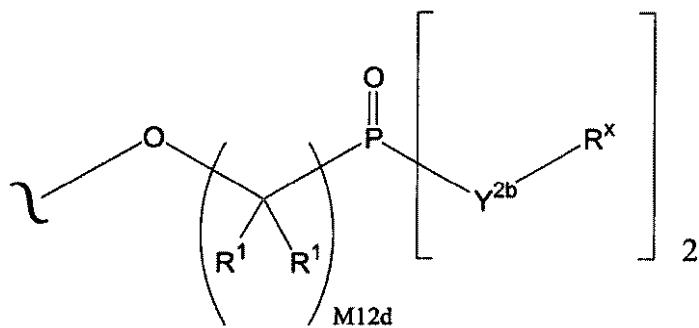
【0135】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0136】

40

【化79】



10

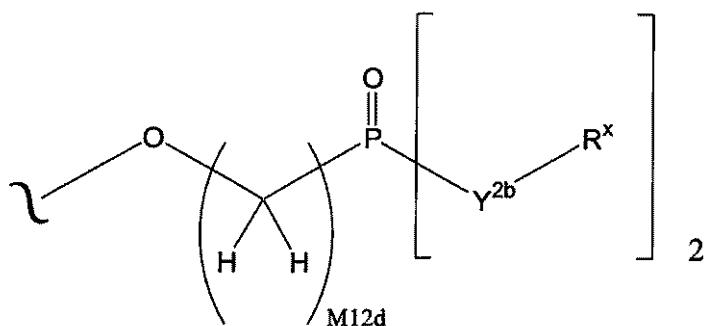
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^x)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0137】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0138】

【化80】



20

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

【0139】

本発明の他の特定の実施態様では、M12dは、1である。

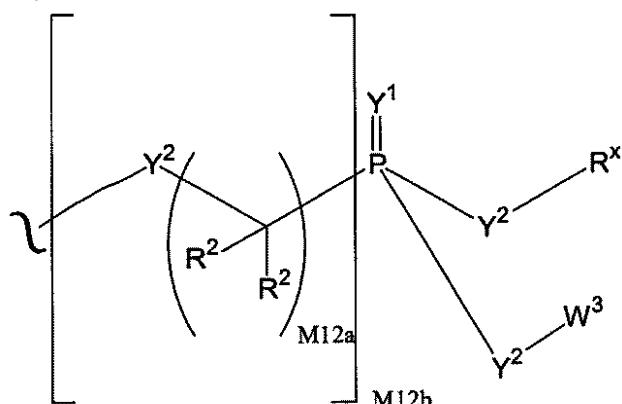
【0140】

30

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0141】

【化81】

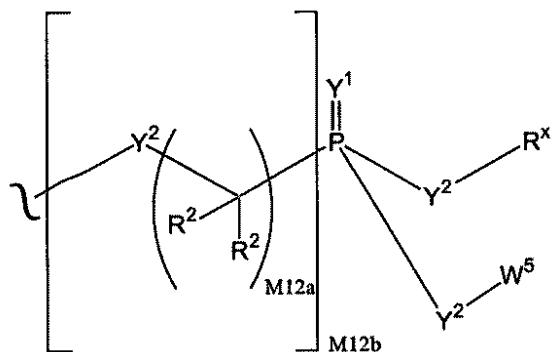


40

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0142】

【化82】



10

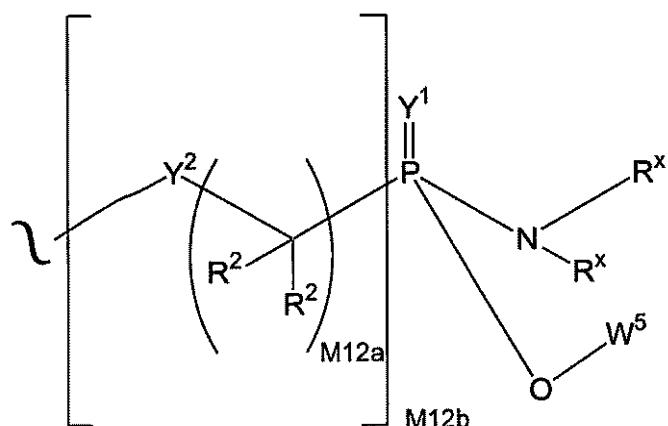
本発明の他の特定の実施態様では、 W^5 は、炭素環である。

【0143】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0144】

【化83】



20

本発明の他の特定の実施態様では、 W^5 は、フェニルである。

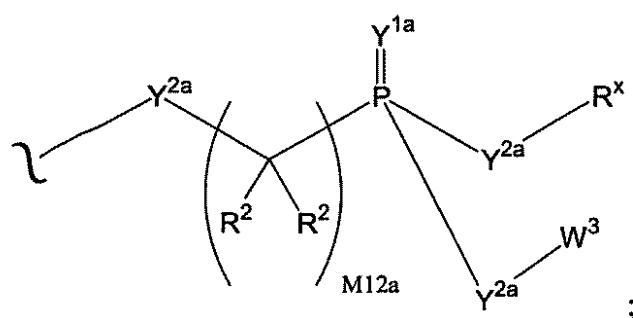
【0145】

30

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0146】

【化84】



40

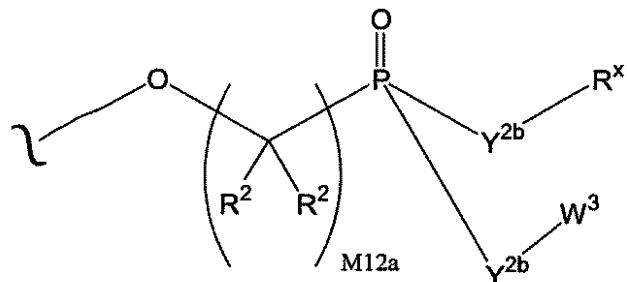
ここで、 Y^{1a} は、O または S である；そして Y^{2a} は、O、N(R^x) または S である。

【0147】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0148】

【化85】



ここで、Y^{2b}は、OまたはN(R^x)である。

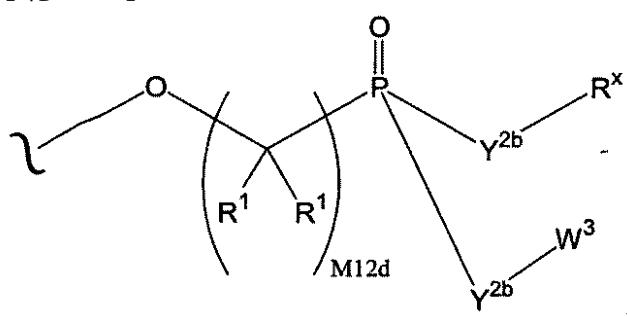
10

【0149】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0150】

【化86】



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

【0151】

本発明の他の特定の実施態様では、R¹は、Hである。

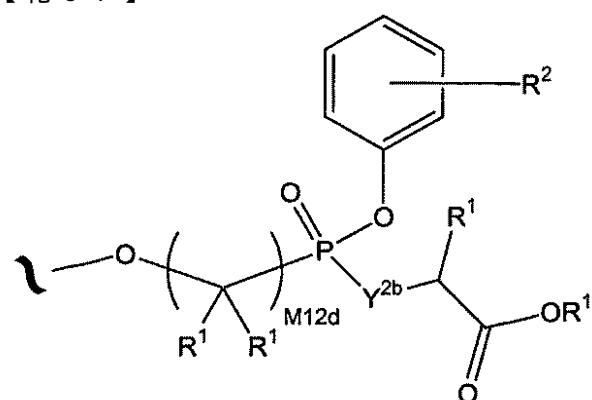
【0152】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0153】

30

【化87】



40

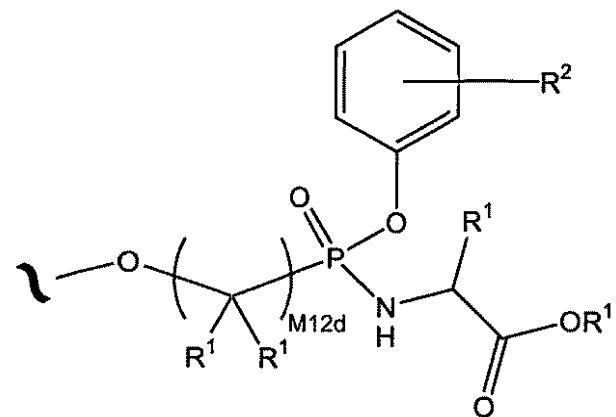
ここで、該フェニル炭素環は、0個、1個、2個または3個のR²基で置換されている。

【0154】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0155】

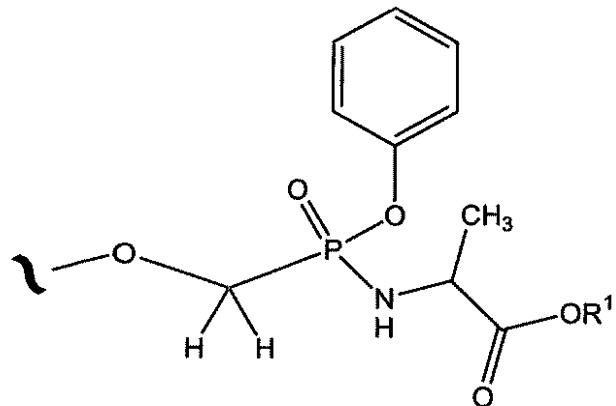
【化88】



本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0156】

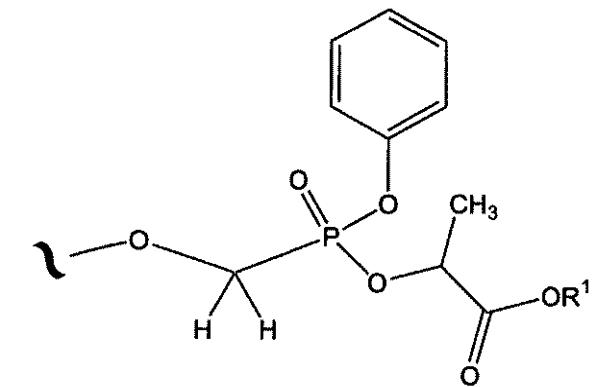
【化89】



本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0157】

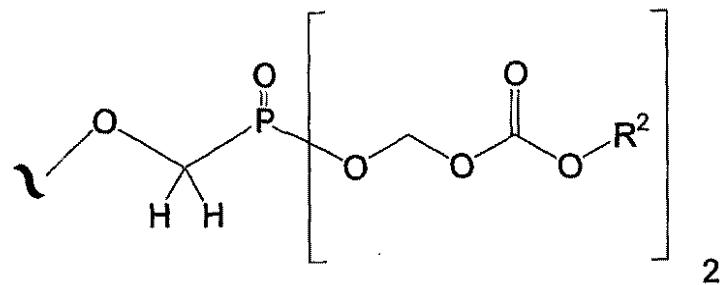
【化90】



本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0158】

【化91】

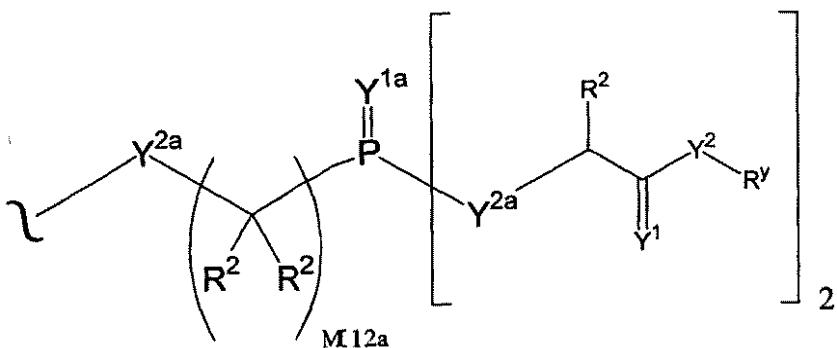


10

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0159】

【化92】



20

ここで、Y^{1a}は、OまたはSである；そしてY^{2a}は、O、N(R²)またはSである。

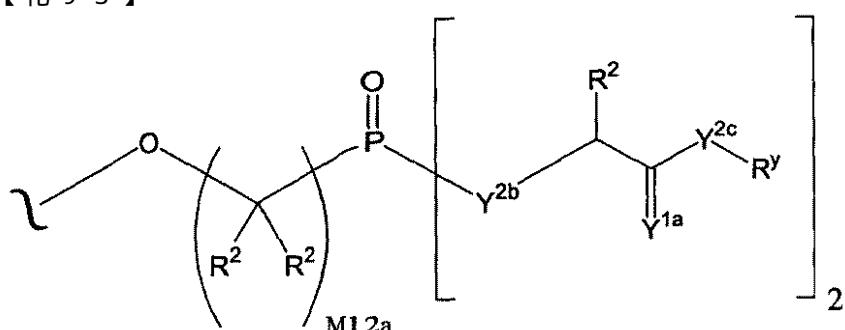
【0160】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0161】

【化93】

30



40

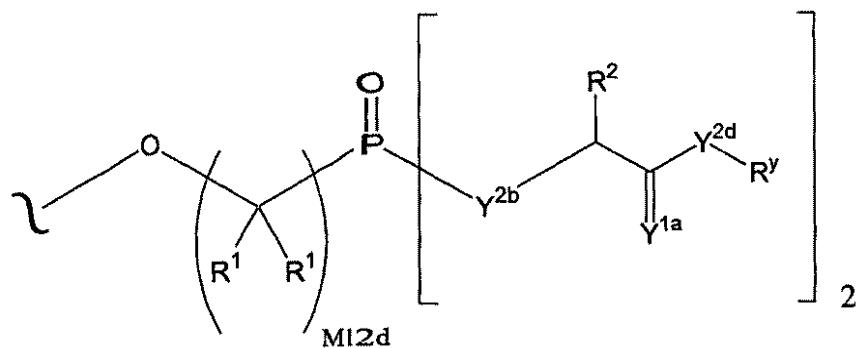
ここで、Y^{1a}は、OまたはSである；Y^{2b}は、OまたはN(R²)である；そしてY^{2c}は、O、N(R^y)またはSである。

【0162】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0163】

【化94】



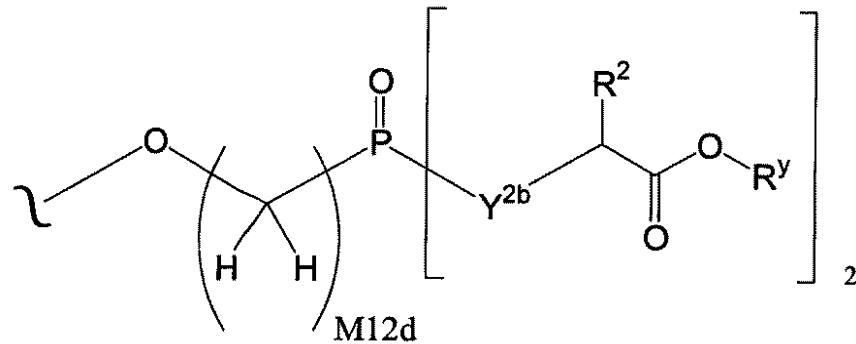
ここで、 $Y^{1\ a}$ は、O または S である； $Y^{2\ b}$ は、O または N (R^2) である； $Y^{2\ d}$ は、O または N (R^y) である；そして M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

【0164】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0165】

【化95】



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

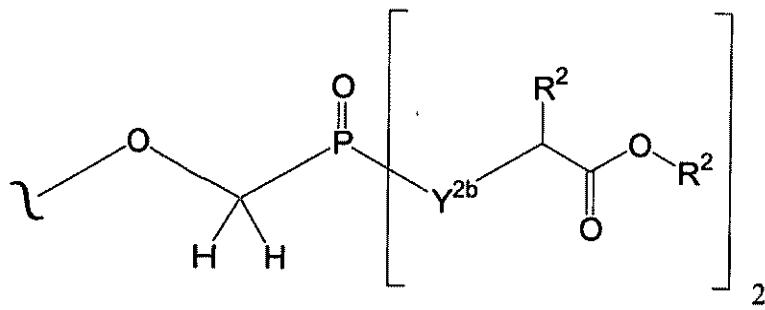
30

【0166】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0167】

【化96】



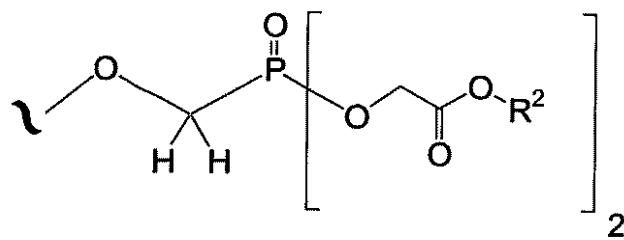
ここで、 $Y^{2\ b}$ は、O または N (R^2) である。

【0168】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0169】

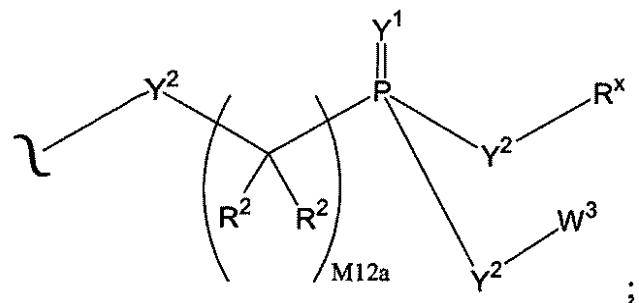
【化97】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

10

【0170】

【化98】

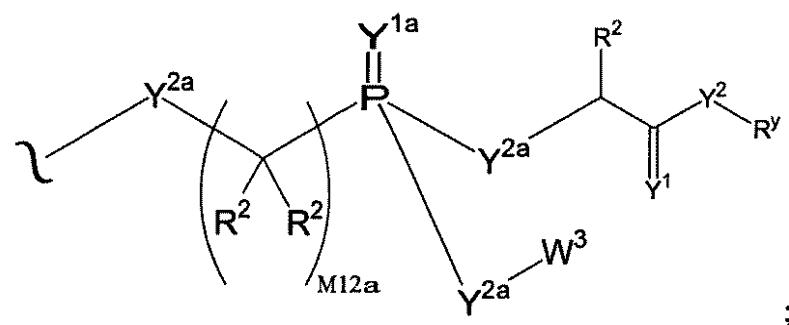


20

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0171】

【化99】



30

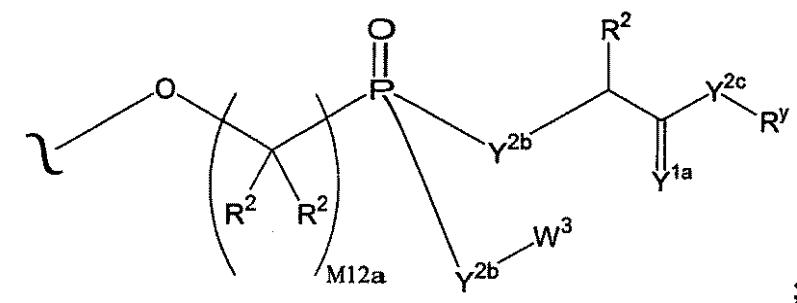
ここで、Y^{1a}は、OまたはSである；そしてY^{2a}は、O、N(R²)またはSである。
。

【0172】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0173】

【化100】



40

ここで、Y^{1a}は、OまたはSである；Y^{2b}は、OまたはN(R²)である；そしてY^{2c}は、O、N(R^y)またはSである。

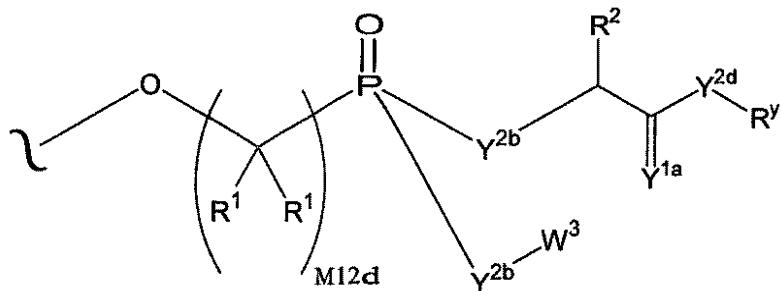
【0174】

50

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0175】

【化101】



10

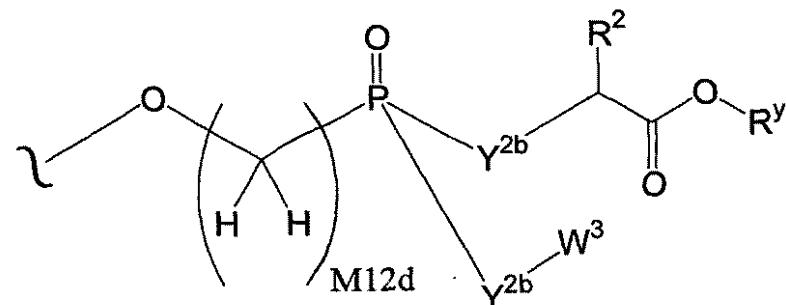
ここで、Y^{1a}は、OまたはSである；Y^{2b}は、OまたはN(R²)である；Y^{2d}は、OまたはN(R^y)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0176】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0177】

【化102】



20

ここで、Y^{2b}は、OまたはN(R²)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

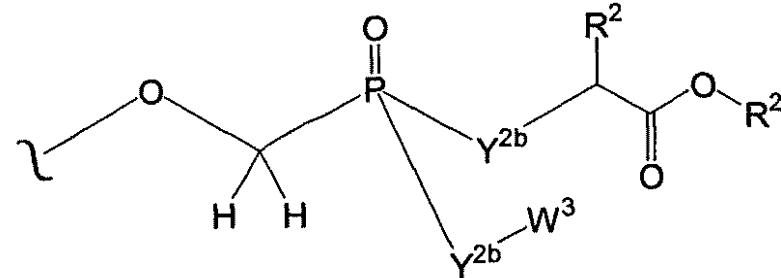
30

【0178】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0179】

【化103】



40

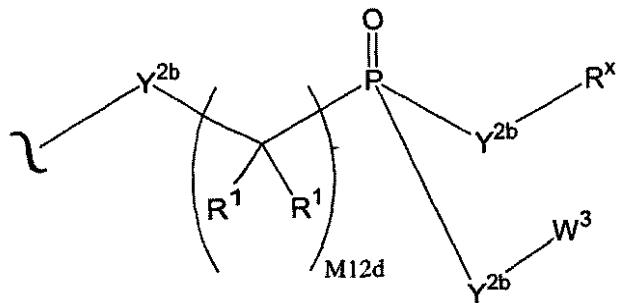
ここで、Y^{2b}は、OまたはN(R²)である。

【0180】

本発明の他の特定の実施態様では、A³は、次式である：

【0181】

【化104】



10

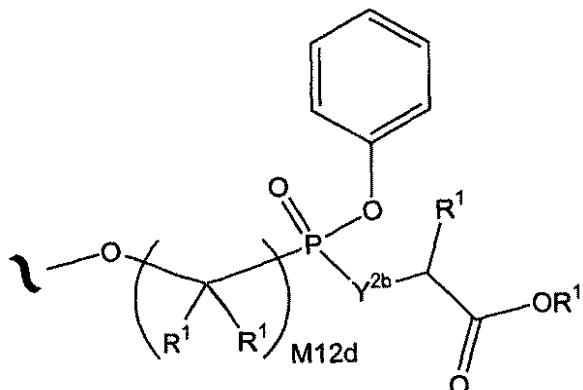
ここで、 Y^{2b} は、O または N (R^2) である；そして M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

【0182】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0183】

【化105】



20

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

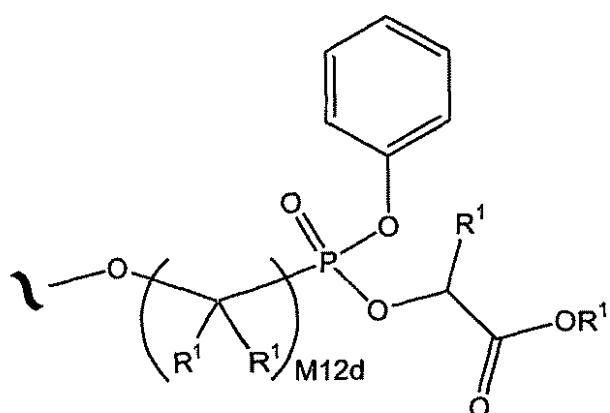
【0184】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

30

【0185】

【化106】



40

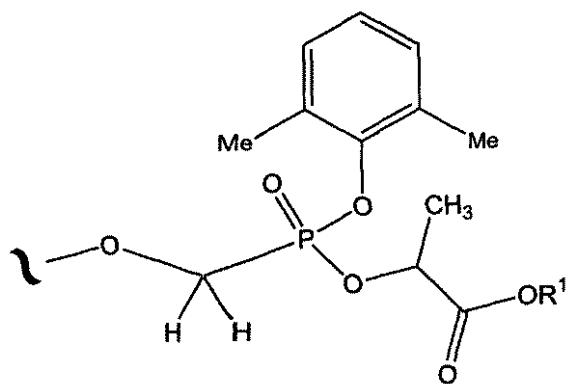
ここで、該フェニル炭素環は、0 個、1 個、2 個または 3 個の R^2 基で置換されている。

【0186】

本発明の他の特定の実施態様では、 A^3 は、次式である：

【0187】

【化107】

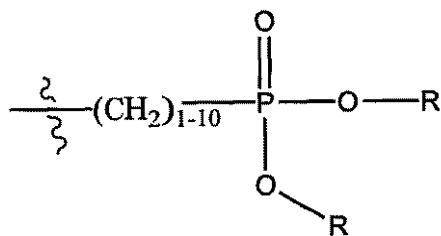


10

本発明の他の特定の実施態様では、A⁰は、次式である：

【0188】

【化108】



20

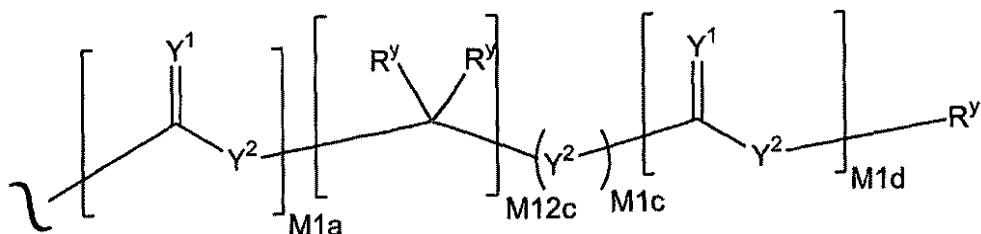
ここで、各Rは、別個に、(C₁~C₆)アルキルである。

【0189】

本発明の他の特定の実施態様では、R^xは、別個に、H、R¹、W³、保護基または次式である：

【0190】

【化109】



30

ここで：

R^yは、別個に、H、W³、R²または保護基である；

R¹は、別個に、Hまたは1個~18個の炭素原子を有するアルキルである；

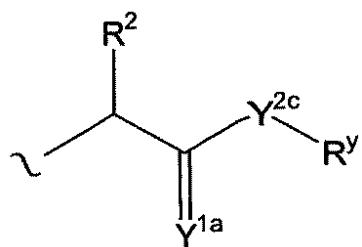
R²は、別個に、H、R¹、R³またはR⁴であり、ここで、各R⁴は、別個に、0個~3個のR³基で置換されているか、または炭素原子で一緒になって、2個のR²基は、3個~8個の炭素を有する環を形成し、そして該環は、0個~3個のR³基で置換され得る；

本発明の他の特定の実施態様では、R^xは、次式である：

【0191】

40

【化110】



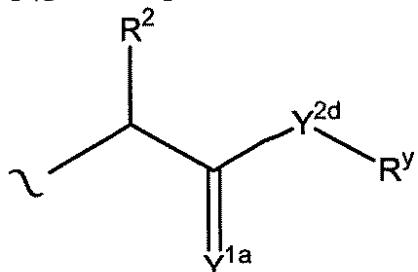
ここで、 Y^{1a} は、O または S である；そして Y^{2c} は、O、N(R^y) または S である。
10

【0192】

本発明の他の特定の実施態様では、 R^x は、次式である：

【0193】

【化111】



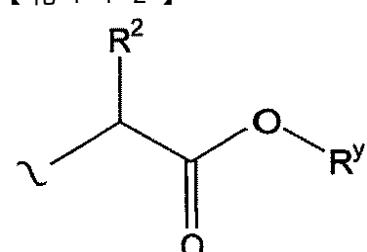
ここで、 Y^{1a} は、O または S である；そして Y^{2d} は、O または N(R^y) である。
20

【0194】

本発明の他の特定の実施態様では、 R^x は、次式である：

【0195】

【化112】



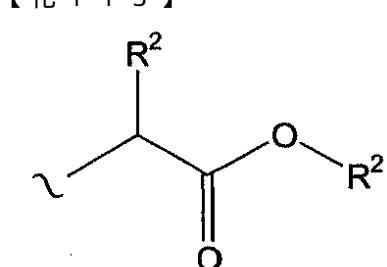
本発明の他の特定の実施態様では、 R^y は、水素または 1 個～10 個の炭素を有するアルキルである。
30

【0196】

本発明の他の特定の実施態様では、 R^x は、次式である：

【0197】

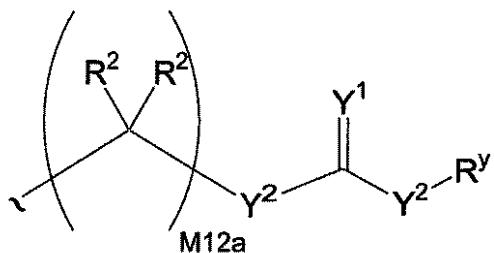
【化113】



本発明の他の特定の実施態様では、 R^x は、次式である：
40

【0198】

【化114】

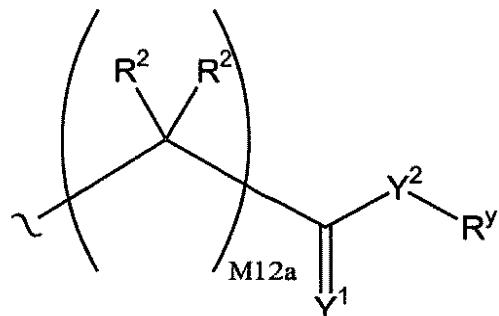


本発明の他の特定の実施態様では、R^xは、次式である：

10

【0199】

【化115】



20

本発明の他の特定の実施態様では、Y¹は、OまたはSである。

【0200】

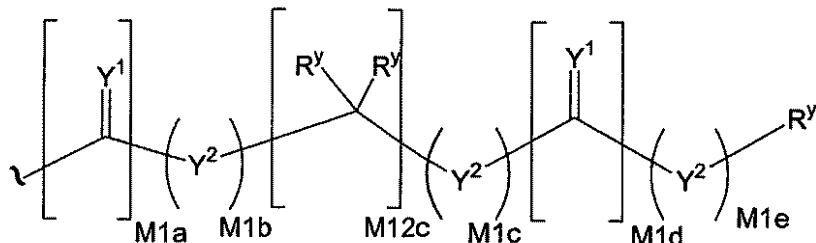
本発明の他の特定の実施態様では、Y²は、O、N(R^y)またはSである。

【0201】

本発明の特定の1実施態様では、R^xは、次式の基である：

【0202】

【化116】



30

ここで：

m1a、m1b、m1c、m1dおよびm1eは、別個に、0または1である；

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

40

；

R^yは、H、W³、R²または保護基である；

但し：

もし、m1a、m12cおよびm1dが0なら、m1b、m1cおよびm1eは、0である；

もし、m1aおよびm12cが0であり、そしてm1dが0ではないなら、m1bおよびm1cは、0である；

もし、m1aおよびm1dが0であり、m12cが0ではないなら、m1bと、m1cおよびm1eの少なくとも1個とは、0である；

もし、m1aが0であり、そしてm12cおよびm1dが0ではないなら、m1bは、0である；

50

もし、 m_{12c} および m_{1d} が 0 であり、そして m_{1a} が 0 ではないなら、 m_{1b} 、 m_{1c} および m_{1e} の少なくとも 2 個は、0 である；

もし、 m_{12c} が 0 であり、そして m_{1a} および m_{1d} が 0 ではないなら、 m_{1b} および m_{1c} の少なくとも 1 個は、0 である；そして

もし、 m_{1d} が 0 であり、そして m_{1a} および m_{12c} が 0 ではないなら、 m_{1c} および m_{1e} の少なくとも 1 個は、0 である。

【0203】

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

【0204】

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

【0205】

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

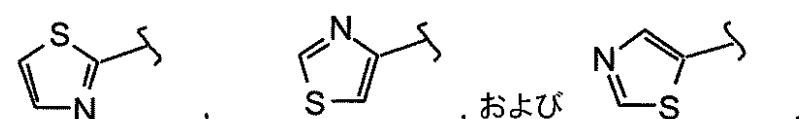
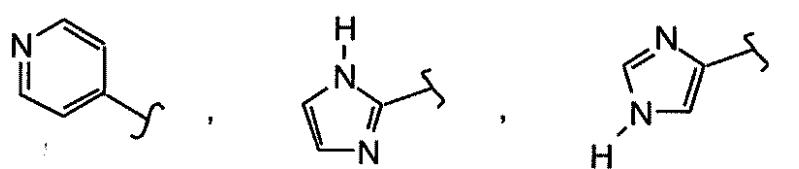
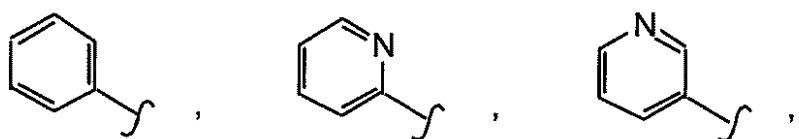
【0206】

10

20

30

【化117】



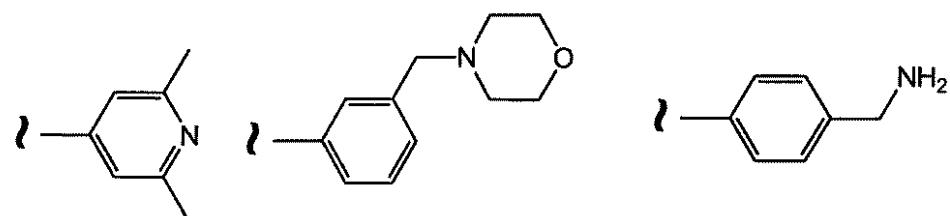
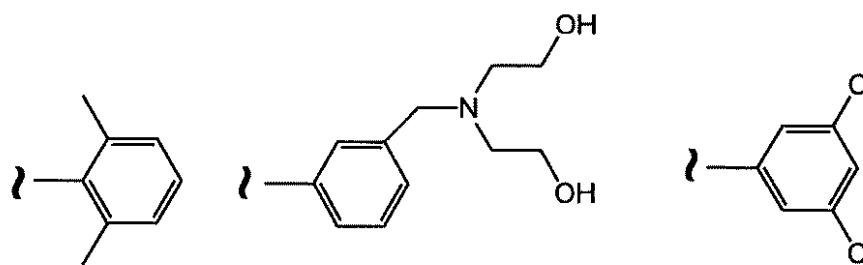
W^5 炭素環および複素環は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換され得る。例えば、置換 W^5 炭素環には、以下が挙げられる：

【0207】

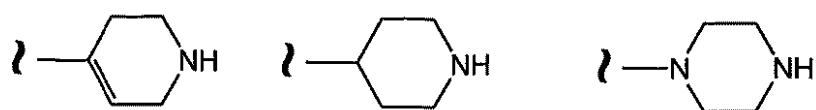
【化118】

10

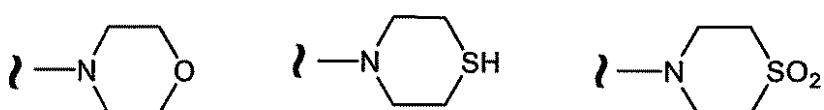
20



30



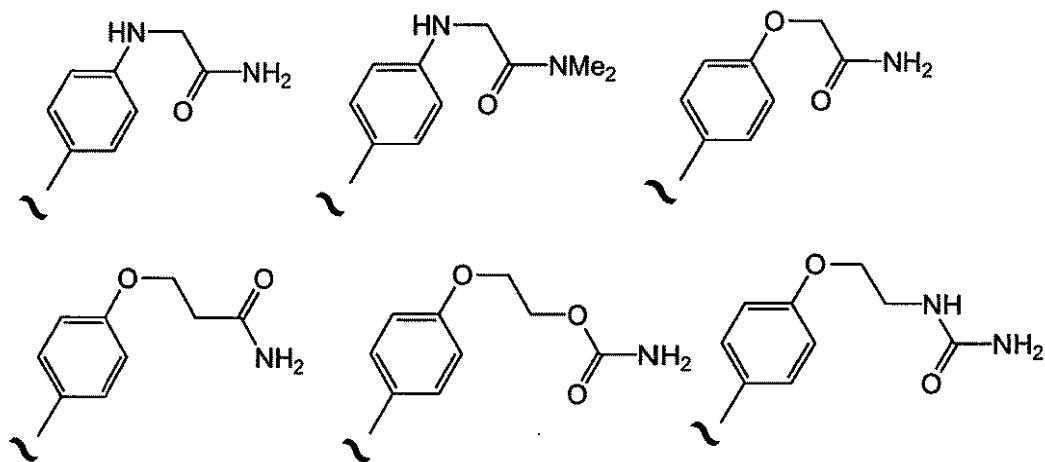
40



置換フェニル炭素環の例には、以下が挙げられる：

【0208】

【化119】



10

(細胞内標的化)

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

20

【0209】

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

30

【0210】

(本発明の特定の化合物)

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

40

【0211】

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

【0212】

本発明の化合物内で選択した置換基は、再帰的な程度まで存在している。この文脈にお

50

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

【0213】

10

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

【0214】

20

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

【0215】

30

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

【0216】

40

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

【0217】

50

本発明の特定の1実施態様では、この化合物は、抗炎症性化合物ではない；他の実施態様では、この化合物は、抗癌剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、PNP-阻害剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、免疫媒介性の状態に対して活性ではない；他の実施態様では、この化合物は、代謝疾患に対して活性ではない；他の実施態様では、この化合物は、抗ウイルス薬ではない；他の実施態様では、この化合物は、ヌクレオシドではない；他の実施態様では、この化合物は、キナーゼ阻害剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、代謝拮抗剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、IMP DH阻害剤ではない；他の実施態様では、この化合物は、抗感染薬ではない。

【0218】

(細胞蓄積)

1つの実施形態において、本発明は、ヒトPBM C(末梢血単核細胞)において蓄積し得る化合物を提供する。PBM Cとは、丸いリンパ球および单球を有する血球をいう。生理的に、PBM Cは、感染に対する機構の重要な成分である。PBM Cは、標準的な密度勾配遠心分離により、正常な健常ドナーのヘパリン処理された全血または軟膜から単離され得、界面から収集され得、洗浄(例えば、リン酸緩衝化生理食塩水)され得、そして凍結培地中にて保存され得る。PBM Cは、マルチウェルプレートで培養され得る。培養の種々の時点にて、上清が評価のために取り出されるか、または細胞が収集および分析されるかのいずれかであり得る(Smith R.ら(2003)Blood 102(7):2532-2540)。本特許請求の範囲の化合物はさらに、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを含有し得る。より代表的には、このホスホネートまたはホスホネートプロドラッグは、本明細書中に記載のA³構造を有し得る。

10

20

30

40

【0219】

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

【0220】

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

【0221】

(立体異性体)

本発明の化合物は、キラル中心(例えば、キラル炭素またはリン原子)を有し得る。それゆえ、本発明の化合物には、全ての立体異性体(鏡像異性体、ジアステレオマーおよびアトロブ異性体を含めて)が挙げられる。それに加えて、本発明の化合物には、任意のまたは全ての非対称キラル原子で、強化または分割鏡像異性体が挙げられる。言い換えれば、それらの描写から明らかなキラル中心は、そのキラル異性体またはラセミ混合物として、提供される。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方だけでなく、単離または合成した個々の光学異性体(これらは、それらの鏡像異性パートナーまたはジアステレオマーバートナーを実質的に含まない)は、全て、本発明の範囲内である。これらのラセミ混合物は、周知技術(例えば、光学活性補助剤(例えば、酸または塩基))を使って形成されたジアステレオマー塩の分離に統いて、それらの光学活性物質に戻す変換)により、それらの個々の実質的に光学的に純粋な異性体に分離される。大ていの場合、所望の光学異性体は、所望の出発物質の適当な立体異性体で開始して、立体特異的な反応により、合成される。

40

【0222】

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

【0223】

50

(塩および水和物)

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

【 0 2 2 4 】

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

【 0 2 2 5 】

それに加えて、塩基中心（典型的には、アミン）または酸性基に、ある種の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 または有機スルホン酸）を酸付加することから、形成され得る。最後に、本明細書中の組成物は、本発明の化合物を、それらの非イオン化形状だけでなく双性イオン形状および水和物のように化学量論量の水と配合して含有することが理解できるはずである。

【 0 2 2 6 】

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

【 0 2 2 7 】

本発明の別の局面は、腫瘍増殖、ウイルス感染、炎症および組織 / 臓器移植拒絶を阻害する方法に関し、そのような阻害が必要であると疑われるサンプルまたは被験体を、本発明の組成物で処置する工程を包含する。

【 0 2 2 8 】

本発明の組成物は、腫瘍増殖、ウイルス感染、炎症および組織 / 臓器移植拒絶のインヒビターとして作用してもよいし、そのようなインヒビターの中間体として作用してもよいし、または以下に記載される他の有用性を有していてもよい。そのインヒビターは、ミコフェノレート様化合物に特有な形状を有する細胞の表面上または空洞内の位置に結合する。細胞に結合する組成物は、種々の程度の可逆性で結合し得る。実質的に非可逆性で結合するこれらの化合物は、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、その実質的に非可逆性で結合する組成物は、癌、ウイルス、炎症または組織 / 臓器移植拒絶の検出のためのプローブとして有用である。従って、本発明は、腫瘍を有するか、ウイルスを有するか、炎症であるか、または組織 / 臓器移植を拒絶していると疑われるサンプルまたは被験体において、癌、ウイルス、炎症、組織 / 臓器移植拒絶を検出する方法に関し、この方法は、そのようなサンプルまたは被験体を、標識に結合された本発明の化合物を含有する組成物で処置する工程；およびその標識の活性についてのサンプルの効果を観察する工程を包含する。適切な標識は、診断分野において周知であり、安定な遊離ラジカル、発蛍光団、放射性同位体、酵素、化学発光基および色素原が挙げられる。本明細書中の化合物は、ヒドロキシルまたはアミノのような官能基を用いて、従来の様式で標識される。

【 0 2 2 9 】

本発明の文脈において、腫瘍を有するか、ウイルスを有するか、炎症であるか、または組織 / 臓器移植を拒絶していると疑われるサンプルとしては、生体のような天然物質または人工物質；組織または細胞培養物；生物学的物質サンプル（血液、血清、尿、脳脊髄液

10

20

30

40

50

、涙、痰、唾液、組織サンプルなど)のような生物学的サンプル; 研究室サンプル; 食物サンプル、水サンプルまたは空気サンプル; 細胞(特に、所望の糖タンパク質を合成する組み換え細胞)の抽出物のような生物産物(bio product)サンプル; などが挙げられる。代表的に、そのサンプルは、癌細胞の増殖を誘発する生物体、しばしば腫瘍ウイルスのような病原性生物体を含有する疑いがある。サンプルは、任意の媒体(水および有機溶媒/水混合物を含む)中に含まれ得る。サンプルとしては、ヒトのような生きている生物体、および細胞培養物のような人工物質が挙げられる。

【0230】

本発明の処置工程は、本発明の組成物を上記サンプルに加える工程を包含するか、または本発明の処置工程は、その組成物の前駆体をそのサンプルに添加する工程を包含する。
10 この添加工程は、上記のような任意の投与方法を包含する。

【0231】

所望される場合、上記組成物の適用後のミコフェノレート様化合物の抗癌活性、抗ウイルス活性、抗炎症活性、および/または抗組織/臓器移植拒絶活性は、そのような活性を検出する直接的な方法および間接的な方法を含む任意の方法により、観察され得る。そのような活性を測定する定量的方法、定性的方法および半定量的方法は、全て企図される。代表的に、上記のスクリーニング法の1つが適用されるが、しかし任意の他の方法(例えば、生きている生物体の生理学的特性の観察)もまた、適用可能である。

【0232】

しかし、いくつかのウイルスを阻害し得る化合物のスクリーニングにおいて、酵素アッセイの結果が、細胞培養物のアッセイと相關しないかもしれないことを、心に留めておくべきである。従って、細胞ベースのアッセイは、初期スクリーニングのツールであるべきである。
20

【0233】

(抗癌化合物、抗ウイルス化合物、抗炎症化合物、および抗組織/臓器移植拒絶化合物についてのスクリーニング)

本発明の化合物は、酵素活性を評価するための任意の従来の技術により、抗癌活性、抗ウイルス活性、抗炎症活性および抗組織/臓器移植拒絶活性についてスクリーニングされる。本発明の文脈において、代表的に、組成物は、インビトロでの阻害活性について最初にスクリーニングされ、そして阻害活性を示す組成物が、次いでインビボでの活性についてスクリーニングされる。約 5×10^{-6} M未満、代表的には 1×10^{-7} M未満、および好ましくは約 5×10^{-8} M未満のインビトロ K_i(阻害定数)を有する組成物が、インビボでの使用のために好ましい。
30

【0234】

有用なインビトロスクリーニングが詳細に記載されているので、本明細書中ではさらに詳細に記載はしない。しかし、実施例は、インビトロでのアッセイに適したものを記載する。

【0235】

(医薬品製剤)

本発明の化合物は、担体および賦形剤(これには、通常の慣行に従って、選択される)で処方される。錠剤は、賦形剤、グライダント、充填剤、結合剤などを含有する。水性製剤は、無菌形状で調製され、経口投与以外で送達する目的のとき、一般に、等張性である。全ての製剤は、必要に応じて、賦形剤(例えば、「Hand book of Pharmaceutical Excipients」(1986)で述べられているもの)を含有する。賦形剤には、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、キレート化剤(例えば、EDTA)、炭水化物(例えば、デキストラン)、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。これらの製剤のpHは、約3~約11の範囲であるが、通常、約7~10である。
40

【0236】

これらの活性成分を単独で投与することが可能であるのに対して、それらを医薬品製剤

10

20

30

40

50

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

【0237】

これらの製剤には、前述の投与経路に適当なものが挙げられる。これらの製剤は、好都合には、単位剤形で提供され得、そして薬学で周知の方法のいずれかにより、調製され得る。技術および製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) で見られる。¹⁰ このような方法は、その活性成分を担体（これは、1種またはそれ以上の補助成分を構成する）と会合させる工程を包含する。一般に、これらの製剤は、この活性成分を液状担体または細かく分割した固体担体またはそれらの両方と均一かつ密接に会合させることにより、次いで、必要なら、その生成物を成形することにより、調製される。

【0238】

経口投与に適当な本発明の製剤は、別個の単位（例えば、カプセル、カシュ剂または錠剤（各々は、所定量の活性成分を含有する））として；粉末または錠剤として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；または水中油形液体乳濁液または油中水形液体乳濁液として、提供され得る。この活性成分はまた、巨丸剤、舐剤またはペーストとして、投与され得る。²⁰

【0239】

錠剤は、必要に応じて、1種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形することにより、製造され得る。圧縮した錠剤は、適当な機械にて、自由流動形態の活性成分（例えば、粉末または顆粒であって、これは、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合される）を圧縮することにより、調製され得る。成形した錠剤は、適当な機械において、粉末化した活性成分および適当な担体（これは、不活性液状希釈剤で湿潤されている）の混合物を成形することにより、製造され得る。これらの錠剤は、必要に応じて、被覆または刻印され得、また、必要に応じて、そこから活性成分ゆっくりとまたは制御して放出するように処方される。³⁰

【0240】

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

【0241】

もし望ましいなら、このクリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30重量%の多価アルコール（すなわち、2個またはそれ以上の水酸基を有するアルコール（例えば、プロピレンギリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレンギリコール（PEG 400を含めて）およびそれらの混合物））が挙げられ得る。これらの局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を通る活性成分の吸収または浸透を高める化合物を含有し得る。このような皮膚浸透性向上剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連類似物が挙げられる。⁴⁰

【0242】

本発明の乳濁液の油相は、公知の様式で、公知の成分から構成され得る。この相は、単に、乳化剤（これは、それ以外にも、排出促進剤として知られている）を含有し得るのに対し、それは、望ましくは、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪またはオイルまたは脂肪およびオイルの両方との混合物を含有する。好ましくは、親油性乳化剤（これは、安定剤

10

20

30

40

50

として作用する）と共に、親水性乳化剤が含有される。オイルおよび脂肪の両方を含有させることもまた、好ましい。これらの乳化剤は、安定剤と共にまたはそれなしで、一緒に、いわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは、このオイルおよび脂肪と共に、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これは、これらのクリーム製剤の油性分散相を形成する。

【0243】

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

【0244】

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

【0245】

本発明の医薬処方物は、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤および必要に応じて、他の治療剤と共に、本発明の1種またはそれ以上の化合物を含有する。この活性剤を含有する医薬処方物は、目的の投与方法に適切な任意の形状であり得る。例えば、経口用途に使用するとき、錠剤、薬用ドロップ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、乳濁液、硬質または軟質カプセル、またはシロップまたはエリキシル剤が調製され得る。経口用途用の組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、口当たりが良い処方物を提供するために、甘味料、着香剤、着色剤および防腐剤を含めた1種またはそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有し、これらは、錠剤の製造に適切である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトースー水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、コーンスタークまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、セルロース、微結晶セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）および潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であり得る。これらの錠剤は、消化管での崩壊および吸収を遅らせるために、公知技術（マイクロカプセル化を含めて）により被覆され得、それにより、長期間にわたる持続作用が得られる。例えば、時間遅延物質（例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレート）は、単独で、またはワックスと共に、使用され得る。

【0246】

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

【0247】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液を製造するのに適切な賦形剤と混合して、この活性物質を含有する。このような賦形剤には、例えば、懸濁剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギ

10

20

30

40

50

ン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアカシアゴム) ; 分散剤または湿潤剤(例えば、天然に生じるホスファチド(例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸(例えば、ポリオキシエチレンステアレート)との縮合生成物、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)との縮合生成物、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由來の部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)が挙げられる。この水性懸濁液はまた、1種またはそれ以上の防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル)、1種またはそれ以上の着色剤、1種またはそれ以上の着香剤、および1種またはそれ以上の甘味料(例えば、スクロースまたはサッカリン)を含有し得る。

10

【0248】

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

【0249】

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

20

【0250】

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

30

【0251】

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

40

【0252】

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

50

きる。例えば、静脈注入向けの水溶液は、適切な容量の注入が約 30 mL / hr の速度で起こり得るように、溶液 1 ミリリットルあたり、約 3 ~ 約 500 µg の活性成分を含有し得る。

【 0 2 5 3 】

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

【 0 2 5 4 】

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

【 0 2 5 5 】

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

【 0 2 5 6 】

肺内投与または鼻内投与するのに適切な処方物は、例えば、0.1 ~ 500 ミクロン（0.1 ミクロンと 500 ミクロンの間の範囲でミクロン数を増加させた粒径（例えば、0.5、1、30、35 ミクロンなど）を含めて）の範囲の粒径を有し、これは、鼻孔を通って急速に吸入することにより、または肺胞囊に達するように口を通って吸入することにより、投与される。適切な処方物には、この活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。エアロゾルまたは無水粉末投与するのに適切な処方物は、通常の方法に従って調製され得、そして他の治療剤（例えば、所定の病気の治療または予防で従来使用されていた化合物）と共に、送達され得る。

【 0 2 5 7 】

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

【 0 2 5 8 】

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

【 0 2 5 9 】

これらの処方物は、単一用量または複数用量の容器（例えば、密封したアンプルおよびバイアル）で提供され、そして凍結乾燥状態で保存され、これは、使用直前に、無菌液状キャリア（例えば、注射用の水）を加えることだけが必要である。即席注射溶液および懸濁液は、先に記述した種類の無菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位剤形には、本明細書中で先に引用したように、毎日用量または単位毎日副用量の活性成分またはそれらの適切な一部を含有するものがある。

【 0 2 6 0 】

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

【 0 2 6 1 】

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

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

50

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

【0263】

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

【0264】

活性成分の有効用量は、少なくとも、治療する病気の性質、毒性、その化合物を予防的（低用量）に使用するかどうか、送達方法、および医薬処方物に依存しており、そして通常の用量評価研究を使用する臨床医により、決定される。それは、約0.0001～約100mg / 体重1kg / 日であると予想できる。典型的には、約0.01～約10mg / 体重1kg / 日である。さらに典型的には、約0.01～約5mg / 体重1kg / 日である。さらに典型的には、約0.05～約0.5mg / 体重1kg / 日である。例えば、約70kgの体重の成人の毎日候補用量は、1mg～1000mg、好ましくは、5mgと500mgの間の範囲であり、そして単一用量または複数用量の形態をとり得る。

【0265】

（投与経路）

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

【0266】

（併用療法）

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

【0267】

患者に同時投与または逐次投与するために、単一剤形で、本発明の任意の化合物と1種またはそれ以上の他の活性成分とを混ぜ合わせることも可能である。この併用療法は、同時または逐次レジメンで、投与され得る。逐次投与するとき、その組み合わせは、1回またはそれ以上で、投与され得る。

【0268】

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

【0269】

（本発明の化合物の代謝物）

本明細書中で記述した化合物のインビボ代謝産物もまた、本発明の範囲内である。このような産物は、例えば、主に酵素プロセスを原因として、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物

10

20

30

40

50

をその代謝産物が生じるのに十分な期間にわたって哺乳動物と接触させる工程を包含するプロセスにより產生される化合物を包含する。このような産物は、典型的には、本発明の放射標識（例えば、¹⁴C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0.5mg/kgより高い用量）で非経口的に投与することにより、代謝を起こすのに十分な時間（典型的には、約30秒～30時間）を与える、そして尿、血液または他の生物学的試料からその変換産物を単離することにより、同定される。これらの産物は、それらが標識される（他のものは、代謝物内に残存している抗原決定基を結合できる抗体を使用することにより、単離される）ので、容易に単離される。その代謝物の構造は、通常の様式（例えば、MSまたはNMR分析）により、決定される。一般に、代謝物の分析は、当業者に周知の通常の薬剤代謝物研究と同じ様式で、行われる。この変換産物は、インピボで見出されない限り、それ自身の治療活性を有しないとしても、本発明の化合物を治療的に投薬する診断アッセイで有用である。

【0270】

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

【0271】

(本発明の化合物を製造する代表的な方法)

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

【0272】

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

【0273】

一般に、温度、反応時間、溶媒、ワークアップ手順などのような反応条件は、実行する特定の反応について当該技術分野で一般的なものである。引例の物質は、本明細書中で引用した物質と共に、このような条件の詳細な記載を含む。典型的には、それらの温度は、-100～200であり、溶媒は、非プロトン性またはプロトン性であり、そして反応時間は、10秒間～10日間である。ワークアップは、典型的には、任意の未反応試薬を

クエンチすることに続いて、水／有機層系の間で分配し（抽出）、そして生成物を含有する層を分離することからなる。

【0274】

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

【0275】

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

【0276】

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

【0277】

「処理された（treated）」、「処理する（treating）」、「処理（treatment）」などの用語は、化学合成操作に関連して使用するとき、接触すること、混合すること、反応させること、接触を起こす、および1種またはそれ以上の化学要素が1種またはそれ以上の他の化学要素に変換するような様式で処理されることを示す当該技術分野で通例の他の用語を意味する。このことは、「化合物1を化合物2で処理する」ことが、「化合物1を化合物2と反応させること」、「化合物1を化合物2と接触すること」、「化合物1を化合物2と反応すること」、および化合物1を化合物2で「処理し」「反応し」「反応させる」などを合理的に示す有機合成の技術分野で通例の他の表現と同義であることを意味する。例えば、「処理する」とは、有機化学物質を反応させる通常の合理的な様式を意味する。特に明記しない限り、通常の濃度（0.01M～10M、典型的には、0.1M～1M）、温度（-100～250、典型的には、-78～150、さらに典型的には、-78～100、さらにより典型的には、0～100）、反応容器（典型的には、ガラス、プラスチック、金属）、溶媒、圧力、雰囲気（典型的には、酸素および水に非感受性の反応には空気、酸素または水に感受性の反応にはアルゴン）などが意図されている。有機合成の技術分野で公知の類似反応の知見は、所定プロセスで「処理する」条件および装置を選択する際に、使用される。特に、有機合成の当業者は、当該技術分野の知見に基づいて、記述したプロセスの化学反応をうまく実行することが合理的に予想される条件および装置を選択する。

【0278】

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

【0279】

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

10

20

30

40

50

【0280】

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

【0281】

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

【0282】

立体異性体を実質的に含まない单一異性体（例えば、鏡像異性体）は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成のような方法を使用して、そのラセミ混合物の分割により、得られる。（‘Stereochimistry of Carbon Compounds’ (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; L. H. Hulse, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、以下を含めた任意の適切な方法により、分離され単離できる：(1) キラル化合物を使ったイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別結晶化または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬を使ったジアステレオマー化合物の形成、これらのジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、および(3) キラル条件下での実質的に純粋または富化立体異性体の直接的な分離。

【0283】

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

【0284】

あるいは、方法(2)により、分割する基質は、キラル化合物の鏡像異性体と反応されて、ジアステレオマー対を形成する(Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochimistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物を鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させることに続いて、これらのジアステレオマーを分離し加水分解して遊離の鏡像異性的に濃縮したキサンテンを得ることにより、形成できる。光学純度を決定する方法は、塩基またはMosherエステル、そのラセミ混合物の酢酸-メトキシ-（トリフルオロメチル）フェニル(Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47: 4165)の存在下にて、キラルエステル（例えば、メンチルエステル（例えば、(-)メンチルクロロホルメート））を製造する工程、および2種のアトロブ異性体状ジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルで分析する工程を包含する。アトロブ化合物の安定なジアステレオマーは、順相および逆相クロマトグラフィーに続いてアトロブ異性体状ナフチル-イソキノリンを分離する方法により、分離され単離できる(Hoye, T., WO 96/15111)。方法(3)により、2種の鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーにより、分離できる（‘Chiral

10

20

30

40

50

Liquid Chromatography」(1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513: 375 - 378)。濃縮または精製した鏡像異性体は、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するのに使用される方法(例えば、旋光度および円二色性)により、識別できる。

【0285】

(実施例一般セクション)

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

【0286】

(ホスホネートR-リンク-P(O)(OR¹)₂、R-LINK-P(O)(OR¹)(OH)およびR-LINK-P(O)(OH)₂の相互変換)

以下のスキーム32~38では、一般構造R-リンク-P(O)(OR¹)₂(ここで、R¹基は、同一または異なり得る)のホスホネートエステルの調製を描写した。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、変えられ得る。ホスホネートの相互変換反応は、スキームS32で図示している。スキーム32のR基は、本発明の化合物またはそれらの前駆体にいずれかにおいて、下部構造(すなわち、薬剤「足場」)を表わし、そこに、置換基であるリンク-P(O)(OR¹)₂が結合している。ホスホネート相互変換を行う合成経路の間に、R内の特定の官能基は、保護され得る。所定のホスホネート変換に使用される方法は、置換基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. 9ffで記述されている。

【0287】

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

【0288】

本発明のホスホネートプロドラッグはまた、光延反応(Mitsunobu, (1981) *Synthesis*, 1; Campbell, (1992) *J. Org. Chem.*, 57: 6331)により、その遊離酸から調製され得、また、他の酸カップリング試薬

から調製され得、これらには、カルボジイミド (Alexanderら、(1994) Collect. Czech. Chem. Commun. 59: 1853; Casarala (1992) Bioorg. Med. Chem. Lett., 2: 145; Ohashihara (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 (Campaigneら、(1993) Tetrahedron Lett., 34: 6743) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0289】

ハロゲン化アリールは、ホスファイト誘導体との Ni⁺² 触媒反応を受けて、ホスホン酸アリール含有化合物が得られる (Balthazarら (1980) J. Org. Chem. 45: 5425)。ホスホネートはまた、パラジウム触媒の存在下にて、芳香族トリフレートを使用して、このクロロホスホネートから調製され得る (Petrakisら (1987) J. Am. Chem. Soc. 109: 2831; Luら (1987) Synthesis, 726)。他の方法では、ホスホン酸アリールエステルは、アニオン転位条件下にて、リン酸アリールから調製される (Melvin (1981) Tetrahedron Lett. 22: 3375; Casteeleら (1991) Synthesis, 691)。環状ホスホン酸アルキルのアルカリ金属誘導体との N - アルコキシアリール塩は、ヘテロアリール-2-ホスホネートリンカーの一般的な合成を提供する (Redmore (1970) J. Org. Chem. 35: 4114)。上述の方法はまた、その W⁵ 基が複素環である化合物に拡大できる。ホスホネートの環状-1,3-ブロパニルプロドラッグはまた、塩基 (例えば、ピリジン) の存在下にて、カップリング試薬 (例えば、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド (DCC)) を使用して、ホスホン二酸および置換プロパン-1,3-ジオールから合成される。1,3-ジイソプロピルカルボジイミドのような他のカルボジイミドベースのカップリング試薬または水溶性試薬である 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) もまた、環状ホスホネートプロドラッグの合成に利用できる。

【0290】

ホスホネートジエステル S 32.1 の対応するホスホネートモノエステル S 32.2 への変換 (スキーム 32、反応 1) は、多数の方法により、達成できる。例えば、エステル S 32.1 (ここで、R¹ は、アラルキル基 (例えば、ベンジル) である) は、J. Org. Chem., 1995, 60: 2946 で記述されているように、第三級有機塩基 (例えば、ジアザビシクロオクタン (DABCO) またはキヌクリジン) との反応により、モノエステル化合物 S 32.2 に変換できる。この反応は、不活性炭化水素溶媒 (例えば、トルエンまたはキシレン) 中にて、約 110 で、実行される。ジエステル S 32.1 (ここで、R¹ 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 32.2 への変換は、エステル S 32.1 を塩基 (例えば、アセトニトリル中の水酸化ナトリウム水溶液または水性テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム) で処理することにより、行うことができる。ホスホネートジエステル S 32.1 (ここで、R¹ 基の一方は、アラルキル (例えば、ベンジル) であり、そして他方は、アルキルである) は、例えば、炭素触媒上パラジウムを使用する水素化により、モノエステル S 32.2 (ここで、R¹ は、アルキルである) に変換できる。R₁ 基の両方がアルケニル (例えば、アリル) であるホスホネートジエステルは、例えば、アリルカルボキシレートを開裂するための J. Org. Chem., 38: 3224-1973 で記述された手順を使用することにより、必要に応じて、ジアザビシクロオクタンの存在下にて、還流状態で、水性エタノール中で、クロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム (Wilkinson 触媒) で処理することにより、R¹ がアルケニルであるモノエステル S 32.2 に変換できる。

【0291】

ホスホネートジエステル S 32.1 またはホスホネートモノエステル S 32.2 の対応するホスホン酸 S 32.3 (スキーム 32、反応 2 および 3) への変換は、J. Chem.

10

20

30

40

50

. Soc., Chem. Comm., 739, (1979) で記述されているように、このジエステルまたはモノエステルを臭化トリメチルシリルと反応させることにより、行うことができる。この反応は、不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン)中にて、必要に応じて、シリル化剤(例えば、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド)の存在下にて、室温で、行われる。ホスホネートモノエステル S 32.2(ここで、R¹は、アルキル(ベンジル))は、パラジウム触媒で水素化することにより、または含エーテル溶媒(例えば、ジオキサン)中にて塩化水素で処理することにより、対応するホスホン酸 S 32.3 に変換できる。ホスホネートモノエステル S 32.2(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 で記述された手順を使用して、水性有機溶媒(例えば、15%水性アセトニトリルまたは水性エタノール)中にて、Wilkinson 触媒と反応させることにより、ホスホン酸 S 32.3 に変換できる。ホスホネートエステル S 32.1(ここで、R¹は、ベンジルである)のパラジウム触媒水素化分解は、J. Org. Chem., 24: 434, 1959 で記述されている。ホスホネートエステル S 32.1(ここで、R¹は、フェニルである)の白金触媒水素化分解は、J. Amer. Chem., 78: 2336, 1956 で記述されている。

【0292】

ホスホネートモノエステル S 32.2 のホスホネートジエステル S 32.1 への変換(スキーム 32、反応 4)(ここで、新たに導入した 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、カップリング剤の存在下にて、基質 S 32.2 がヒドロキシ化合物 R¹OH と反応される多数の反応により、行うことができる。典型的には、第二ホスホネートエステル基は、最初に導入されたホスホネートエステル基とは異なり、すなわち、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 32、反応 4a)、それにより、S 32.2 は、S 32.1a に変換される。適当なカップリング剤には、カルボキシレートエステルを調製するのに使用されるものがあり、これには、カルボジイミド(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドであって、この場合、その反応は、好ましくは、塩基性有機溶媒(例えば、ピリジン)中で、行われる)、または(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PYBOP, Sigma)(この場合、その反応は、第三級有機塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)の存在下にて、極性溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)中で、実行される)、または Aldrichol-2(Aldrich)(この場合、その反応は、トリアリールホスフィン(例えば、トノフェニルホスフィン)の存在下にて、塩基性溶媒(例えば、ピリジン)中で、実行される)が挙げられる。あるいは、ホスホネートモノエステル S 32.1 のジエステル S 32.2 への変換は、上記のように(スキーム 7)、光延反応を使用することにより、行われる。その基質は、アゾジカルボン酸ジエチルおよびトリアリールホスフィン(例えば、トリフェニルホスフィン)の存在下にて、ヒドロキシ化合物 R¹OH と反応される。あるいは、ホスホネートモノエステル S 32.2 は、ホスホネートジエステル S 32.1 に変換でき、ここで、このモノエステルをハライド R¹Br と反応させることにより導入された R¹ 基は、アルケニルまたはアリールアルキルであり、ここで、R¹ は、アルケニルまたはアリールアルキルである。このアルキル化反応は、塩基(例えば、炭酸セシウム)の存在下にて、極性有機溶媒(例えば、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル)中で、行われる。あるいは、このホスホネートモノエステルは、2段階手順で、このホスホネートジエステルに変換される。第一段階では、ホスホネートモノエステル S 32.2 は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolappa, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 で記述されているように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどと反応させることにより、クロロ類似物 -P(O)(OR¹)C1 に変換でき、そのように得られた生成物である -P(O)(OR¹)C1 は、次いで、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下にて、ヒドロキシ化

10

20

30

40

50

合物 $R^1 OH$ と反応されて、ホスホネートジエステル S 32.1 が得られる。

【0293】

ホスホン酸 R - リンク - P (O) (OH)₂ は、成分 $R^1 OH$ または $R^1 Br$ の 1 モル割合だけを使用すること以外は、ホスホネートジエステル R - リンク - P (O) (OR¹)₂ S 32.1 を調製するために上で記述した方法により、ホスホネートモノエステル RP (O) (OR¹) (OH) (スキーム 32、反応 5) に変換できる。ホスホン酸ジアルキルは、以下の方法に従って、調製され得る：Quastら (1974) Synthesis 490; Stowellら (1990) Tetrahedron Lett. 261; US 5663159。

【0294】

ホスホン酸 R - リンク - P (O) (OH)₂ S 32.3 は、カップリング剤 (Aldrich 10 iodo-2 (Aldrich) およびトリフェニルホスフィン) の存在下にて、ヒドロキシ化合物 $R^1 OH$ とのカップリング反応により、ホスホネートジエステル R - リンク - P (O) (OR¹)₂ S 32.1 (スキーム 32、反応 6) に変換できる。この反応は、塩基性溶媒 (例えば、ピリジン) 中で、行われる。あるいは、ホスホン酸 S 32.3 は、ピリジン中にて、約 70 度、例えば、フェノールおよびジシクロヘキシリカルボジイミドを使用するカップリング反応により、ホスホン酸エステル S 32.1 (ここで、R¹ は、アリール (例えば、フェニル) である) に変換できる。あるいは、ホスホン酸 S 32.3 は、アルキル化反応により、ホスホン酸エステル S 32.1 (ここで、R¹ は、アルケニルである) に変換できる。このホスホン酸は、極性有機溶媒 (例えば、アセトニトリル溶液) 中にて、還流温度で、塩基 (例えば、炭酸セシウム) の存在下にて、臭化アルケニル $R^1 Br$ と反応されて、ホスホン酸エステル S 32.1 が得られる。

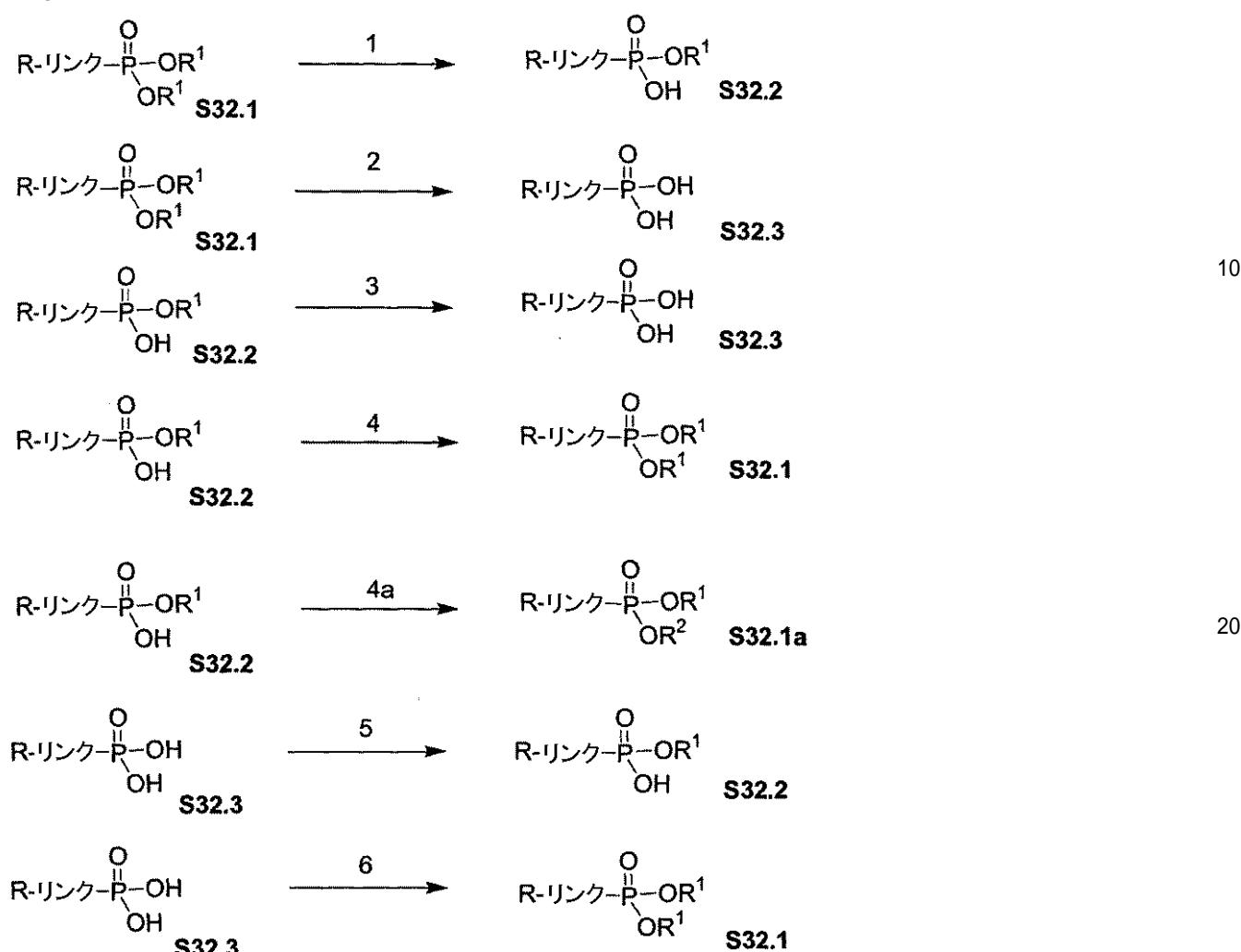
【0295】

10

20

【化120】

スキーム32



(ホスホネートカーバメートの調製)

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

【0296】

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

【0297】

スキーム33、例1は、アルコールS33.5のクロロホルム誘導体を使用するカーバ

メートの調製を図示している。この手順では、アルコール S 33.5 は、Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965 で記述されているように、不活性溶媒（例えば、トルエン）中にて、約 0 度で、ホスゲンと反応されるか、または Org. Syn. Coll. Vol. 6, 715, 1988 で記述されているように、同等な試薬（例えば、トリクロロメトキシクロロホルメート）と反応されて、クロロホルメート S 33.6 が得られる。次いで、後者の化合物は、有機塩基または無機塩基の存在下にて、アミン成分 S 33.3 と反応されて、カーバメート S 33.7 が得られる。例えば、クロロホルミル化合物 S 33.6 は、Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965 で記述されているように、水混和性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、水酸化ナトリウム水溶液の存在下にて、アミン S 33.3 と反応されて、カーバメート S 33.7 が得られる。あるいは、この反応は、ジクロロメタン中で、有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミンまたはジメチルアミノピリジン）の存在下にて、実行される。

10

20

30

40

50

【0298】

スキーム 33、例 2 は、クロロホルメート化合物 S 33.6 とイミダゾールとの反応でイミダゾリジド S 33.8 を生成することを描写している。次いで、このイミダゾリジド生成物は、アミン S 33.3 と反応されて、カーバメート S 33.7 が得られる。このイミダゾリジドの調製は、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、0 度で、実行され、このカーバメートの調製は、J. Med. Chem., 1989, 32, 357 で記述されているように、類似の溶媒中にて、室温で、必要に応じて、塩基（例えば、ジメチルアミノピリジン）の存在下にて、行われる。

【0299】

スキーム 33、例 3 は、クロロホルメート S 33.6 と活性化ヒドロキシル化合物 R'OH との反応により混合炭酸エステル S 33.10 を得ることを描写している。この反応は、不活性有機溶媒（例えば、エーテルまたはジクロロメタン）中で、塩基（例えば、ジシクロヘキシリルアミンまたはトリエチルアミン）の存在下にて、行われる。ヒドロキシル成分 R'OH は、スキーム 33 で図示した化合物 S 33.19 ~ S 33.24 および類似化合物の群から選択される。例えば、もし、成分 R'OH がヒドロキシベンゾトリアゾール S 33.19、N-ヒドロキシスクシンイミド S 33.20 またはペントクロロフェノール S 33.21 であるなら、Can. J. Chem., 1982, 60, 976 で記述されているように、含エーテル溶媒中で、ジシクロヘキシリルアミンの存在下にて、このクロロホルメートとヒドロキシル化合物との反応により、混合したカーボネート S 33.10 が得られる。成分 R'OH がペントフルオロフェノール S 33.22 または 2-ヒドロキシピリジン S 33.23 である類似の反応は、Syn., 1986, 303, and Chem. Ber., 118, 468, 1985 で記述されているように、含エーテル溶媒中で、トリエチルアミンの存在下にて、実行される。

【0300】

スキーム 33、例 4 は、アルキルオキシカルボニルイミダゾール S 33.8 を使用するカーバメートの調製を図示している。この手順では、アルコール S 33.5 は、等モル量のカルボニルジイミダゾール S 33.11 と反応されて、中間体 S 33.8 を調製する。この反応は、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン）中にて、行われる。次いで、アシルオキシイミダゾール S 33.8 は、等モル量のアミン R'NH₂ と反応されて、カーバメート S 33.7 が得られる。この反応は、Tet. Lett., 42, 2001, 5227 で記述されているように、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて実行されて、カーバメート S 33.7 が得られる。

【0301】

スキーム 33、例 5 は、中間体アルコキシカルボニルベンゾトリアゾール S 33.13 によるカーバメートの調製を図示している。この手順では、アルコール ROH は、室温で、等モル量のベンゾトリアゾールカルボニルクロライド S 33.12 と反応されて、アルコキシカルボニル生成物 S 33.13 が得られる。この反応は、Synthesis., 1977, 704 で記述されているように、有機溶媒（例えば、トルエン）中で、第三級

有機アミン（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、実行される。次いで、その生成物は、アミン R' NH₂ と反応されて、カーバメート S 33.7 が得られる。この反応は、Synthesis., 1977, 704 で記述されているように、トルエンまたはエタノール中にて、室温～約 80 度、行われる。

【0302】

スキーム 33、例 6 は、カーバメートの調製を図示しており、ここで、カーボネート (R")O)₂CO S 33.14 は、アルコール S 33.5 と反応されて、中間体アルキルオキシカルボニル S 33.15 が得られる。次いで、後者の試薬は、アミン R' NH₂ と反応されて、カーバメート S 33.7 が得られる。試薬 S 33.15 がヒドロキシベンゾトリアゾール S 33.19 から誘導される手順は、Synthesis, 1993, 90 10 8 で記述されている；試薬 S 33.15 が N - ヒドロキシスクシンイミド S 33.20 から誘導される手順は、Tet. Lett., 1992, 2781 で記述されている；試薬 S 33.15 が 2 - ヒドロキシピリジン S 33.23 から誘導される手順は、Tet. Lett., 1991, 4251 で記述されている；試薬 S 33.15 が 4 - ニトロフェノール S 33.24 から誘導される手順は、Synthesis. 1993, 103 で記述されている。等モル量のアルコール ROH とカーボネート S 33.14 との間の反応は、不活性有機溶媒中にて、室温で、行われる。

【0303】

スキーム 33、例 7 は、アルコキシカルボニルアジド S 33.16 からのカーバメートの調製を図示している。この手順では、クロロギ酸アルキル S 33.6 は、アジド（例えば、アジ化ナトリウム）と反応されて、アルコキシカルボニルアジド S 33.16 が得られる。次いで、後者の化合物は、等モル量のアミン R' NH₂ と反応されて、カーバメート S 33.7 が得られる。この反応は、例えば、Synthesis., 1982, 40 20 4 で記述されているように、室温で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中にて、行われる。

【0304】

スキーム 33、例 8 は、アルコール ROH とアミン S 33.17 のクロロホルミル誘導体との間の反応によるカーバメートの調製を図示している。この手順（これは、Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 647 で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、混ぜ合わされて、カーバメート S 33.7 が得られる。

【0305】

スキーム 33、例 9 は、アルコール ROH とイソシアネート S 33.18 との間の反応によるカーバメートの調製を図示している。この手順（これは、Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 645 で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒（例えば、エーテルまたはジクロロメタン）中にて、混ぜ合わせさせて、カーバメート S 33.7 が得られる。

【0306】

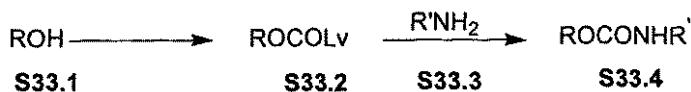
スキーム 33、例 10 は、アルコール ROH とアミン R' NH₂ との間の反応によるカーバメートの調製を図示している。この手順（これは、Chem. Lett. 1972, 373 で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、第三級塩基（例えば、トリエチルアミン）およびセレンの存在下にて、混ぜ合わされる。その溶液に一酸化炭素が通され、反応が進行して、カーバメート S 33.7 が得られる。

【0307】

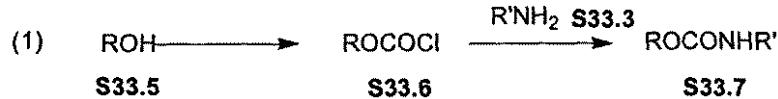
【化121】

スキーム33. カーバメートの調製

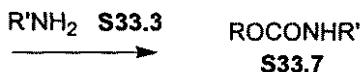
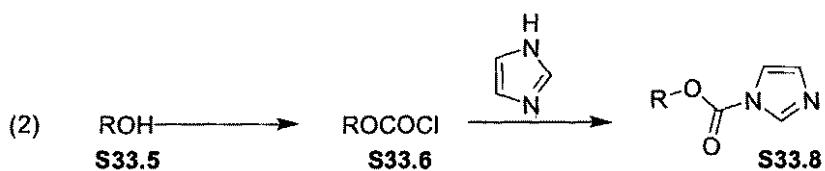
一般的反応



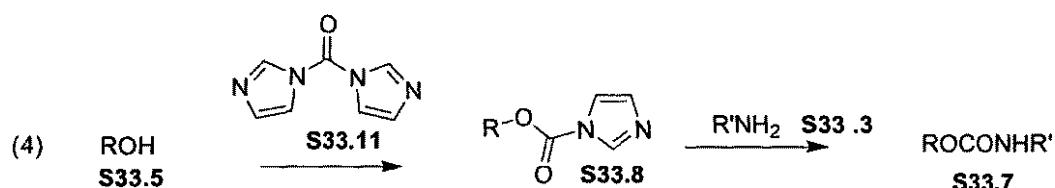
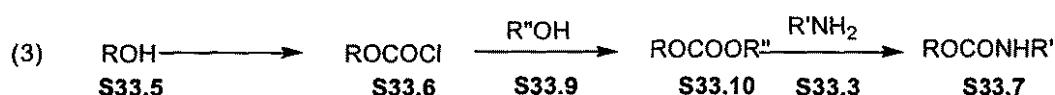
例



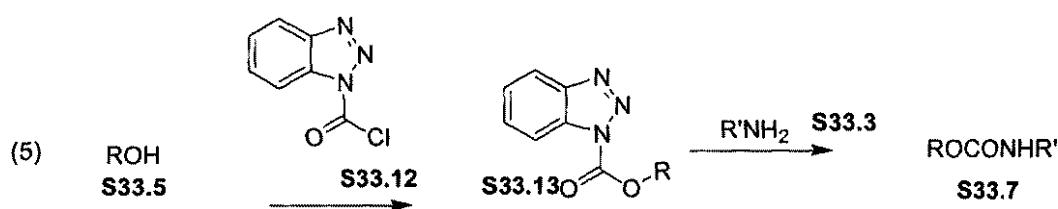
10



20



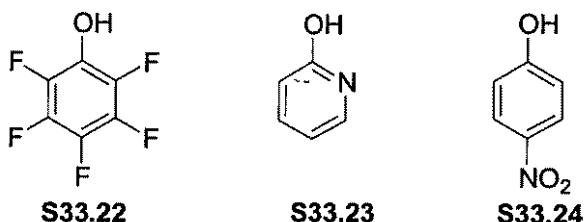
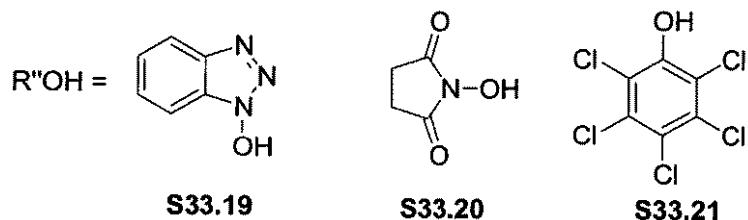
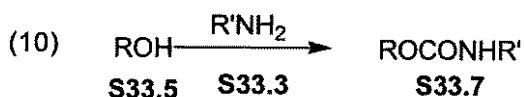
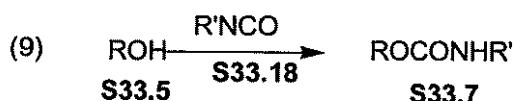
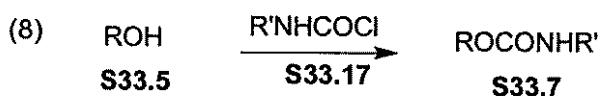
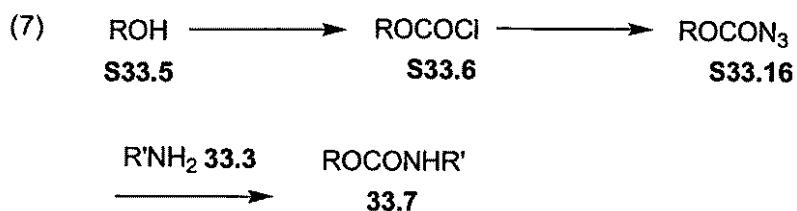
30



40

【0308】

【化122】



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

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

【0309】

ホスホン酸の塩化ホスホリルへの変換は、例えば、J. Gen. Chem. USSR, 1983, 53, 480, Zh. Obsch. Khim., 1958, 28, 106

3またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144で記述されているように、塩化チオニルと反応させることにより、またはJ. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3251またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144で記述されているように、塩化オキサリルと反応させることにより、またはJ. Org. Chem., 2001, 66, 329またはJ. Med. Chem., 1995, 38, 1372で記述されているように、五塩化リンと反応させることにより、いずれかにより、達成される。次いで、得られた塩化ホスホリルは、塩基の存在下にて、アミンまたはヒドロキシ化合物と反応されて、これらのアミデートまたはエステル生成物が得られる。

【0310】

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

【0311】

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

【0312】

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

【0313】

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

10

20

30

40

50

【0314】

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

【0315】

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

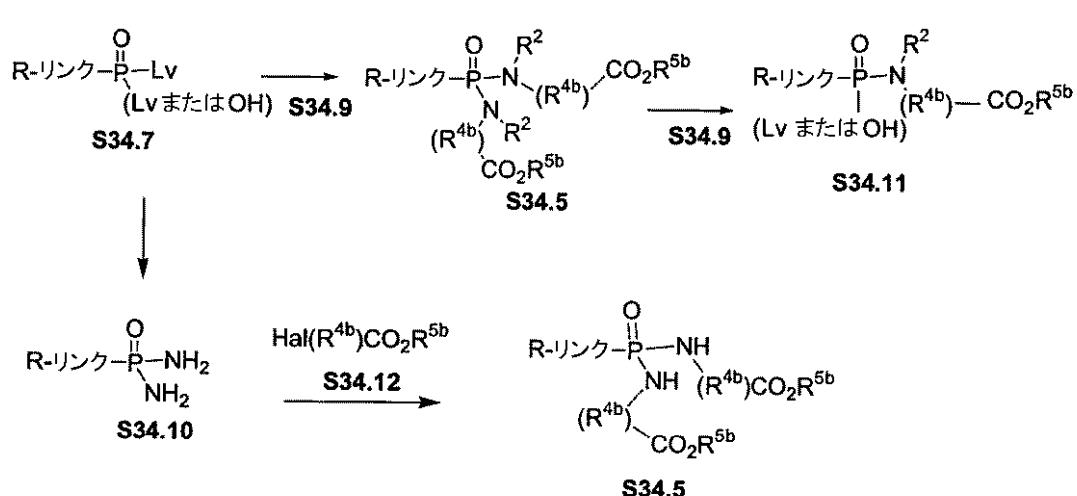
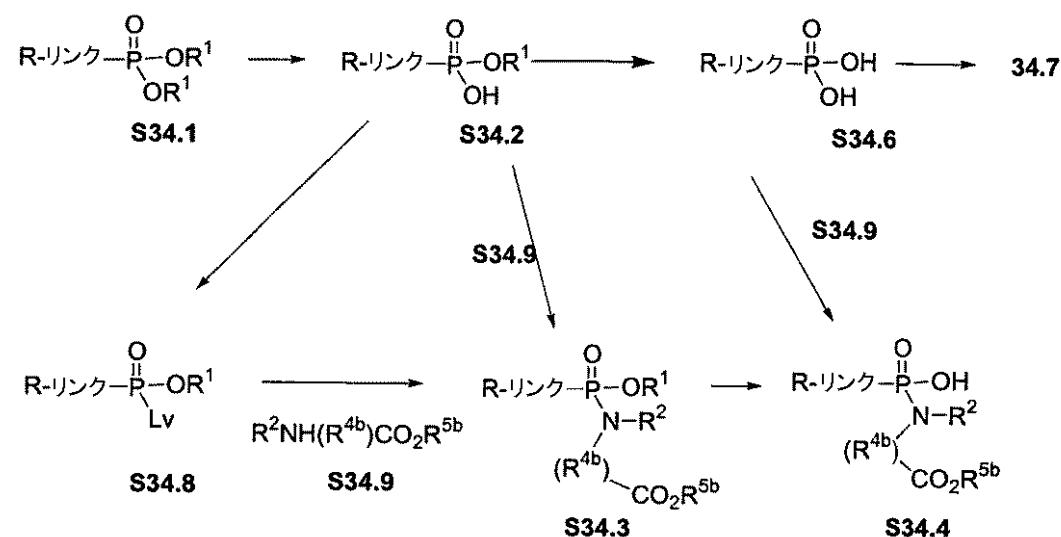
【0316】

スキーム34は、ホスホネートジエステルS34.1をホスホロビスアミデートS34.5に変換する種々の方法を図示している。ジエステルS34.1(これは、先に記述したようにして、調製した)は、モノエステルS34.2またはホスホン酸S34.6のいずれかに加水分解される。これらの変換に使用される方法は、上で記述されている。モノエステルS34.2は、アミノエステルS34.9と反応させることにより、モノアミデートS34.3に変換され、ここで、R²基は、Hまたはアルキルである；R^{4b}基は、二価アルキレン部分(例えば、CHCH₃、CHCH₂CH₃、CH(CH(CH₃)₂)、CH(CH₂Ph)など)、または天然または変性アミノ酸で存在している側鎖基である；そしてR^{5b}基は、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)；または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。これらの反応物は、必要に応じて、活性化剤(例えば、ヒドロキシベンゾトリシアゾール)の存在下にて、J. Am. Chem. Soc., (1957) 79: 3575で記述されているように、カップリング剤(例えば、カルボジイミド(例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド))の存在下で、混ぜ合わせて、アミデート生成物S34.3が得られる。このアミデート形成反応はまた、BOP(これは、J. Org. Chem. (1995) 60: 5214で記述されている)、Aldrithiol、PYBO-P、およびアミドおよびエステルの調製に使用される類似のカップリング剤の存在下にて、行われる。あるいは、反応物S34.2およびS34.9は、光延反応により、モノアミデートS34.3に変換される。光延反応によるアミデートの調製は、J. Med. Chem. (1995) 38: 2742で記述されている。これらの反応物の等モル量は、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中で、トリアリールホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジアルキルの存在下にて、混ぜ合わせられる。そのように得られたモノアミデートエステルS34.3は、次いで、アミデートホスホン酸S34.4に変換される。この加水分解反応に使用される条件は、先に記述したように、R¹基の性質に依存している。ホスホン酸アミデートS34.4は、次いで、上記のように、アミノエステルS34.9と反応されて、ビスアミデート生成物S34.5が得られ、ここで、これらのアミノ置換基は、同一または異なる。あるいは、ホスホン酸S34.6は、2種の異なるアミノエステル試薬(すなわち、R²、R^{4b}またはR^{5b}が異なるS34.9)で同時に処理され得る。得られたビスアミデート生成物S34.5の混合物は、次いで、例えば、クロマトグラフィーにより、分離可能であり得る。

【0317】

【化123】

スキーム34



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

【0318】

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

【0319】

あるいは、ホスホン酸 S 34.6 は、上記カップリング反応を使用することにより、ビスアミデート S 34.5 に変換される。この反応は、1段階（この場合、生成物 S 34.5 に存在している窒素関連置換基は、同一である）または2段階（この場合、この窒素関連置換基は、異なり得る）で実行される。

【0320】

この方法の一例は、スキーム 34、例 2 で示されている。この手順では、ホスホン酸 S 34.6 は、例えば、J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 1063 で記述されているように、ピリジン溶液中にて、過剰のフェニルアラニン酸エチル S 34.21 およびジシクロヘキシリ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。
10

【0321】

上記手順を使用するが、フェニルアラニン酸エチルに代えて、異なるアミノエステル S 34.9 を使用して、対応する生成物 S 34.5 が得られる。

【0322】

さらに別の例として、ホスホン酸 S 34.6 は、モノまたはビス・活性誘導体 S 34.7 に変換され、ここ、Lv は、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾリル、トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシなど）である。ホスホン酸の塩化物 S 34.7 (Lv = Cl) への変換は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 で記述されているように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどの反応により、行われる。ホスホン酸のモノイミダゾリン 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 で記述されている。あるいは、このホスホン酸は、Nucleosides and Nucleotides, 2000, 10, 1885 で記述されているように、塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルとの反応により、活性化される。活性化された生成物は、次いで、塩基の存在下にて、アミノエステル 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 に存在している窒素置換基は、同一である）または中間体 S 34.11 を介した2段階（この場合、この窒素置換基は、異なり得る）で実行される。
20

【0323】

これらの方針の例は、スキーム 34、例 3 および 5 で示す。スキーム 34、例 3 で図示した手順では、ホスホン酸 S 34.6 は、Z. H. Obschei Khim., 1958, 28, 1063 で記述されているように、10 モル当量の塩化チオニルと反応されて、ジクロロ化合物 S 34.23 が得られる。この生成物は、次いで、還流温度で、極性非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、セリン酸ブチル S 34.24 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 34.25 が得られる。
30

【0324】

上記手順を使用するが、セリン酸ブチル S 34.24 に代えて、異なるアミノエステル S 34.9 を使用して、対応する生成物 S 34.5 が得られる。
40

【0325】

スキーム 34、例 5 で図示した手順では、ホスホン酸 S 34.6 は、J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312 で記述されているように、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリジド S 34.32 が得られる。この生成物は、次いで、アセトニトリル溶液中にて、1 モル当量のアラニン酸エチル S 34.33 と反応されて、一置換生成物 S 34.34 が得られる。後者の化合物は、次いで、カルボニルジイミダゾールと反応されて、活性化中間体 S 34.35 が生成し、この生成物は、次いで、同じ条件下にて、N-メチルアラニン酸エチル S 34.33a と反応されて、ビスアミデート生成物 S 34.36 が得られる。

【0326】

10

20

30

40

50

上記手順を使用するが、アラニン酸エチル S 34.33 または N - メチルアラニン S 34.33 a に代えて、異なるアミノエステル S 34.9 を使用して、対応する生成物 S 34.5 が得られる。

【0327】

中間体モノアミデート S 34.3 はまた、まず、上記手順を使用して、モノエステル S 34.2 を活性化誘導体 S 34.8 (ここで、L v は、残基(例えば、ハロ、イミダゾリルなど))から調製される。生成物 S 34.8 は、次いで、塩基(例えば、ピリジン)の存在下にて、アミノエステル S 34.9 と反応されて、中間体モノアミデート生成物 S 34.3 が得られる。後者の化合物は、次いで、上記のように、その 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 34.9 とカップリングすることにより、ビスアミデート S 34.5 に変換される。
10

【0328】

この手順の一例(ここで、そのホスホン酸は、クロロ誘導体 S 34.26 に変換することにより、活性化される)は、スキーム 34、例 4 で示されている。この手順では、ホスホン酸モノベンジルエステル S 34.15 は、Tet. Lett., 1994, 35, 4097 で記述されているように、ジクロロメタン中にて、塩化チオニルと反応されて、塩化ホスホリル S 34.26 が得られる。この生成物は、次いで、アセトニトリル溶液中にて、室温で、1モル当量の 3 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸エチル S 34.27 と反応されて、モノアミデート生成物 S 34.28 が得られる。後者の化合物は、酢酸エチル中にて、炭素上 5% パラジウム触媒で水素化されて、モノ酸生成物 S 34.29 が得られる。この生成物は、テトラヒドロフラン中にて、等モル量のアラニン酸ブチル S 34.30 、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルおよびトリエチルアミンとの光延カップリング手順を受けて、ビスアミデート生成物 S 34.31 が得られる。
20

【0329】

上記手順を使用するが、3 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸エチル S 34.27 またはアラニン酸ブチル S 34.30 に代えて、異なるアミノエステル S 34.9 を使用して、対応する生成物 S 34.5 が得られる。

【0330】

活性化ホスホン酸誘導体 S 34.7 はまた、ジアミノ化合物 S 34.10 を介して、ビスアミデート S 34.5 に変換される。アンモニアとの反応による活性化ホスホン酸誘導体(例えば、塩化ホスホリル)の対応するアミノ類似物 S 34.10 への変換は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir 著、Wiley, 1976 で記述されている。ジアミノ化合物 S 34.10 は、次いで、高温にて、極性溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)中にて、塩基(例えば、4,4 - ジメチルアミノピリジン(DMAP)または炭酸カリウム)の存在下にて、ハロエステル S 34.12 (Hal = ハロゲン、すなわち、F、Cl、Br、I) と反応されて、ビスアミデート S 34.5 が得られる。あるいは、S 34.6 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 34.12)で同時に処理され得る。次いで、得られたビスアミデート生成物 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。
30
40

【0331】

この手順の一例は、スキーム 34、例 6 で示す。この方法では、ジクロロホスホネート S 34.23 は、アンモニアと反応されて、ジアミド S 34.37 が得られる。この反応は、環流温度で、水溶液、水性アルコール溶液またはアルコール溶液中にて、実行される。得られたジアミノ化合物は、次いで、極性有機溶媒(例えば、N - メチルピロリジノン)中にて、約 150 度、塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下にて、また、必要に応じて、触媒量のヨウ化カリウムの存在下にて、2モル当量の 2 - プロモ - 3 - メチル酪酸エチル S 34.38 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 34.39 が得られる。

【0332】

上記手順を使用するが、2 - プロモ - 3 - メチル酪酸エチル S 34.38 に代えて、異
50

なるハロエステル S 34.12 を使用して、対応する生成物 S 34.5 が得られる。

【0333】

スキーム 34 で示した手順はまた、ビスアミデートの調製にも適用でき、ここで、そのアミノエステル部分は、異なる官能基を取り込む。スキーム 34、例 7 は、チロシンから誘導したビスアミデートの調製を図示している。この手順では、モノイミダゾリド S 34.32 は、例 5 で記述しているように、チロシン酸プロピル S 34.40 と反応されて、モノアミデート S 34.41 を生じる。この生成物は、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリド S 34.42 が得られ、この物質は、追加のモル当量のチロシン酸プロピルと反応されて、ビスアミデート生成物 S 34.43 を生成する。

【0334】

上記手順を使用するが、チロシン酸プロピル S 34.40 に代えて、異なるアミノエステル S 34.9 を使用して、対応する生成物 S 34.5 が得られる。上記手順の 2 段階で使用されるアミノエステルは、同一または異なり得、その結果、同一または異なるアミノ置換基を有するビスアミデートが調製される。

【0335】

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

【0336】

1 手順では、ホスホネートモノエステル S 34.1 は、スキーム 34 で記述されるように、活性化誘導体 S 34.8 に変換される。この化合物は、次いで、上記のように、塩基の存在下にて、アミノエステル S 34.9 と反応されて、モノアミデート生成物 S 35.1 が得られる。

【0337】

この手順は、スキーム 35、例 1 で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノフェニル S 35.7 は、例えば、J. Gen. Chem. USSR., 1983, 32, 367 で記述されているように、塩化チオニルと反応されて、クロロ生成物 S 35.8 が得られる。この生成物は、次いで、スキーム 34 で記述されているように、アラニン酸エチル S 35.9 と反応されて、アミデート S 35.1 を生じる。

【0338】

上記手順を使用するが、アラニン酸エチル S 35.9 に代えて、異なるアミノエステル S 34.9 を使用して、対応する生成物 S 35.1 が得られる。

【0339】

あるいは、ホスホネートモノエステル S 34.1 は、スキーム 34 で記述されているように、アミノエステル S 34.9 とカップリングされて、アミデート S 35.1 が生じる。必要なら、R¹ 置換基は、次いで、初期開裂により変化されて、ホスホン酸 S 35.2 が得られる。この変換の手順は、R¹ 基の性質に依存しており、そして上で記述されている。このホスホン酸は、次いで、アミンおよびホスホン酸についてスキーム 34 で記述した同じカップリング手順（カルボジイミド、Aldrithiol-2、PYBOP、光延反応など）を使用して、ヒドロキシ化合物 R³OH（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 35.3 に変換される。

【0340】

10

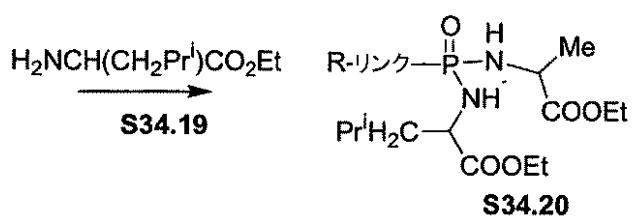
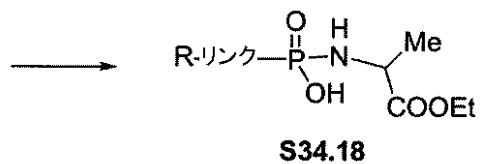
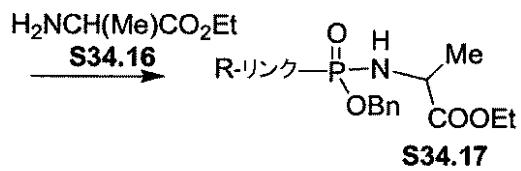
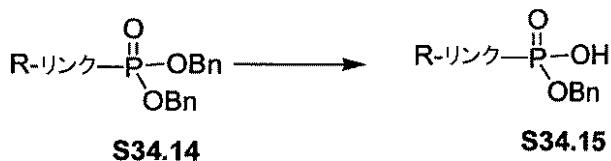
20

30

40

【化124】

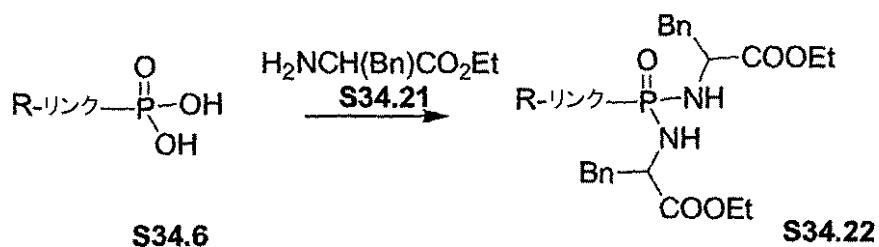
スキーム34 例1



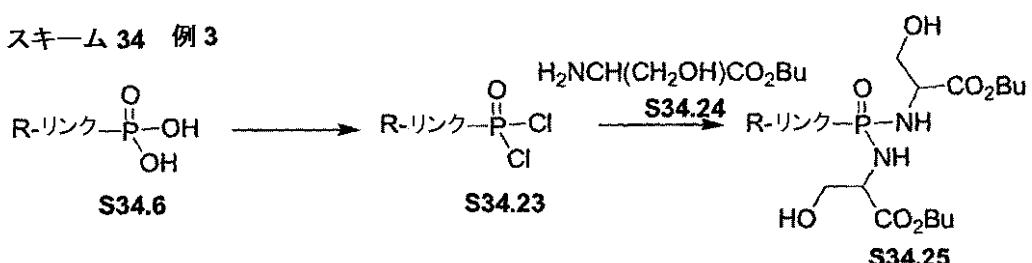
【0341】

【化125】

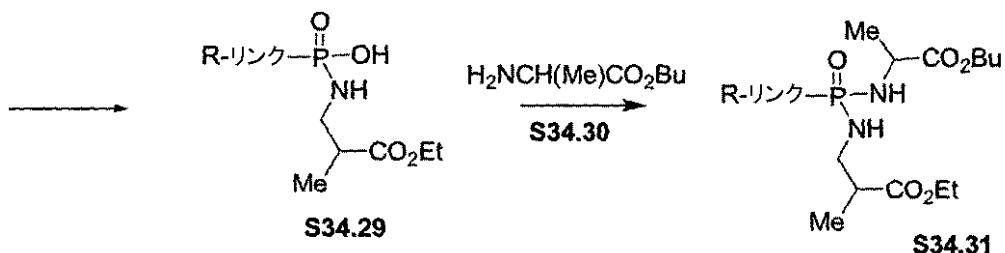
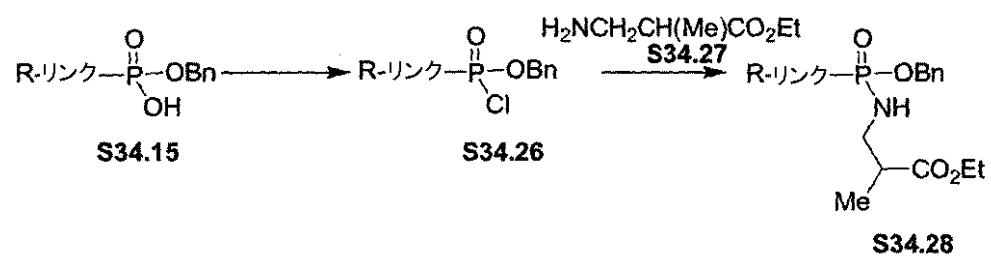
スキーム34 例2



スキーム34 例3



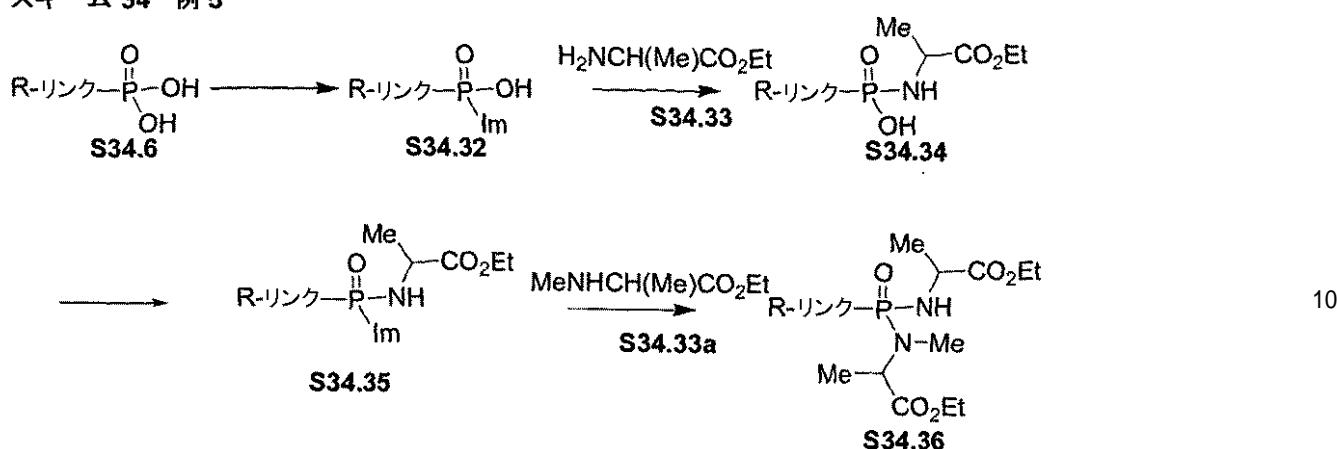
スキーム34 例4



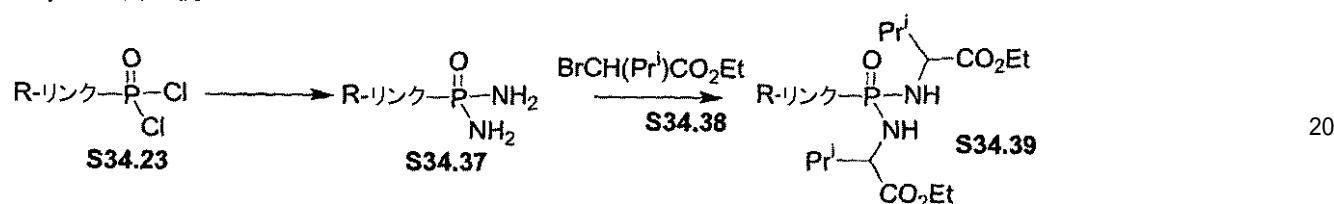
【0342】

【化126】

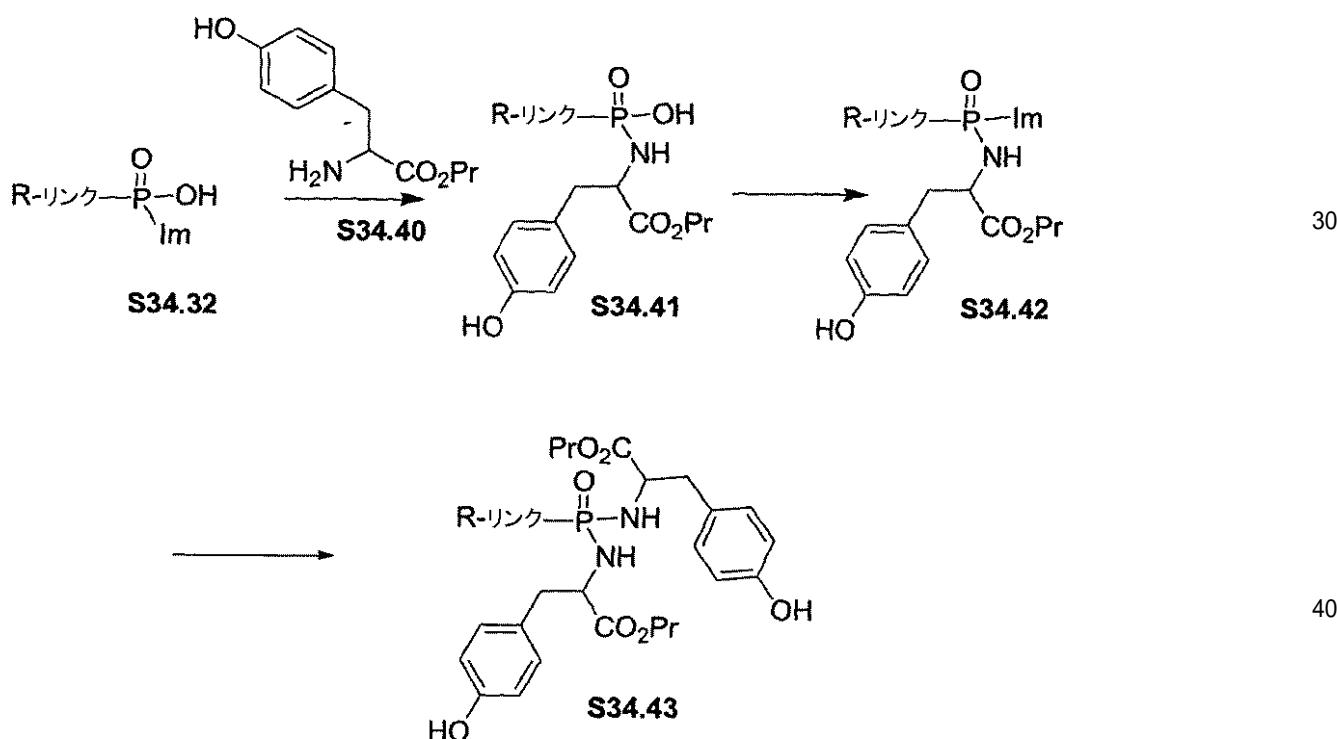
スキーム34 例5



スキーム34 例6



スキーム34 例7



この方法の例は、スキーム35、例2および3で示している。例2で示した順序では、ホスホン酸モノベンジルS35.11は、上記方法の1つを使用して、アラニン酸エチルとの反応により、モノアミデートS35.12に変換される。そのベンジル基は、次いで、酢酸エチル溶液中にて、炭素上5%触媒で触媒水素化することにより除去されて、ホスホン酸アミデートS35.13が得られる。その生成物は、次いで、例えば、Tet.Lett., 2001, 42, 8841で記述されているように、ジクロロメタン溶液中に

て、室温で、等モル量の 1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドおよびトリフルオロエタノール S 35 . 14 と反応されて、アミデートエステル S 35 . 15 が生じる。

【0343】

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

【0344】

上記手順を使用するが、アラニン酸エチル生成物 S 35 . 12 に代えて、異なるモノ酸 S 35 . 2 を使用し、また、トリフルオロエタノール S 35 . 14 または 4 - ヒドロキシ - N - メチルピペリジン S 35 . 16 に代えて、異なるヒドロキシ化合物 R³ OH を使用して、対応する生成物 S 35 . 3 が得られる。 10

【0345】

あるいは、活性化ホスホネートエステル S 34 . 8 は、アンモニアと反応されて、アミデート S 35 . 4 が生じる。この生成物は、次いで、スキーム 34 で記述されているように、塩基の存在下にて、ハロエステル S 35 . 5 と反応されて、アミデート生成物 S 35 . 6 が生成する。もし適当なら、R¹ 基の性質は、上記手順を使用して変えられ、生成物 S 35 . 3 が得られる。この方法は、スキーム 35、例 4 で図示されている。この順序では、モノフェニルホスホリルクロライド S 35 . 18 は、スキーム 34 で記述されているように、アンモニアと反応されて、アミノ生成物 S 35 . 19 が生じる。この物質は、次いで、N - メチルピロリジノン溶液中にて、170 で、2 - プロモ - 3 - フェニルプロピオン酸ブチル S 35 . 20 および炭酸カリウムと反応されて、アミデート生成物 S 35 . 21 が得られる。 20

【0346】

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 S 35 . 20 に代えて、異なるハロエステル S 35 . 5 を使用して、対応する生成物 S 35 . 6 が得られる。

【0347】

モノアミデート生成物 S 35 . 3 はまた、二重に活性化したホスホネート誘導体 S 34 . 7 から調製される。この手順では、その例は、Synlett., 1998, 1, 73 で記述されており、中間体 S 34 . 7 は、限定量のアミノエステル S 34 . 9 と反応されて、モノ置換生成物 S 34 . 11 が得られる。後者の化合物は、次いで、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にて、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物 R³ OH と反応されて、モノアミデートエステル S 35 . 3 が生じる。 30

【0348】

この方法は、スキーム 35、例 5 で図示されている。この方法では、ホスホリルジクロライド S 35 . 22 は、ジクロロメタン溶液中にて、1 モル当量の N - メチルチロシン酸エチル S 35 . 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 S 35 . 24 が生じる。この生成物は、次いで、炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド中にて、フェノール S 35 . 25 と反応されて、エステルアミデート生成物 S 35 . 26 が生じる。 40

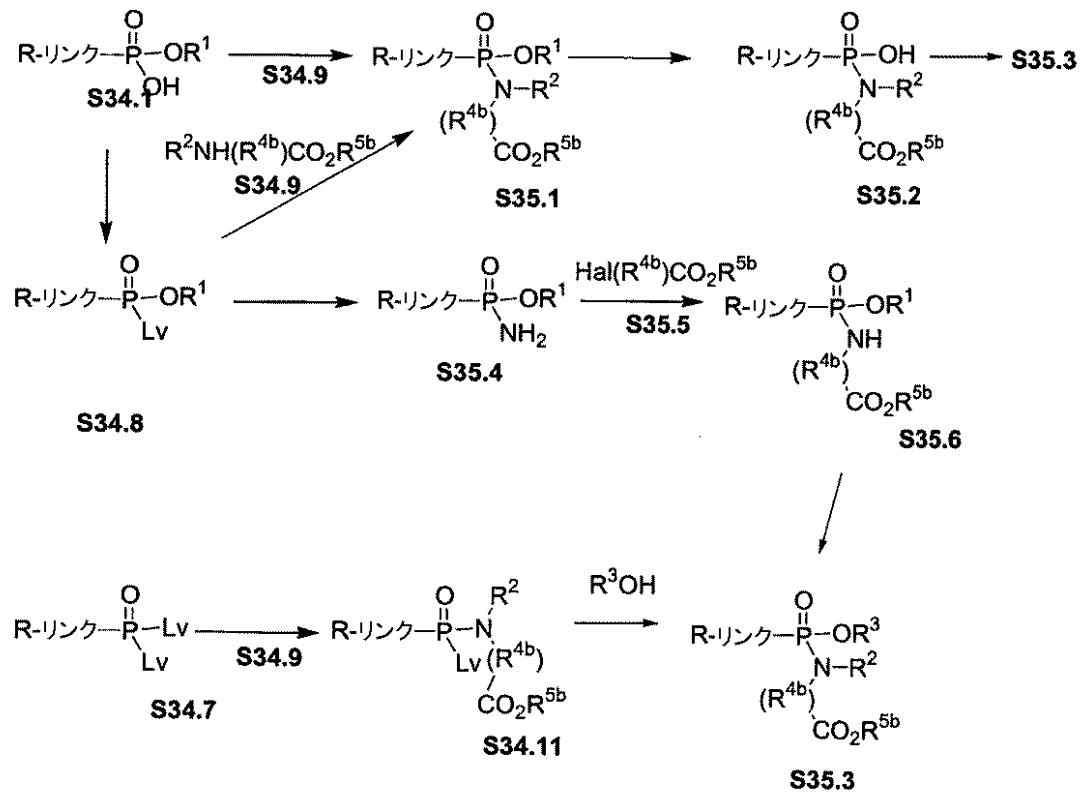
【0349】

これらの手順を使用するが、N - メチルチロシン酸エチル S 35 . 23 またはフェノール S 35 . 25 に代えて、アミノエステル S 34 . 9 および / またはヒドロキシ化合物 R³ OH を使用して、対応する生成物 S 35 . 3 が得られる。

【0350】

【化127】

スキーム35



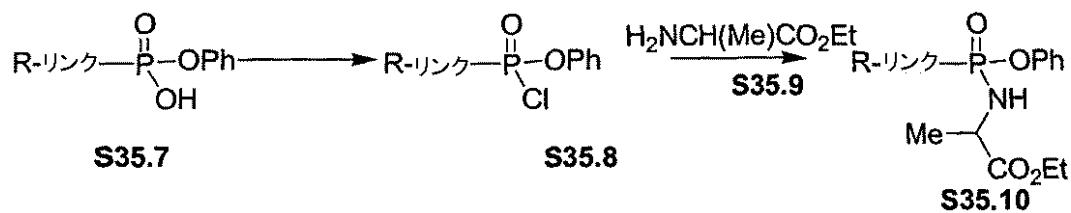
【0351】

10

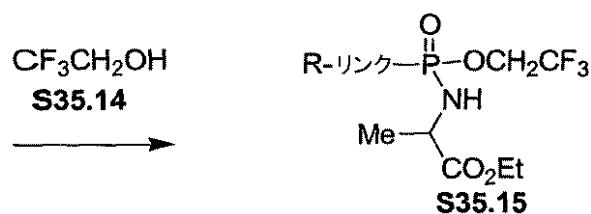
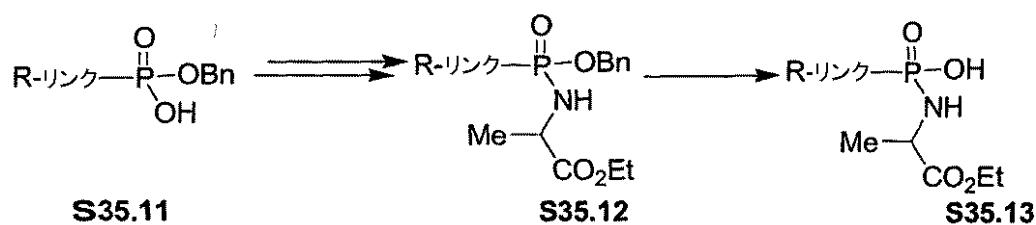
20

【化128】

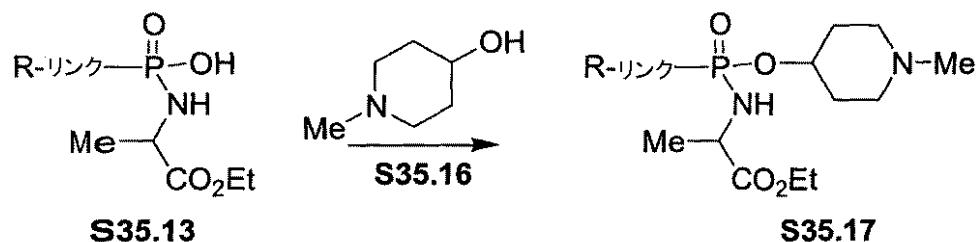
スキーム35 例1



スキーム35 例2



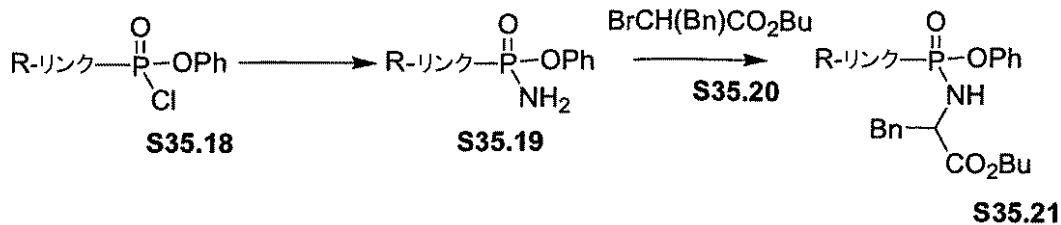
スキーム35 例3



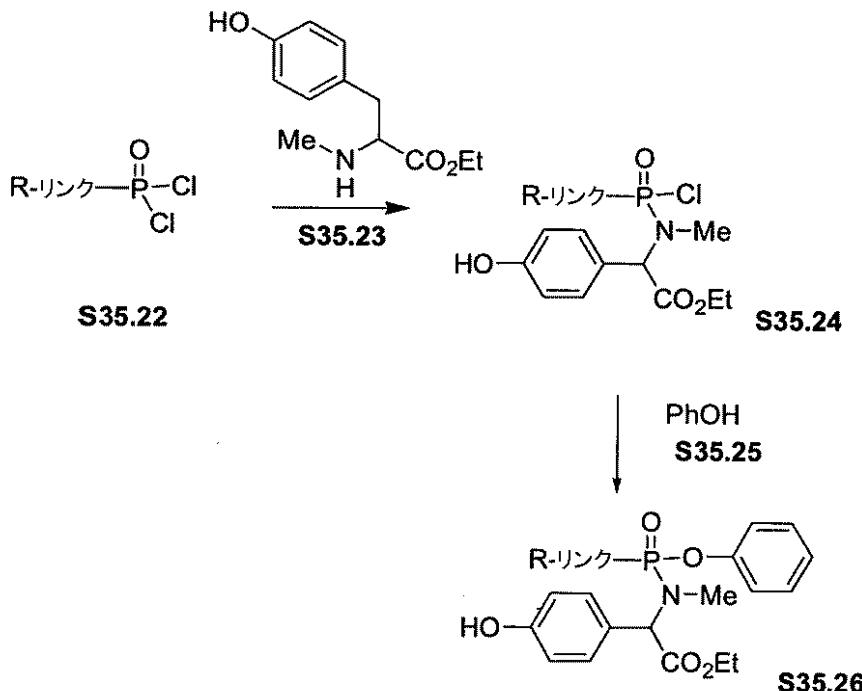
【0352】

【化129】

スキーム35 例4



スキーム35 例5



10

20

30

40

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

【0353】

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

【0354】

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

【0355】

この手順を使用するが、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルS36.10に代えて、異なるヒドロキシエステルS33.1を使用して、対応する生成物S33.2が得られる。

50

【0356】

ホスホネートモノエステル S 34.1 の混合ジエステル S 36.2 への変換はまた、Org. Lett., 2001, 643 で記述されているように、ヒドロキシエステル S 36.1 との光延反応により、達成される。この方法では、反応物 S 34.1 および S 36.1 は、極性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、トリアリールホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジアルキルの存在下にて、混ぜ合わせて、混合ジエステル S 36.2 が得られる。R¹ 置換基は、先に記述した方法を使用して、開裂により変化され、モノ酸生成物 S 36.3 が得られる。この生成物は、次いで、例えば、上記方法を使用して、ヒドロキシ化合物 R³OH 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。

10

【0357】

この手順は、スキーム 36、例 2 で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノアリル S 36.12 は、テトラヒドロフラン溶液中で、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルの存在下にて、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。この生成物は、アセトニトリル中で、先に記述したようにして、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロライド（Wikinson 触媒）と反応されて、そのアリル基を除去し、そしてモノ酸生成物 S 36.15 が生成する。後者の化合物は、次いで、ピリジン溶液中で、室温で、ジシクロヘキシリカルボジイミドの存在下にて、1 モル当量の 3 - ヒドロキシピリジン S 36.16 とカップリングされて、混合ジエステル S 36.17 が生じる。

20

【0358】

上記手順を使用するが、乳酸エチル S 36.13 または 3 - ヒドロキシピリジンに代えて、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 R³OH を使用して、対応する生成物 S 36.4 が得られる。

20

【0359】

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 を介して、モノエステル S 34.1 から得られる。この手順では、モノエステル S 34.1 は、例えば、J. Org. Chem., 2001, 66, 329 で記述されているように、五塩化リンとの反応により、または Nucleosides and Nucleotides, 2000, 19, 1885 で記述されているように、ピリジン中で、塩化チオニルまたは塩化オキサリル (Lv = Cl) との反応、または塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルとの反応により、または J. Med. Chem., 2002, 45, 1284 で記述されているように、カルボニルジイミダゾールとの反応により、活性化化合物 S 36.5 に変換される。得られた活性化モノエステルは、次いで、上記のように、ヒドロキシエステル S 36.1 と反応されて、混合ジエステル S 36.2 が生じる。

30

【0360】

この手順は、スキーム 36、例 3 で図示されている。この順序では、ホスホン酸モノフェニル S 36.9 は、塩化ホスホリル S 36.19 を生成するために、アセトニトリル溶液中で、70° で、10 当量の塩化チオニルと反応される。この生成物は、次いで、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中で、4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ酪酸エチル S 36.20 と反応されて、混合ジエステル S 36.21 が得られる。

40

【0361】

上記手順を使用するが、4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ酪酸エチル S 36.20 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 36.1 を使用して、対応する生成物 S 36.2 が得られる。

【0362】

これらの混合ホスホネートジエステルはまた、R³O 基を中間体 S 36.3（ここで、そのヒドロキシエステル部分は、既に組み込まれている）に取り込む代替経路により、得られる。この手順では、モノ酸中間体 S 36.3 は、先に記述したように、活性化誘導体 S 36.6（ここで、Lv は、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾールなどである））に

50

変換される。その活性化中間体は、次いで、塩基の存在下にて、ヒドロキシ化合物 $R^3 OH$ と反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 4 が生じる。

【0363】

この方法は、スキーム 3 6 、例 4 で図示されている。この順序では、ホスホネートモノ酸 S 3 6 . 2 2 は、 J . Med . Chem . , 1995 , 38 , 4648 で記述されているように、コリジンを含有するテトラヒドロフラン中にて、トリクロロメタンスルホニルクロライドと反応されて、トリクロロメタンスルホニルオキシ生成物 S 3 6 . 2 3 を生成する。この化合物は、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中にて、 3 - (モルホリノメチル) フェノール S 3 6 . 2 4 と反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 2 5 を生じる。

10

【0364】

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

【0365】

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

20

【0366】

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

30

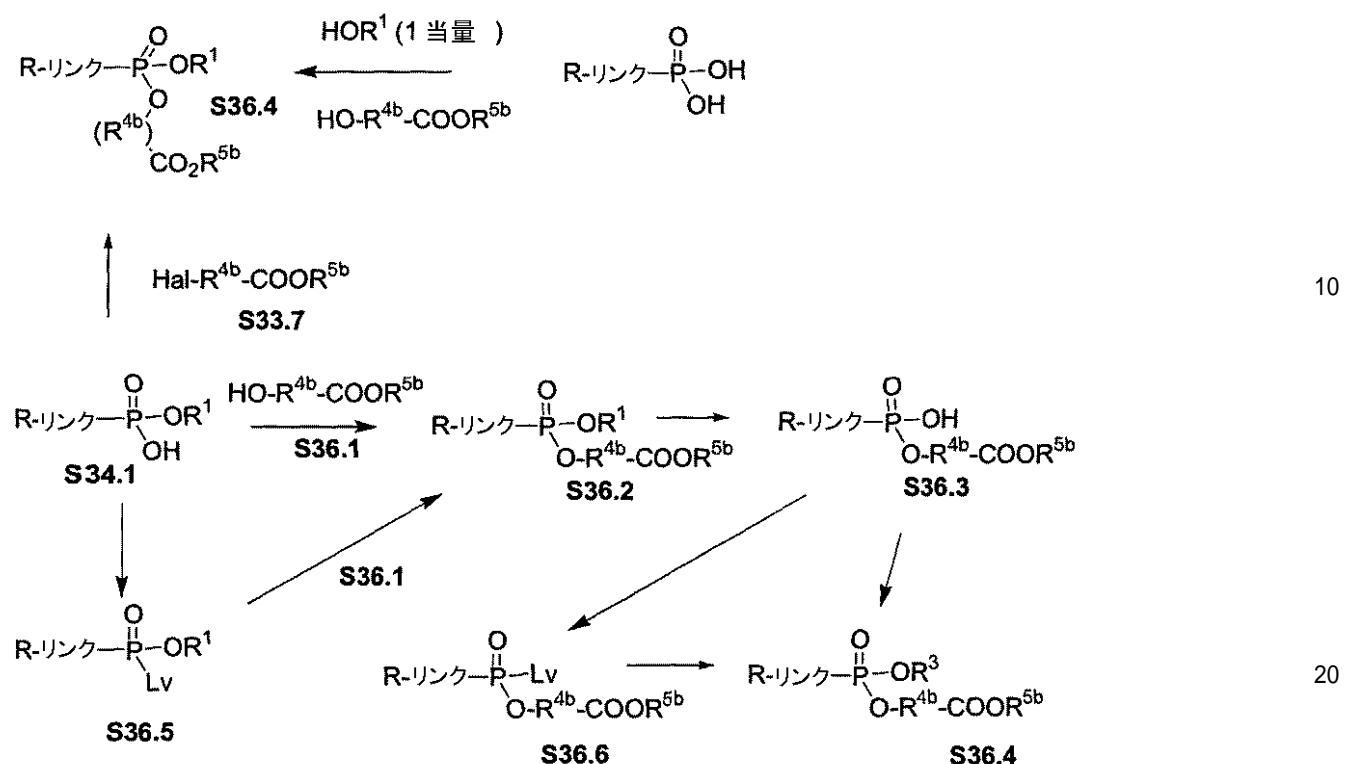
【0367】

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

【0368】

【化130】

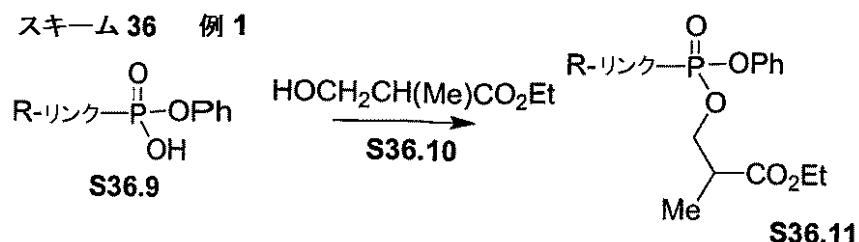
スキーム36



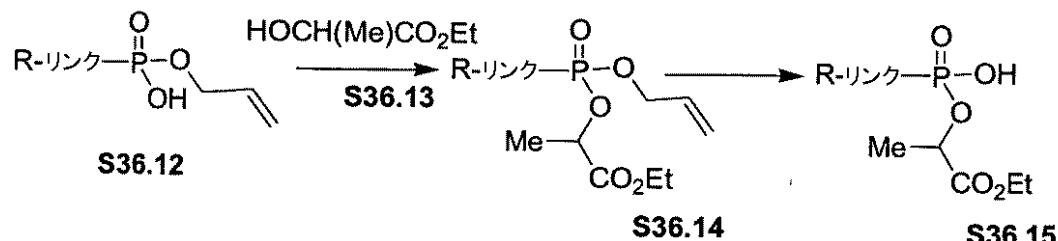
【0369】

【化131】

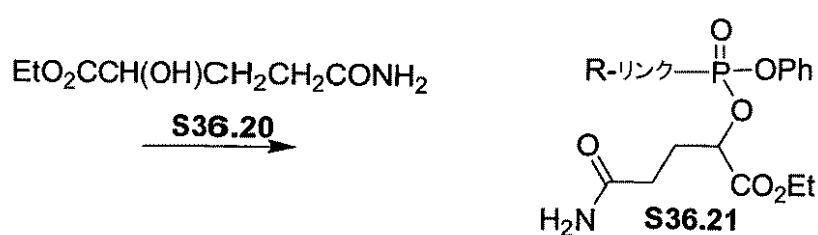
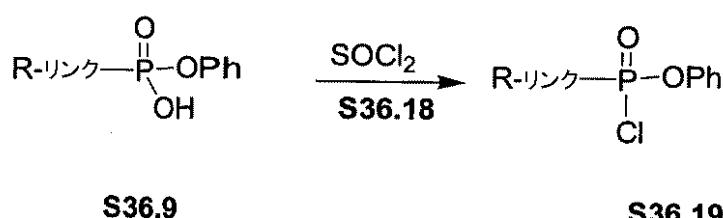
スキーム36 例1



スキーム36 例2



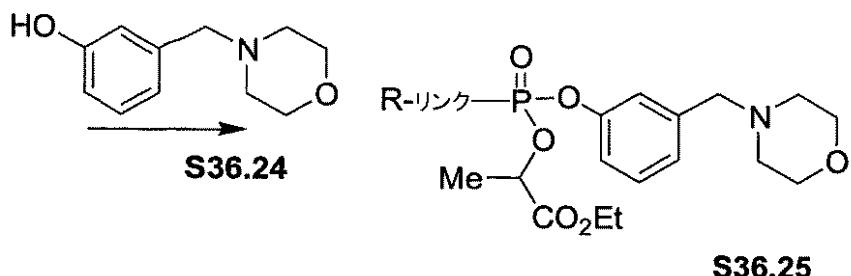
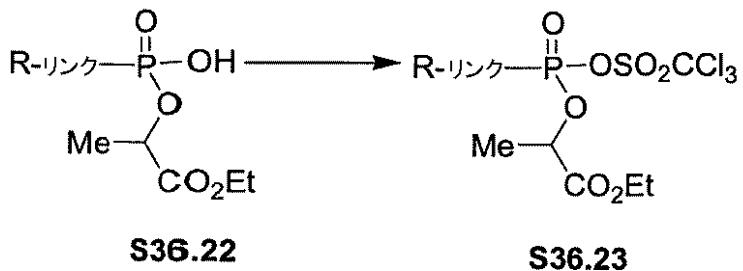
スキーム36 例3



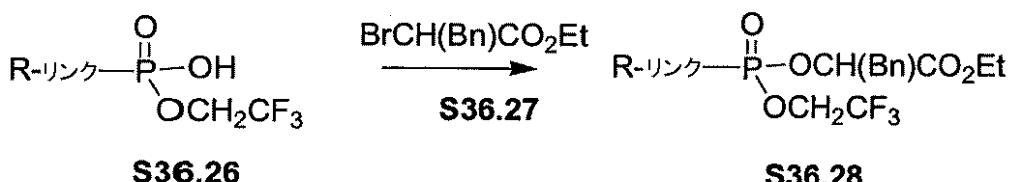
【0370】

【化132】

スキーム36 例4



スキーム36 例5



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

【0371】

これらの化合物は、ホスホン酸1.6から、直接的または間接的に調製される。1代替例では、このホスホン酸は、スキーム34～36で先に記述した条件（例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミドまたは類似の試薬を使用するカップリング反応）を使用して、または光延反応条件下にて、ヒドロキシエステルS37.2とカップリングされて、ジエステル生成物S37.3（ここで、それらのエステル置換基は、同一である）が得られる。

【0372】

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

【0373】

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

【0374】

あるいは、ジエステルS37.3は、ホスホン酸S34.6をハロエステルS37.1

でアルキル化することにより、得られる。このアルキル化反応は、エステル S 36 . 4 の調製についてスキーム 3 で記述したようにして、実行される。

【0375】

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

【0376】

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

【0377】

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

【0378】

これらの方法は、スキーム 37、例 3 および 4 で図示されている。例 3 で示されているように、ホスホリルジクロライド S 35 . 22 は、炭酸カリウムを含有するテトラヒドロフラン中にて、3 モル当量の 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピオン酸エチル S 37 . 9 と反応されて、ジエステル生成物 S 37 . 10 が得られる。

【0379】

上記手順を使用するが、3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピオン酸エチル S 37 . 9 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 37 . 2 を使用して、対応する生成物 S 37 . 3 が得られる。

【0380】

スキーム 37、例 4 は、等モル量のホスホリルクロライド S 35 . 22 および 2 - メチル - 3 - ヒドロキシプロピオン酸エチル S 37 . 11 との間の置換反応によりモノエステル生成物 S 37 . 12 が生じることを描写している。この反応は、アセトニトリル中にて、70 ℃ で、ジイソプロピルエチルアミンの存在下にて、行われる。生成物 S 37 . 12 は、次いで、同じ条件下にて、1 モル当量の乳酸エチル S 37 . 13 と反応されて、ジエステル生成物 S 37 . 14 が得られる。

【0381】

上記手順を使用するが、2 - メチル - 3 - ヒドロキシプロピオン酸エチル S 37 . 11 および乳酸エチル S 37 . 13 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 37 . 2 との連続反応を使用して、対応する生成物 S 37 . 3 が得られる。

【0382】

10

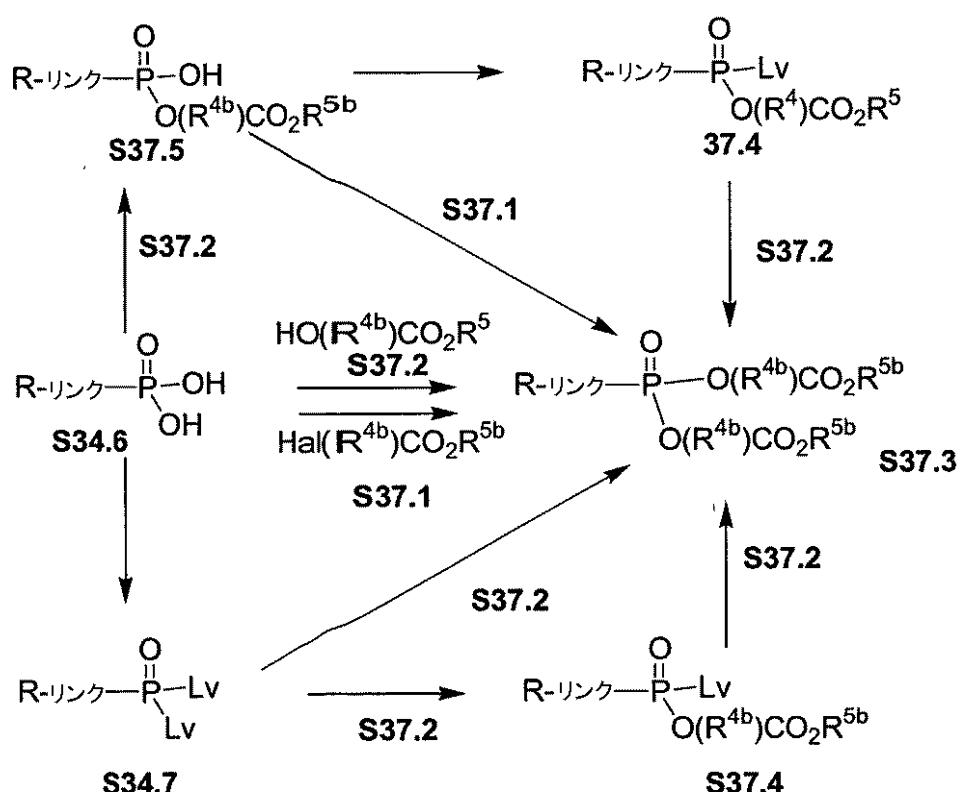
20

30

40

【化133】

スキーム 37

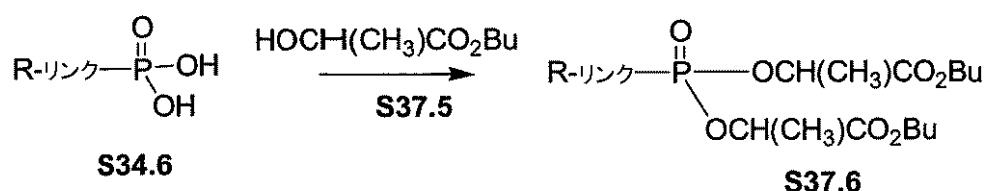


10

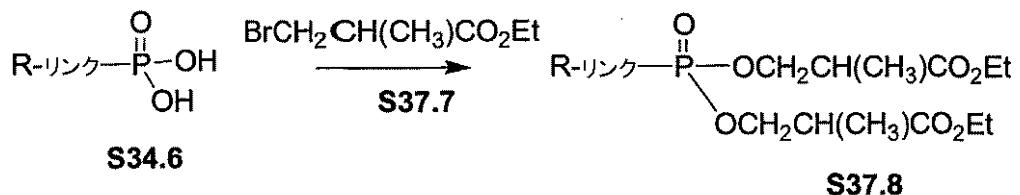
20

30

スキーム 37 例1



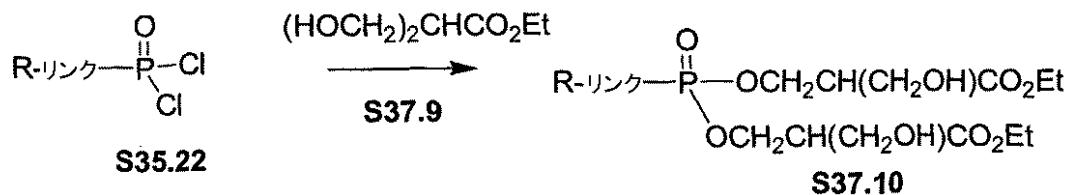
スキーム 37 例2



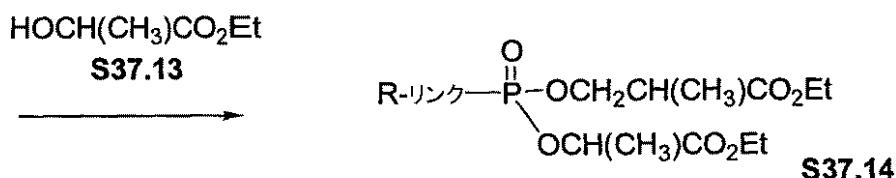
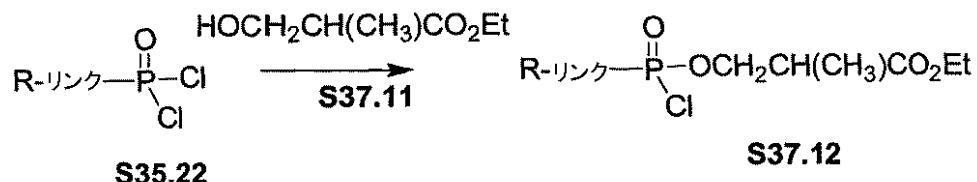
【0383】

【化134】

スキーム37 例3



スキーム37 例4



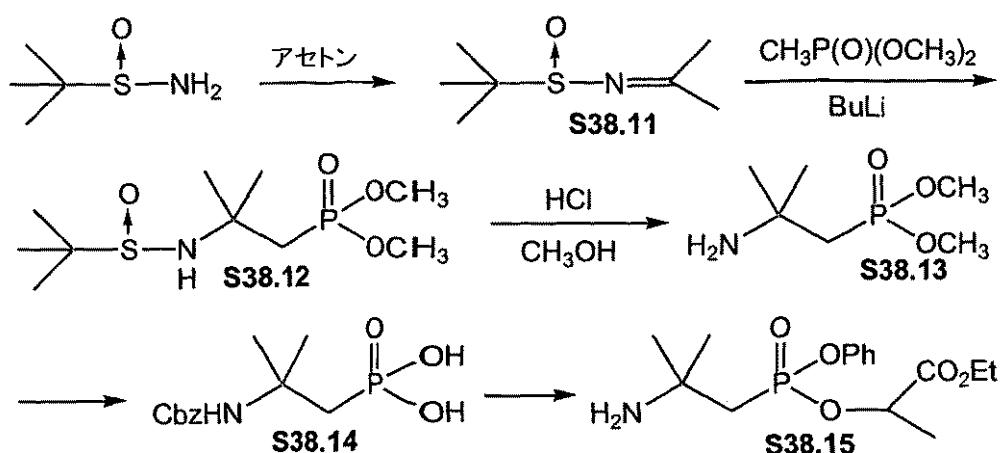
2,2-ジメチル-2-アミノエチルホスホン酸中間体は、スキーム5の経路により、調製できる。2-メチル-2-プロパンスルフィンアミドをアセトンで縮合すると、スルフィニルイミンS38.11が得られる(J.Org.Chem.1999,64,12)。S38.11にジメチルメチルホスホン酸リチウムを付加すると、S38.12が得られる。S38.12を酸性メタノール分解すると、アミンS38.13が得られる。アミンをCbz基で保護しメチル基を除去すると、ホスホン酸S38.14が生じ、これは、先に報告した方法を使用して、所望のS38.15(スキーム38a)に変換できる。化合物S38.14の代替的な合成もまた、スキーム38bで示されている。市販の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールは、文献方法(J.Org.Chem.1992,57,5813;Syn.Lett.1997,8,893)に従って、アジリジンS38.16に変換される。ホスファイトをアジリジン開環すると、S38.17が得られる(Tetrahedron Lett.1980,21,1623)。S38.17を再保護すると、S38.14が得られる。

30

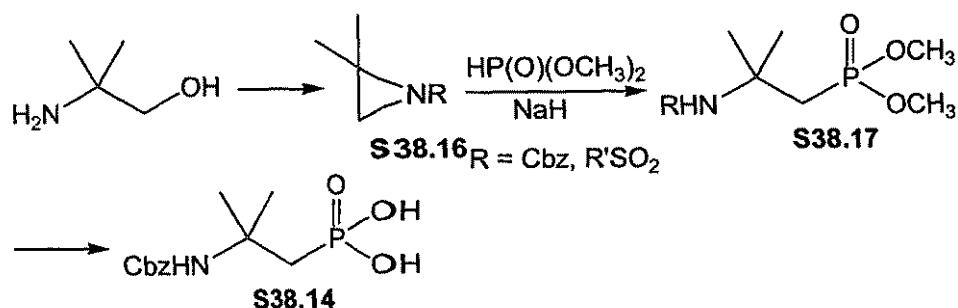
【0384】

【化135】

スキーム38a



スキーム38b



【実施例】

【0385】

本発明は、以下の非限定的な実施例により、例示される。

【0386】

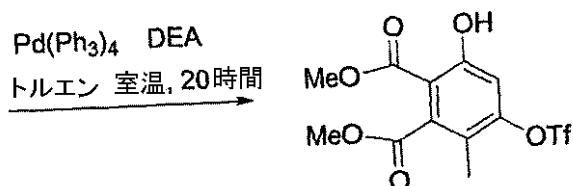
(実施例1：本発明の代表的な化合物の調製)

30

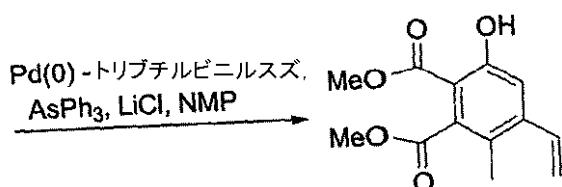
本発明の代表的な化合物は、以下で図示するように、調製できる。

【0387】

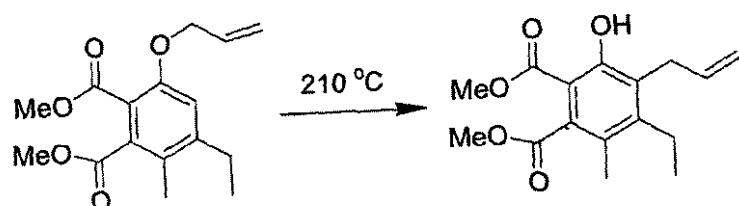
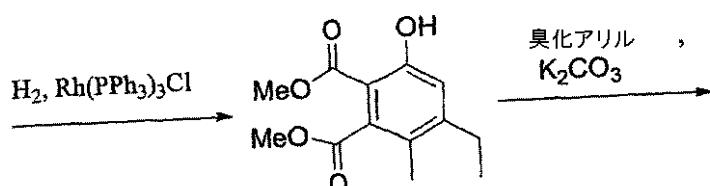
【化136】



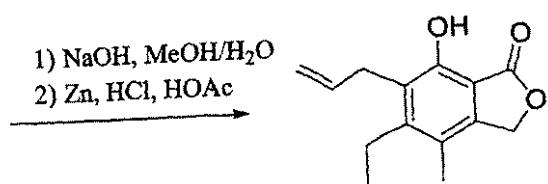
10



20



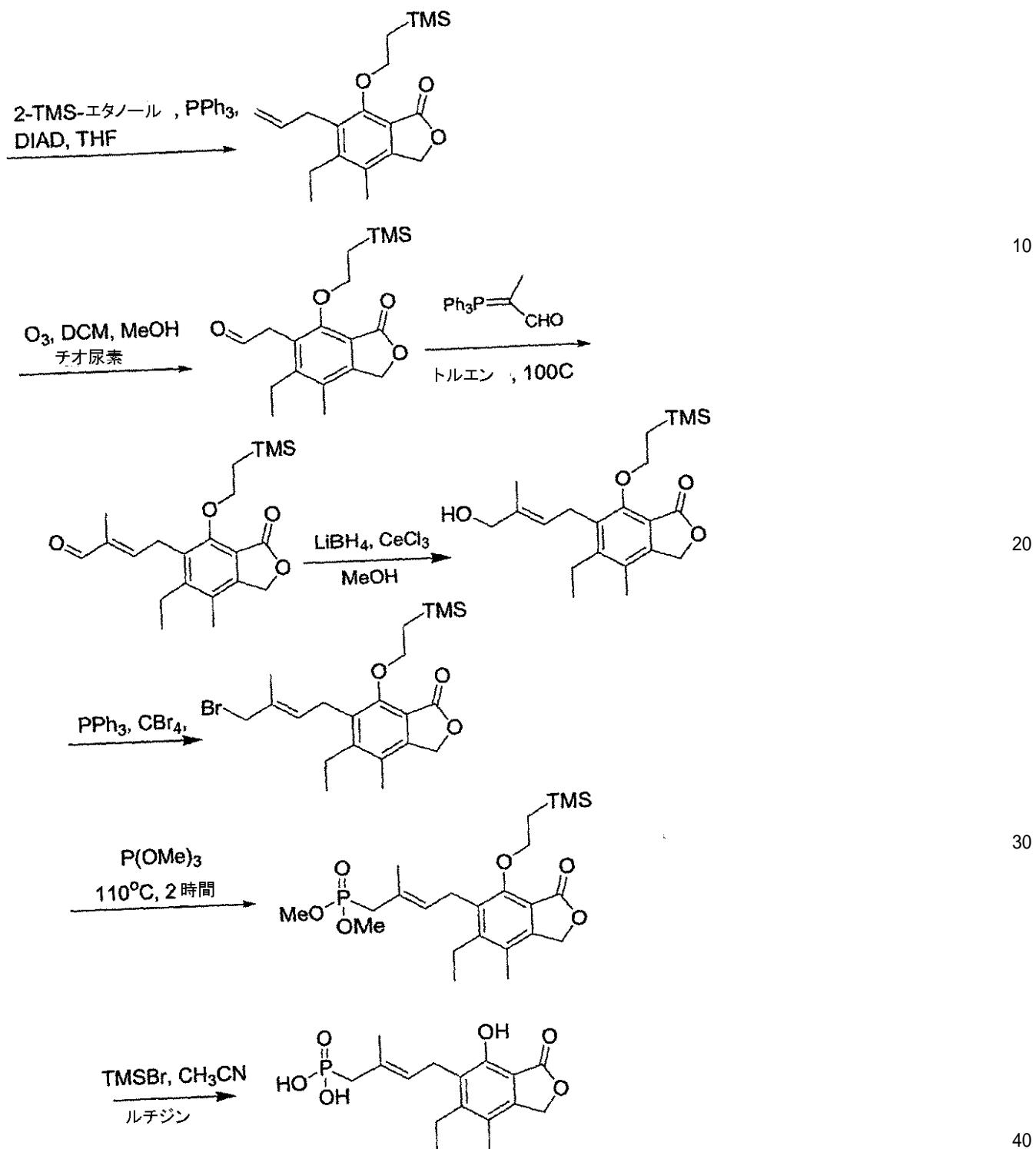
30



40

【0388】

【化137】



(個々の工程)

【0389】

【化138】



(6 - アリルオキシ - 3 - メチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - フタル酸ジメチルエステル)

10

6 - アリルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フタル酸ジメチルエステル (8.06 g、28.8 mmol) [これは、以下に従って、合成した：J. W. Patterson, Tetrahedron, 1993, 49, 4789 - 4798] およびピリジン (11.4 g、144.0 mmol) のジクロロメタン (DCM) (20 mL) 溶液に、0 で、無水トリフリック酸 (12.19 g、43.2 mmol) を加えた。その反応物を、0 で、2 時間攪拌し、その後、無水トリフリック酸 (3 mL) を追加した。0 での攪拌をさらに 1 時間継続した。その反応混合物を DCM および HCl (1 N) の混合物に注いだ。層分離し、その水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、粗生成物が生じ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、オイルとして、8.39 g の生成物を得た。

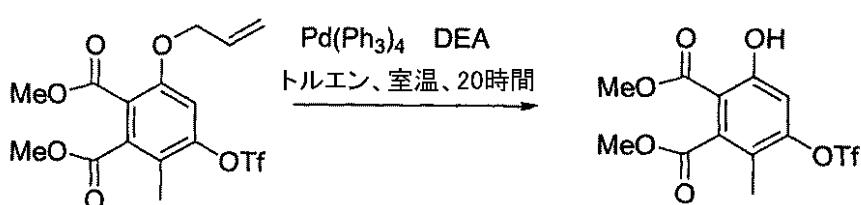
20

【0390】

【化139】

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.60 (m, 2H), 5.33 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.95 (s, 1H) ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -74 ppm.



(6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - フタル酸ジメチルエステル)

30

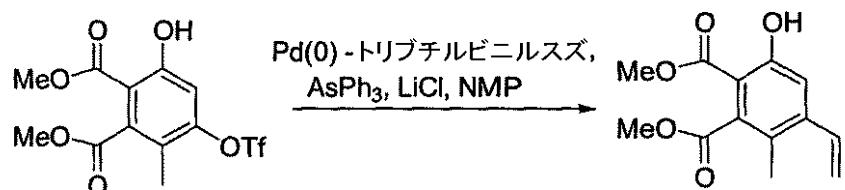
6 - アリルオキシ - 3 - メチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - フタル酸ジメチルエステル (8.39 g、20.3 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下にて、室温で、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.47 g、0.40 mmol) およびジエチルアミン (2.97 g、40.86 mmol) を加えた。全ての出発物質が消費されるまで、室温での攪拌を継続した。その粗反応混合物をジエチルエーテルと HCl (0.1 N)との間で分配した。その有機層をブライ恩で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、粗製物質が生じ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、灰白色固体として、4.16 g (55%) の所望生成物を得た。

40

【0391】

【化140】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.01 (s, 1H) ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -74 ppm.



10

(6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - ビニル - フタル酸ジメチルエステル)

6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - フタル酸ジメチルエステル (2.17 g, 5.85 mmol) の N - メチルピロリドン (15 mL) 溶液に、塩化リチウム (743 mg, 17.5 mmol) およびトリフェニルアルシン (179 mg, 0.585 mmol) を加えた。トリブチルビニルスズ (2.04 g, 6.43 mmol) を加え、続いて、トリス(トリベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) - クロロホルム付加物 (90 mg, 0.087 mmol) を加えた。その反応物を窒素雰囲気下に置き、そして 60 度で、18 時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして氷 (20 g)、EtOAc (40 mL) およびフッ化カリウム (1 g) の混合物に注いだ。攪拌を 1 時間継続した。その水層を EtOAc で抽出し、有機抽出物をセライトで濾過した。合わせた有機層を水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、粗製物質が生じ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、灰白色固体として、1.27 g (87%) の生成物が得られた。

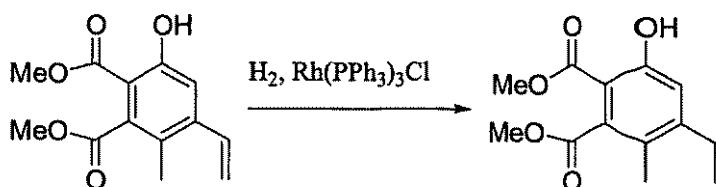
20

【0392】

【化141】

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.16 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.46 (dd, J = 11.1, 1.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 17.1, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 17.1, 11.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 10.79 (s, 1H) ppm.



40

(4 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フタル酸ジメチルエステル)

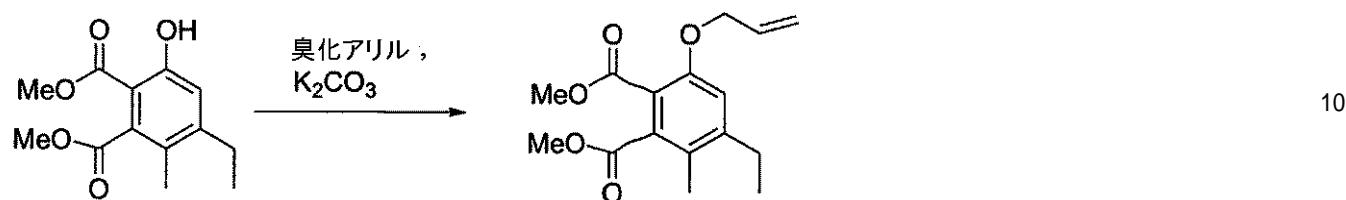
6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - ビニル - フタル酸ジメチルエステル (1.27 g, 5.11 mmol) をベンゼン (10 mL) および EtOAc (10 mL) に溶解した。トリストリフェニルホスフィンロジウムクロライド (150 mg) を加え、その反応物を窒素雰囲気下に置いた。室温での攪拌を継続した。14 時間後、真空中で溶媒を除去し、その粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、灰白色固体として、1.14 g (88%) の所望生成物が得られた。

【0393】

【化142】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.19

(t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.60 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 6.87 (s, 1H), 10.79 (s, 1H) ppm.



(1 - 6 - アリルオキシ - 4 - エチル - 3 - メチル - フタル酸ジメチルエステル)

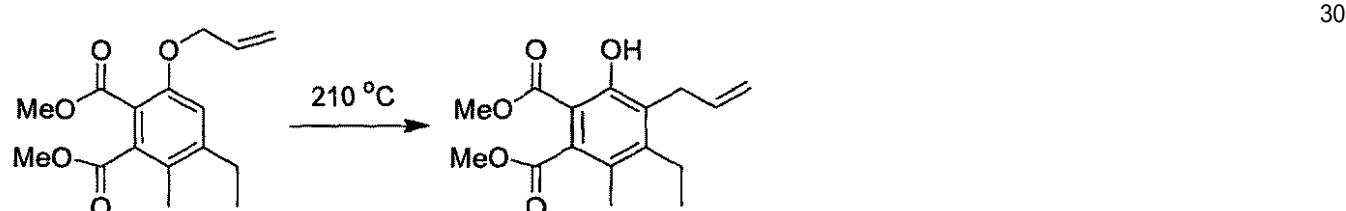
4 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フタル酸ジメチルエステル (1.01 g, 4.02 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。炭酸カリウム (3.33 g, 24.14 mmol) を加え、続いて、臭化アリル (2.92 g, 24.14 mmol) を加えた。その懸濁液を 60 度で加熱した。14 時間後、その反応物を室温まで冷却し、そして濾過した。真空中で溶媒を除去し、その粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、無色オイルとして、0.976 g (83%) の所望生成物を得た。

20

【0394】

【化143】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.57 (m, 2H), 5.26 (dd, J = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 13.5, 1.5 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.82 (s, 1H) ppm.



(4 - アリル - 5 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - フタル酸ジメチルエステル)

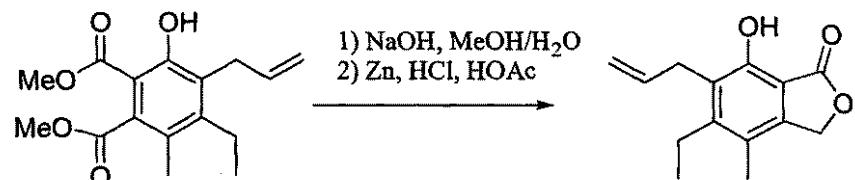
40

6 - アリルオキシ - 4 - エチル - 3 - メチル - フタル酸ジメチルエステル (1.25 g, 4.28 mmol) を、210 度で、窒素雰囲気下にて、加熱した。14 時間後、その反応物を室温まで冷却した。その粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、無色オイルとして、0.971 g (77%) の所望生成物を得た。

【0395】

【化144】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.68 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.89 – 5.01 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 11.22 (s, 1H) ppm.



10

(5 - アリル - 5 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン)

4 - アリル - 5 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - フタル酸ジメチルエステル (0.971 g, 3.32 mmol) を、室温で、MeOH (8 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (0.798 g, 19.95 mmol) の水 (10 mL) 溶液を加え、その懸濁液を、55°で、加熱した。16時間後、その反応物を室温まで冷却し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。その有機層を酸性化し (1 N HCl)、この懸濁液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、白色固体 (0.846 g, 98%、M⁺ = 263) として、所望のビス酸が生じた。このビス酸を酢酸 (6 mL) および HCl (濃塩酸、1.5 mL) に溶解した。その反応物を 80°で加熱した。Znダスト (0.635 g, 9.72 mmol、each) を、7時間にわたって、毎時間、少しづつ加えた。80°での攪拌をさらに10時間継続した。その反応物を室温まで冷却し、そして水を加えた。得られた懸濁液を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、粗生成物が生じ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、白色固体として、0.375 g (50%) の生成物を得た。

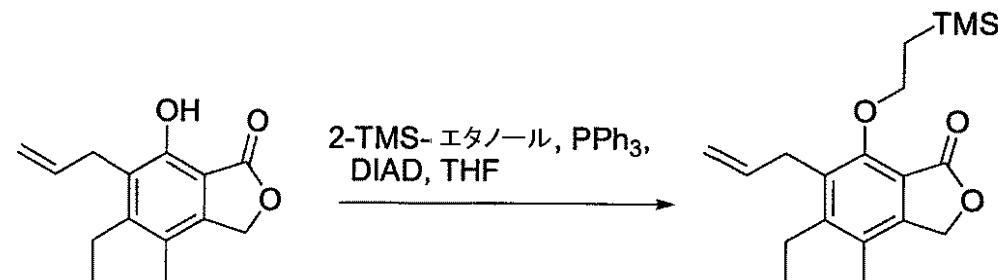
20

【0396】

30

【化145】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.95 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.66 (s, 1H) ppm.



40

(5 - アリル - 5 - エチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン)

6 - アリル - 5 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 H - イソベンゾフラン - 1

50

- オン (199 mg、0.857 mmol)、 PPh_3 (337 mg、1.286 mmol) および 2 - トリメチルシリルエタノールの THF (3 mL) 溶液に、0 度で、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (259 mg、1.286 mmol) を加えた。得られた黄色溶液を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、その粗製物質をジエチルエーテル (3 mL) に溶解した。ヘキサン (1.5 mL) を加えた。濾過によりトリフェニルホスフィンオキシドを除去し、その濾液を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、透明オイルとして、所望生成物 (261 mg、92%)を得た。

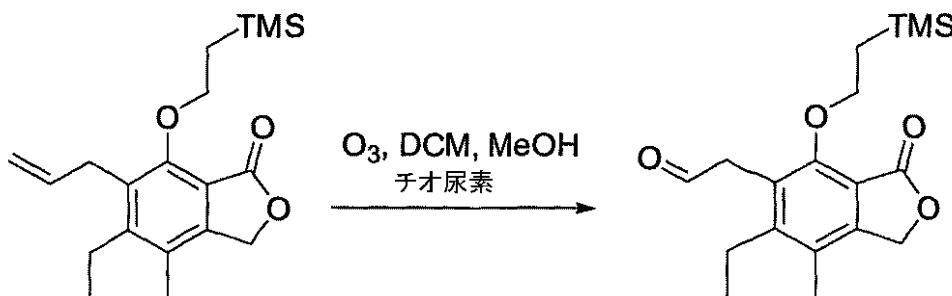
【0397】

【化146】

 ^1H

10

NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.04 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.73 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.95 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.95 (m, 1H) ppm.



20

([6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - アセトアルデヒド)

6 - アリル - 5 - エチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン (261 mg、0.788 mmol) の MeOH (5 mL)、 CH_2Cl_2 (5 mL) およびピリジン (50 mL) 溶液を、Smith, D. B. et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 2236 の手順に従って、ドライアイス / アセトン浴を使用して、-70 度まで冷却した。その反応物が青色に着色するまで (15 分間)、気体分散チューブを経由して、この反応物にオゾン流れを泡立たせた。このオゾンラインを窒素流れで置き換え、泡立ちをさらに 15 分間継続し、その時点までに、この青色は消失した。この溶液に、-78 度で、チオ尿素 (59.9 mg、0.788 mmol) を一度に加え、この冷却浴を取り除いた。その反応物を室温まで温め、そして 15 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、次いで、 CH_2Cl_2 と水との間で分配した。その水層を CH_2Cl_2 でもう 1 回洗浄し、そして有機抽出物を合わせ、1 N HCl 水溶液、飽和 NaHCO_3 およびブライントで洗浄した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、粗生成物が生じ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、白色固体として、181 mg (69%) の生成物を得た。

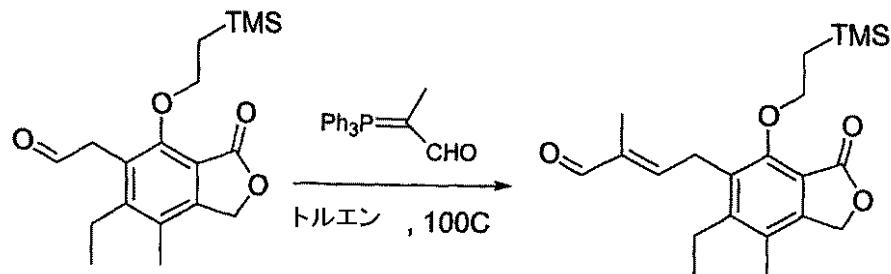
30

【0398】

40

【化147】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 9H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 9.71 (s, 1H) ppm.



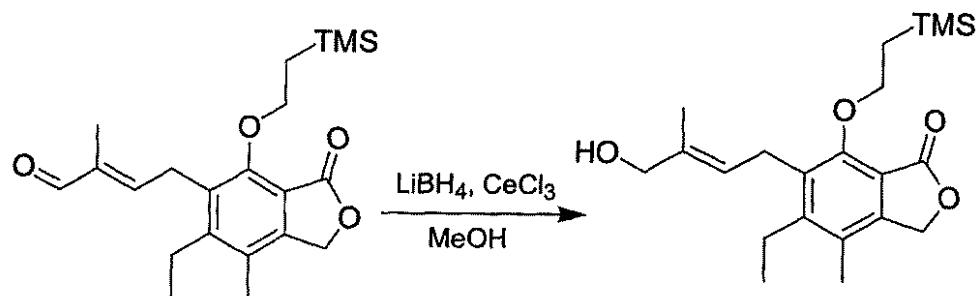
(4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エナール)

[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-アセトアルデヒド (90 mg、0.269 mmol) および 2-(トリフェニル-ホスホリデン)-プロピオンアルデヒド (72.9 mg、0.23 mmol) を、トルエン (3 mL) 中にて、100 で、加熱した。15 時間後、第二部分の 2-(トリフェニル-ホスファニリデン)-プロピオンアルデヒド (33 mg、0.11 mmol) を加え、その反応混合物をさらに 9 時間加熱した。真空中でトルエンを除去し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、淡黄色オイルとして、77.6 mg (77%) の所望生成物を得た。

【0399】

【化148】

¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃): δ = 0.03 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.93 (s, 3H),
2.21 (s, 3H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H),
5.18 (s, 2H), 6.38 (m, 1H), 9.35 (s, 1H) ppm.



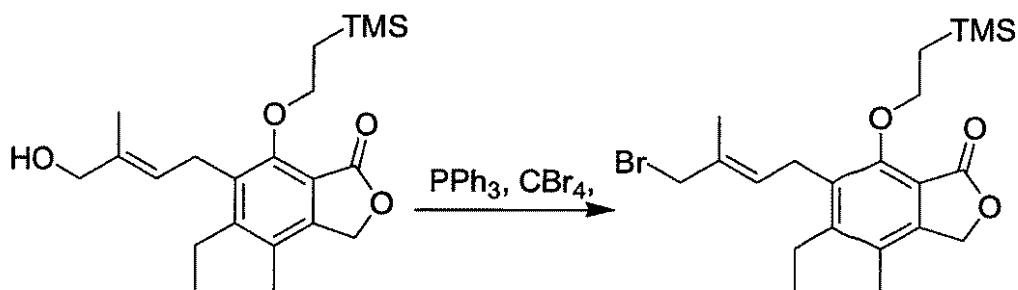
(5-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-2-エニル)-4-メチル-7-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-3H-イソベンゾフラン-1-オン)
4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エナール (77.6 mg、0.207 mmol) を MeOH (4 mL) に溶解した。CeCl₃ (51.1 mg、0.207 mmol) の MeOH / 水 (9/1、0.66 mL) 溶液を加え、この溶液を 0 まで冷却した。ホウ水素化リチウムの THF 溶液 (2 M、0.1

0.5 mL) を滴下した。15分後、その反応を1N HCl(0.5mL)でクエンチした。真空中でMeOHを除去し、その粗製物質をDCMと水との間で分配した。その水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして溶媒を蒸発させると、粗製オイルが生じ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、57.2mg(73%)の所望生成物を得た。

[0 4 0 0]

【化 1 4 9 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.72 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.32 (m, 1H) ppm.



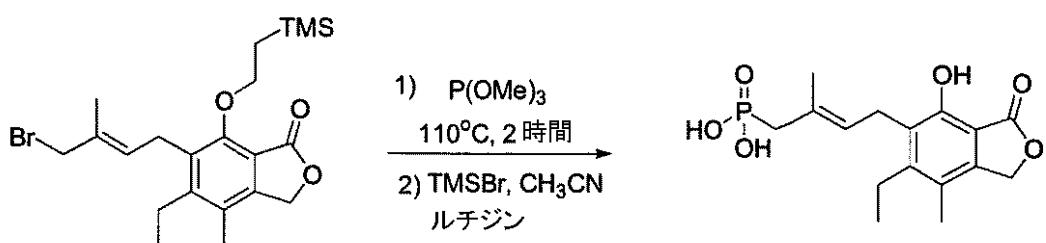
(6 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - ブタ - 2 - エニル) - 5 - エチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン)
 5 - エチル - 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 2 - エニル) - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン (5.7
 . 2 mg、0.152 mmol) を DCM (3.5 mL) に溶解した。重合体が結合した
 トリフェニルホスフィン (3 mmol / g、152.1 mg) を加え、その混合物を、室
 温で、機械的に攪拌した。四臭化炭素 (151.3 mg、0.456 mmol) を加え、
 その溶液を室温で攪拌した。2時間後、その反応物を濾過し、そして真空中で溶媒を除去
 した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、58.0 mg (87 %
) の所望生成物を得た。

〔 0 4 0 1 〕

【化 1 5 0】

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.70 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.50 (m, 1H) ppm.



({ 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 -

エニル} - ホスホン酸)

臭化4-[6'-エチル-7'-メチル-3'-オキソ-4'-(2"-トリメチルシリニル-エトキシ)-1',3'-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5'-イル]-2-メチル-ブタ-2-エニル(58mg、0.132mmol)の亜リン酸トリメチル(0.8mL)溶液を、110°で、加熱した。2時間後、その反応は完結した。この反応物を室温まで冷却し、そして真空中で過剰の亜リン酸トリメチルを除去した。その粗製物質を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0402】

このArbuzov反応の粗生成物をMeCN(0.8mL)に溶解した。臭化トリメチルシリル(202.2mg、1.321mmol)を加え、その反応物を室温で攪拌した。15分後、ルチジン(155.7mg、1.453mmol)を加え、そして室温での攪拌を継続した。2時間後、臭化トリメチルシリル(202.2mg、1.321mmol)を追加し、そして室温での攪拌を継続した。4時間後、その反応をMeOH(2mL)でクエンチした。真空中で溶媒を除去し、その粗製物質をRP-HPLC(溶離液:水/MeCN)で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、2.3mg(5.1%)の遊離のホスホン酸を得た。

【0403】

【化151】

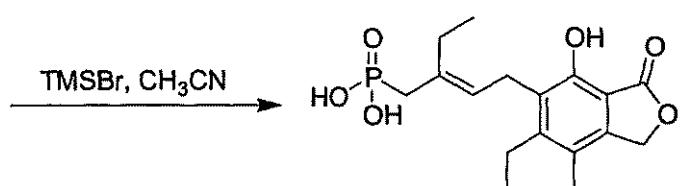
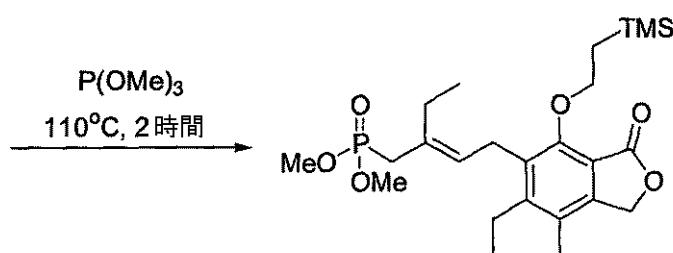
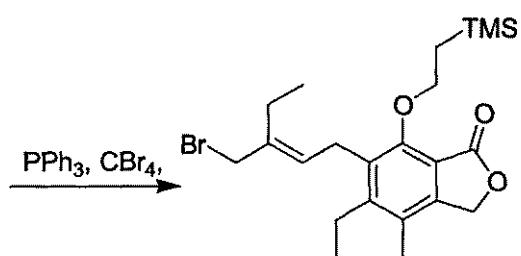
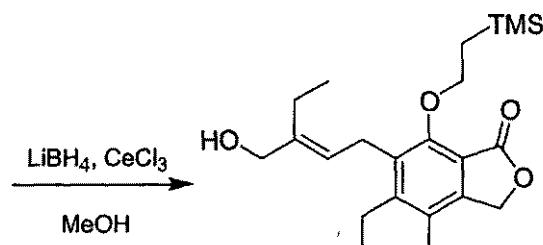
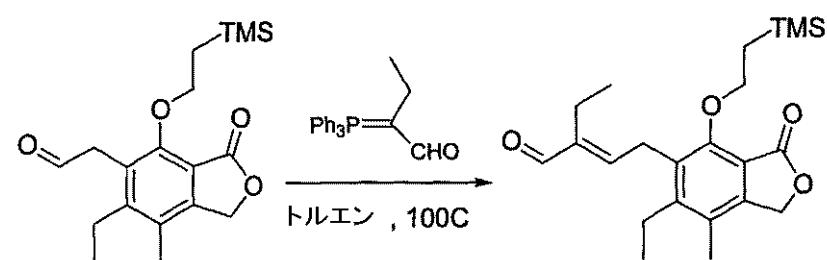
¹H NMR(300MHz, DMSO-d6): δ = 1.07(t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.84(s, 3H), 2.14(s, 3H); 2.64(q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.34(m, 4H), 5.06(m, 1H), 5.25(s, 2H) ppm; ³¹P NMR(121MHz, DMSO-d6): δ = 22.19 ppm; MS = 341 [M⁺+1].

(実施例2:本発明の代表的な化合物の調製)

本発明の代表的な化合物は、以下で図示するように、調製できる。

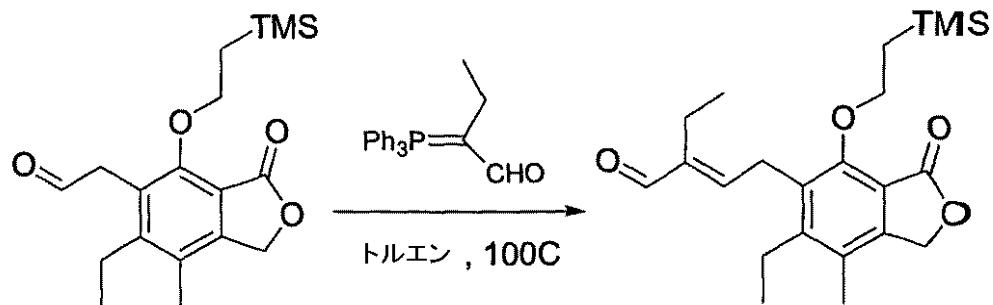
【0404】

【化152】



(個々の工程)
【0405】

【化153】



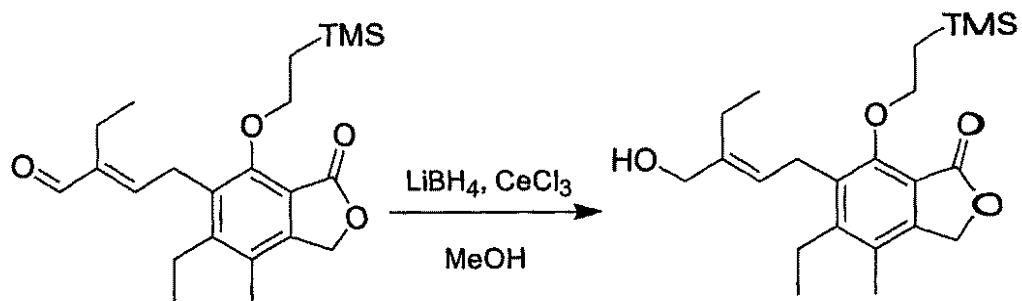
10

([2-エチル-4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-ブタ-2-エナー]ル)

[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-アセトアルデヒド(90mg、0.269mmol)および2-(トリフェニル-ホスホリデン)-ブチルアルデヒド(98.4mg、0.296mmol)を、トルエン(3mL)中にて、100で、加熱した。15時間後、第二部分の2-(トリフェニル-ホスファニリデン)-ブチルアルデヒド(98.4mg、0.296mmol)を加え、その反応混合物を、さらに33時間加熱した。濃縮した後、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、淡黄色オイルとして、50.3mg(48%)の所望生成物を得た。

【0406】

【化154】



30

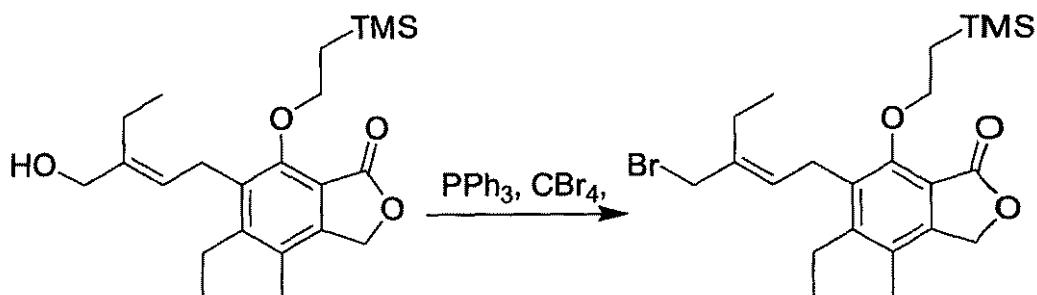
(5-エチル-6-(3-ヒドロキシメチル-ペンタ-2-エニル)-4-メチル-7-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-3H-イソベンゾフラン-1-オン)

2-エチル-4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-ブタ-2-エナー(50.3mg、0.129mmol)をMeOH(3mL)に溶解した。CeCl₃(31.9mg、0.129mmol)のMeOH/水(9/1、0.66mL)溶液を加え、この溶液を0まで冷却した。ホウ水素化リチウムのTHF溶液(2M、0.065mL)を滴下した。10分後、その反応を1N HCl(0.5mL)でクエンチした。真空中でメタノールを除去し、その粗製物質をDCMと水との間で分配した。その水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、粗製オイルが生じ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、35.4mg(70%)の所望生成物を得た。

【0407】

【化155】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 9H), 1.10 – 1.19 (m, 6H), 1.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.27 (m, 1H) ppm.

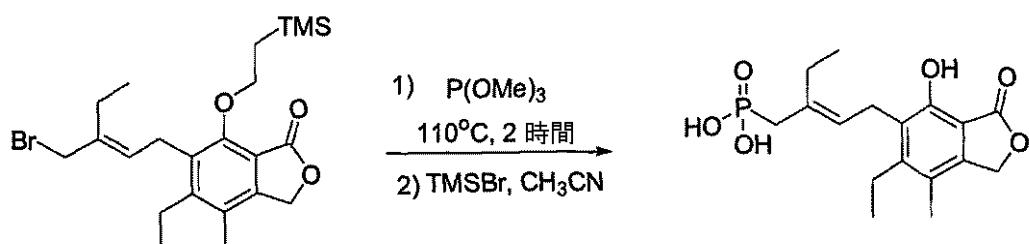


(6 - (3 - ブロモメチル - ペンタ - 2 - エニル) - 5 - エチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3H - イソベンゾフラン - 1 - オン)

5 - エチル - 6 - (3 - ヒドロキシメチル - ペンタ - 2 - エニル) - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3H - イソベンゾフラン - 1 - オン (35.4 mg、0.090 mmol) を DCM (3.0 mL) に溶解した。重合体が結合したトリフェニルホスフィン (3 mmol/g、90.7 mg) を加え、その混合物を、室温で、機械的に攪拌した。四臭化炭素 (90.2 mg、0.272 mmol) を加え、その溶液を室温で攪拌した。2時間後、その反応物を濾過し、そして真空中で溶媒を除去した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、32.0 mg (78%) の所望生成物を得た。この物質を、さらに性質決定することなく、次の工程で使用した。

【0408】

【化156】



([2 - エチル - 4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - プタ - 2 - エニル] - ホスホン酸)

6 - (3 - ブロモメチル - ペンタ - 2 - エニル) - 5 - エチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3H - イソベンゾフラン - 1 - オン (32 mg、0.070 mmol) の亜リン酸トリメチル (0.8 mL) 溶液を、110°で、加熱した。2時間後、その反応は完結した。この反応物を室温まで冷却し、そして真空中で過剰の亜リン酸トリメチルを除去した。その粗製物質を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0409】

このArbuszov反応の粗生成物をMeCN (0.8 mL) に溶解した。臭化トリメチルシリル (108.0 mg、0.706 mmol) を加え、その反応物を室温で攪拌した。2時間後、第二バッヂの臭化トリメチルシリル (108.0 mg、0.706 mmol) を加えた。3時間後、その反応を MeOH (2 mL) でクエンチした。真空中で溶媒

を除去し、その粗製物質を R P - H P L C (溶離液 : 水 / M e C N) で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、15.7 m g (63 %) の遊離のホスホン酸を得た。

【 0 4 1 0 】

【 化 1 5 7 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.98 - 1.09 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.38 (m, 4H), 5.03 (m, 1H), 5.25 (s, 2H) ppm; ³¹P NMR (121 MHz, DMSO-d6): δ = 22.26 ppm; MS = 355 [M⁺+1].

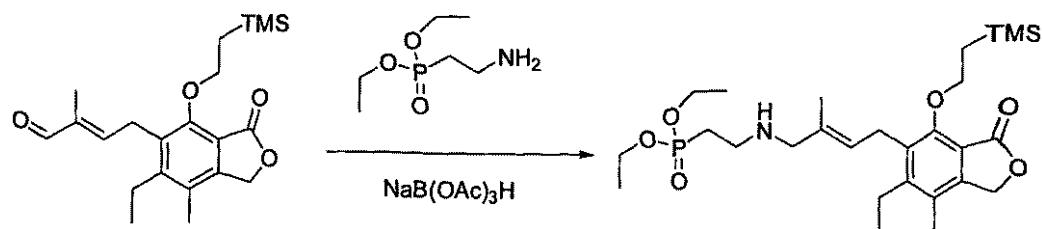
10

(実施例 3 : 本発明の代表的な化合物の調製)

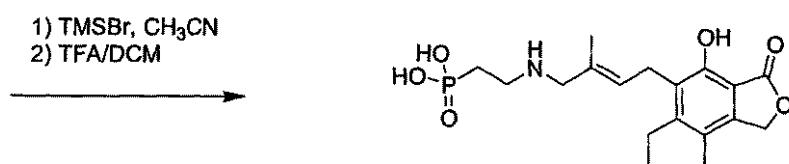
本発明の代表的な化合物は、以下で図示するように、調製できる。

【 0 4 1 1 】

【 化 1 5 8 】

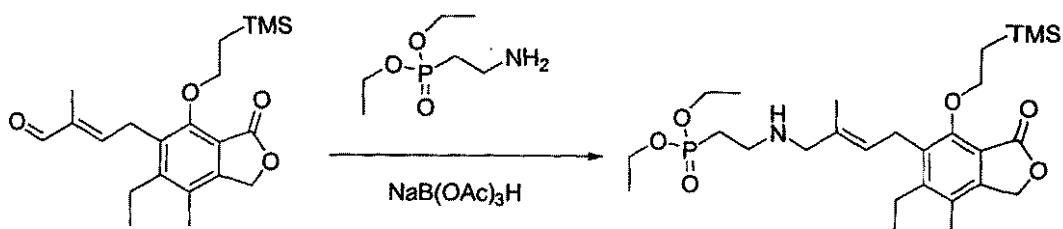


20



30

(個々の工程)



40

((2 - { 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ } - エチル) - ホスホン酸ジエチルエステル)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナール (19.7 m g 、 0.052 m m o l) およびアミノエチルホスホン酸ジエチルエステルシュウ酸塩 (15.6 m g 、 0.057 m m o l) を D M F (0.5 m L) に溶解した。酢酸 (15.7 m g 、 0.263 m m o l) を加え、続いて、トリアセトキシホウ水

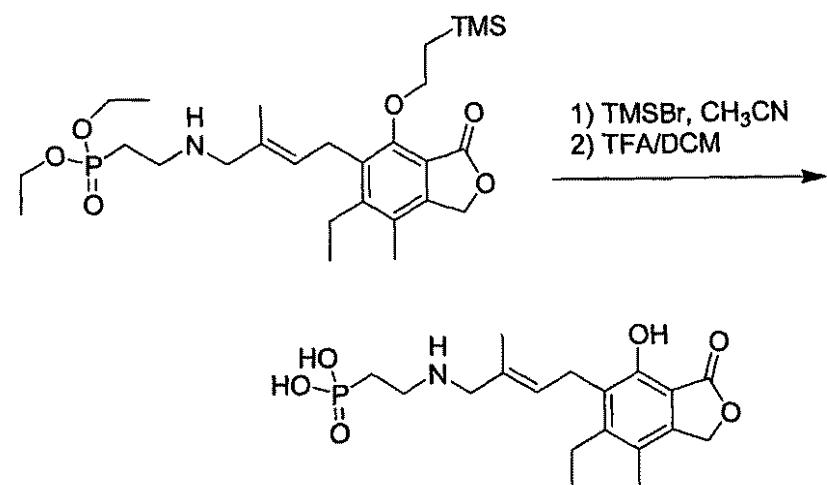
50

素化ナトリウム（22.3mg、0.105mmol）を加えた。4時間後、その粗反応混合物をR P - H P L C（溶離液：水 / M e C N）で精製して、凍結乾燥後、27.7mg（97%）の所望生成物を得た。

【0412】

【化159】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.13 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.51 (m, 1H) ppm; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 27.39 ppm; MS = 540 [M⁺+1].



(2-[4-[(6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシリル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ]-エチル)-ホスホン酸ジエチルエステル（27.7mg、0.051mmol）をD M F（0.5mL）およびD C M（0.5mL）に溶解した。臭化トリメチルシリル（78.3mg、0.512mmol）を加え、その反応物を室温で攪拌した。20時間後、この反応をM e O H（0.3mL）でクエンチした。真空中で溶媒を蒸発させ、その粗製物質をR P - H P L C（溶離液：水 / M e C N）で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、14.2mg（57%）の遊離ホスホン酸 [MS : 484 M⁺ + 1]を得た。

【0413】

この物質をD C M（0.5mL）に溶解した。T F A（0.05mL）を加え、そして室温での攪拌を継続した。20分後、真空中で溶媒を除去し、その粗製物質をR P - H P L C（溶離液：水 / M e C N * 0.1% T F A）で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、T F A 塩として、7.6mg（52%）の生成物を得た。

【0414】

10

20

30

40

【化160】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.63 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.45 (m, 1H) ppm; ³¹P NMR (121 MHz, DMSO-d6): δ = 20.02 ppm; MS = 384 [M⁺+1].

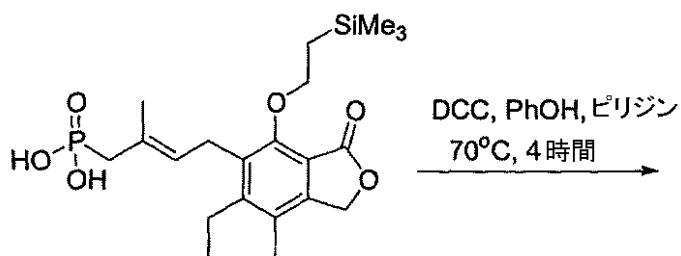
(実施例4：本発明の代表的な化合物の調製)

本発明の代表的な化合物は、以下で図示するように、調製できる。

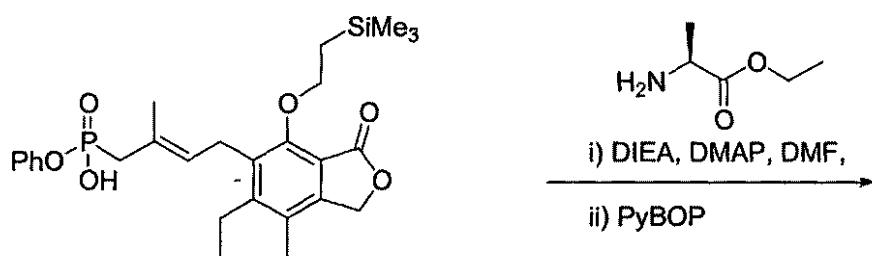
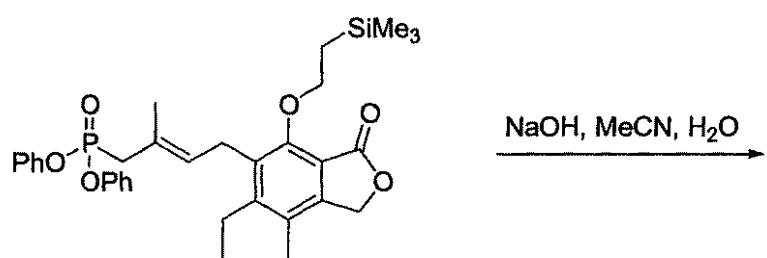
10

【0415】

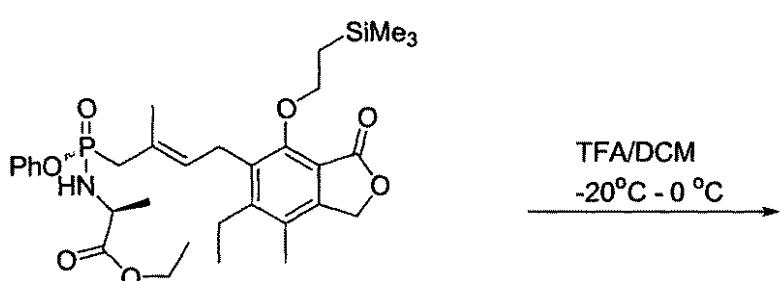
【化161】



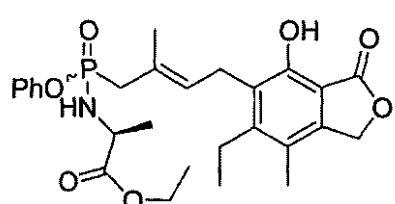
10



20



30

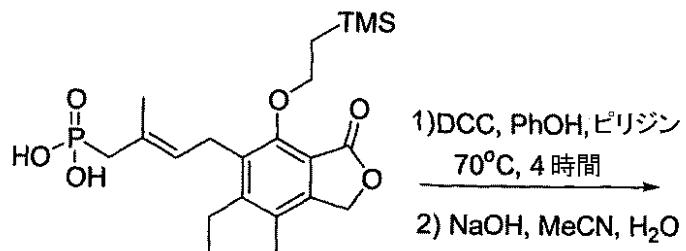


40

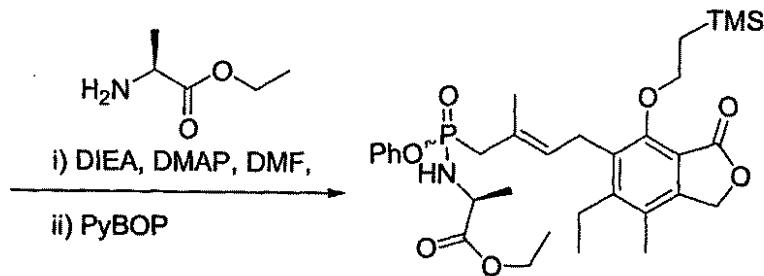
(個々の工程)

【0416】

【化162】



10



(2 - ({ 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - プタ - 2 - エニル } - フエノキシ - ホスフィノイルアミノ) - プロピオン酸エチルエステル) - 4 - [6 ' - エチル - 7 ' - メチル - 3 ' - オキソ - 4 ' - (2 " - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 ' , 3 ' - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 ' - イル] - 2 - メチル - プタ - 2 - エン - ホスホン酸 (44.8 mg, 0.101 mmol)、ジシクロヘキシリカルボジイミド (52.6 mg, 0.254 mmol) およびフェノール (95.8 mg, 1.018 mmol) をピリジン (0.3 mL) に溶解し、そして 70 で、4 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして真空中でピリジンを除去した。その粗製物質を DCM と HCl (0.1 N)との間で分配した。その水層を DCM で抽出し、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして真空中で溶媒を蒸発させると、粗製物質が生じ、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

20

30

【0417】

この粗製物質を MeCN (0.8 mL) および水 (0.3 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム水溶液 (2 N, 0.8 mL) を少しづつ (0.2 mL) 加えた。全ての出発物質が消費された後、真空中で有機溶媒を除去し、その粗製物質をクロロホルムと HCl 水溶液 (1 N)との間で分配した。その水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、そして溶媒を蒸発させると、モノフェニルエステルおよびその対称無水物の混合物として、その粗生成物が生じた。

40

【0418】

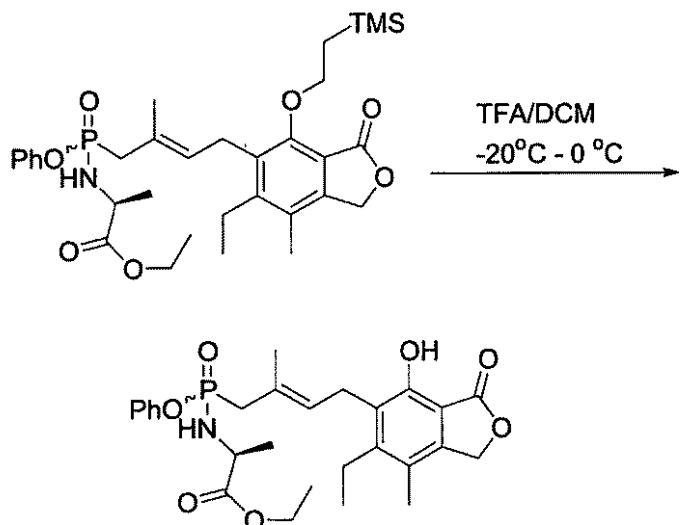
先の工程の粗製物質およびエチル (L) - アラリン塩酸塩 (78.1 mg, 0.509 mmol) を DMF (0.4 mL) に溶解した。DMAP (1.2 mg, 触媒) を加え、続いて、ジイソプロピルエチルアミン (131.3 mg, 1.018 mmol) を加えた。室温での攪拌を継続した。20分後、この無水物の完全な変換が認められた。2時間後、PyBOP (101 mg, 0.202 mmol) が加えられ、そして室温での攪拌を継続した。この反応物を濾過し、その粗反応溶液を RP-HPLC (溶離液 : 水 / MeCN) で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、白色粉末として、生成物 (15.7 mg, 3 工程で 25%) を得た。

【0419】

【化163】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 9H), 1.13 – 1.28 (m, 8H), 2.03 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.62 – 2.74 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.03 (m, 3H), 4.30 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 7.11 – 7.17 (m, 3H), 7.25 – 7.30 (m, 2H) ppm; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 27.04, 27.73 ppm; MS = 615 [M⁺+1].

10



20

(2-[{[4-[(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ}-プロピオン酸エチルエステル])

2-({4-[(6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エニル}-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル (7.5 mg、0.012 mmol) を、-20°で、TFA/DCM (10%、0.3 mL) に溶解した。その反応混合物を0°まで温め、この温度で、45分間攪拌した。ピリジン (0.09 mL) を加え、そして真空中で溶媒を除去した。その粗製物質をR P-HPLC (溶離液：水/MeCN) で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥すると、白色粉末 (5.5 mg、87%) が生じた。

30

【0420】

【化164】

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 – 1.29 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.65 – 2.74 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.03 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.36 (m, 1H), 7.11 – 7.16 (m, 3H), 7.24 – 7.30 (m, 2H), 7.72 (m, 1H) ppm; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 27.11, 27.57 ppm; MS = 515 [M⁺+1].

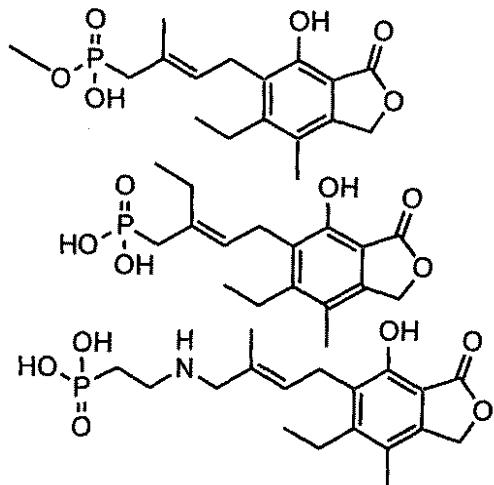
40

(実施例5：本発明の特定の実施態様)

本発明のいくつかの化合物を以下で提示する。

【0421】

【化165】



10

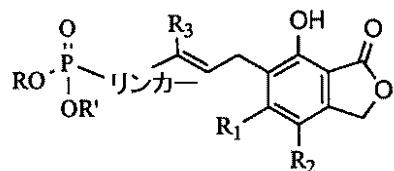
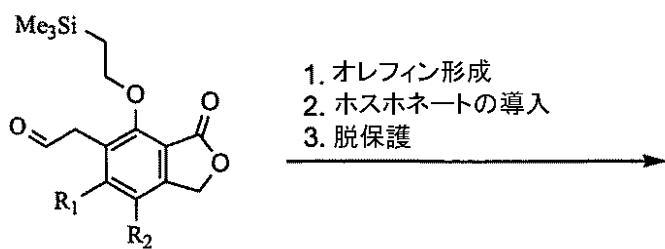
(実施例6：本発明の代表的な化合物の調製)

本発明のさらに他の代表的な化合物およびそれの中間体は、以下で提示した方法に従って、調製できる。

【0422】

【化166】

20



30

リンカー = 0 個 ~ 8 個の原子、好ましくは、1 個 ~ 6 個の原子を有する；

R¹ = エチルまたはビニルである；R² = メチルである；そしてR³ = H、メチルまたはエチルである；

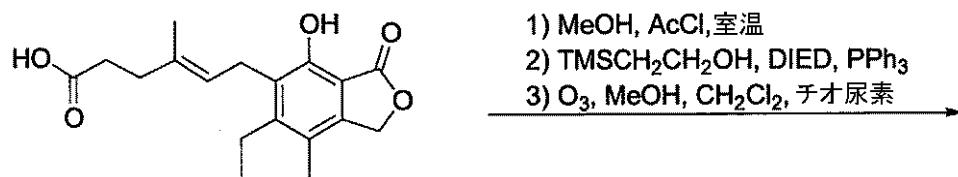
(エチルアルデヒド中間体の調製)

R¹ がエチルであるアルデヒド中間体は、下記のようにして、調製できる：

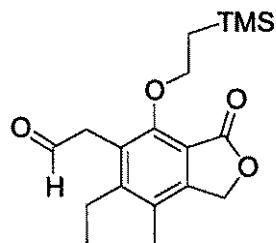
【0423】

40

【化167】



10



この出発物質（これは、J. Med. Chem., 1996, 39, 4181 - 4196に従って、合成した）は、上で図示したようにして、このフェノールの保護に続いてアルケン二重結合の開裂により、所望のアルデヒドに変換される。

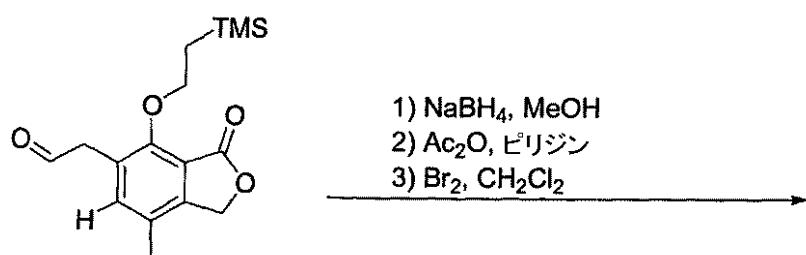
【0424】

(ビニルアルデヒド中間体の調製)

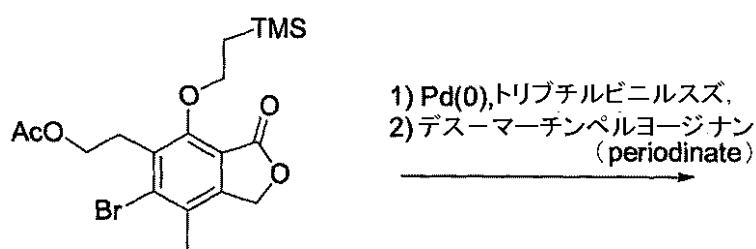
20

【0425】

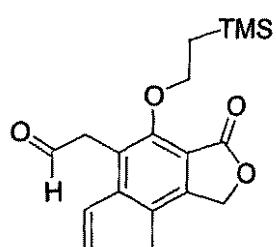
【化168】



30



40



このアルデヒドは、有機溶媒（例えば、メタノール）に溶解され、そしてホウ水素化ナトリウムが加えられる。その反応の終わりに、HCl水溶液が加えられ、そして真空中で溶媒が除去される。さらなる精製は、クロマトグラフィーにより達成される。

【0426】

50

得られたアルコールは、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン（D C M））に溶解される。ピリジンおよび無水酢酸が加えられ、そして室温での攪拌が継続される。この反応の終わりに、D C Mが追加され、その溶液は、H C l 水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄され、そして硫酸ナトリウムで乾燥される。濾過し真空中で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られる。さらなる精製は、クロマトグラフィーにより達成される。

【0427】

このアセテートは、J . M e d . C h e m . , 1 9 9 6 , 3 9 , 4 1 8 1 - 4 1 9 6 に従って、D C Mに溶解され、そして臭素が加えられる。この反応の終わりに、D C Mが追加され、その溶液は、チオ硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄される。その有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥される。濾過し溶媒を蒸発させると、粗製物質が得られる。
10 さらなる精製は、クロマトグラフィーにより達成される。

【0428】

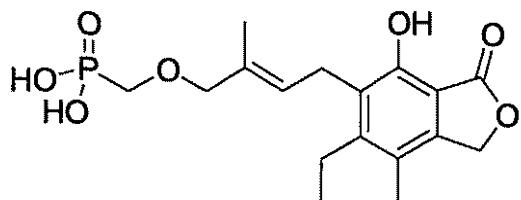
先の工程の生成物、塩化リチウム、トリフェニルアルシン、トリブチルビニルスズおよびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）-クロロホルム付加物は、J . M e d . C h e m . , 1 9 9 6 , 3 9 , 4 1 8 1 - 4 1 9 6 の手順に従って、有機溶媒（例えば、N - メチルピロリジノン）中にて、約 55 の高温で加熱される。この反応の終わりに、その混合物は、室温まで冷却され、そして氷、フッ化カリウム、水および酢酸エチルの混合物に注がれる。攪拌は、1時間継続される。その懸濁液は、セライトで濾過され、そして酢酸エチルで抽出される。合わせた有機抽出物は、硫酸ナトリウムで乾燥される。真空中で溶媒が除去され、その粗製物質は、クロマトグラフィーでさらに精製され、
20 このビニルアルデヒドが得られる。

【0429】

（実施例 7：本発明の代表的な化合物である [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルオキシメチル] - ホスホン酸の調製）

【0430】

【化169】



30

表題化合物は、本明細書中で記述した手順と類似の手順を使用して、5 - エチル - 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 2 - エニル) - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン（これは、実施例 1 で調製した）およびプロモメチルホスホン酸ジイソプロピルから調製した。M S (ネガティブモード) : 3 6 9 . 3 [M⁺ - 1] 。

【0431】

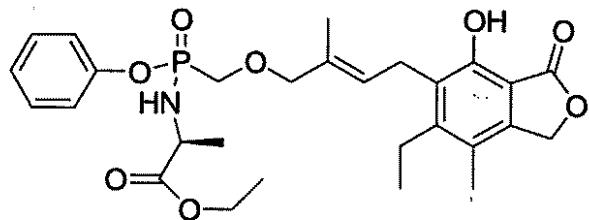
（実施例 8：本発明の代表的な化合物の調製）

本発明の特定の化合物は、以下のようにして、調製できる。

【0432】

40

【化170】



[4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルオキシメチル] - ホスホン酸（これは、実施例7で記述されているようにして、調製した）およびフェノールの溶液に、還元温度で、ジシクロヘキシリカルボジイミドおよびD M A P のD M F 溶液をゆっくりと加えた。その混合物を室温まで温め、次いで、約140 ℃まで加熱した。その残渣をクロマトグラフィーで精製して、対応するモノフェニルエステルを得た。

【0433】

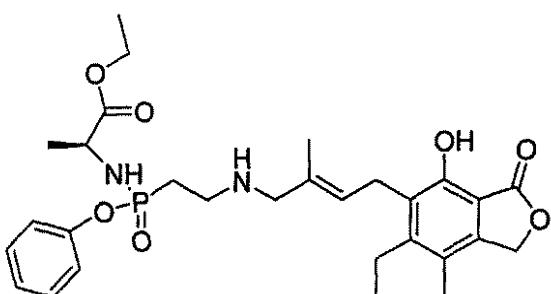
このモノフェニルエステルおよび乳酸エチルのピリジン溶液に、P y B O P を加えた。得られた物質をクロマトグラフィーで精製して、2 - { [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルオキシメチル] - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ} プロピオニ酸エチルエステルを得た；M S (ポジティブモード) : 546 . 3 [M⁺ + 1] & 568 . 3 [M⁺ + Na]。

【0434】

(実施例9：本発明の代表的な化合物である2 - {2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル} - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ) - プロピオニ酸エチルエステルの調製)

【0435】

【化171】



表題化合物は、2 - [(2 - アミノエチル) - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオニ酸エチルエステルでの還元アミノ化に続いて脱保護により、4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナール（実施例1を参考のこと）により、調製した；M S (ポジティブモード) : 559 . 4 [M⁺ + 1] & 581 . 3 [M⁺ + Na]。

【0436】

(実施例10：本発明の代表的な化合物である2 - ((1 - エトキシカルボニル - エチルアミノ) - {2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル} - ホスフィノイルアミノ) - プロピオニ酸エチルエステルの調製)

【0437】

10

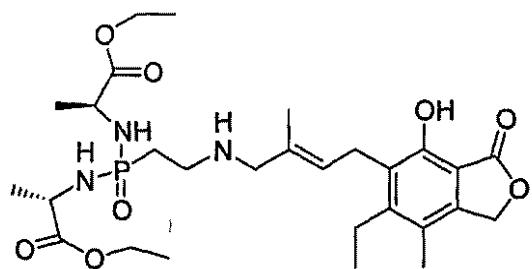
20

30

40

50

【化172】



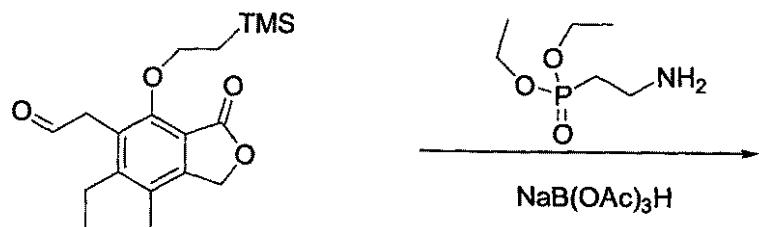
表題化合物は、2-[[(2-アミノエチル)-(1-エトキシカルボニル-エチルアミノ)-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸エチルエステルでの還元アミノ化に続いて脱保護により、4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エナール(実施例1を参照のこと)から調製した; MS(ポジティブモード): 582.4 [M⁺ + 1] & 604.3 [M⁺ + Na]。 10

【0438】

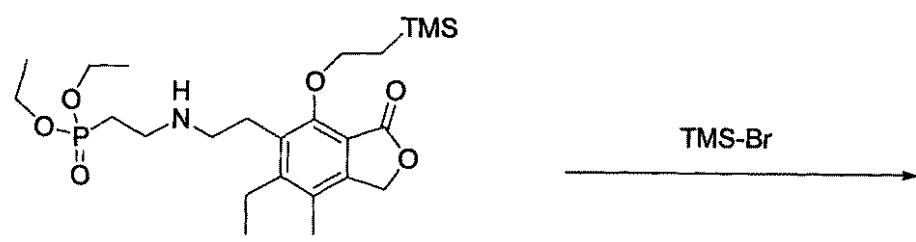
(実施例11:本発明の代表的な化合物の調製)

【0439】

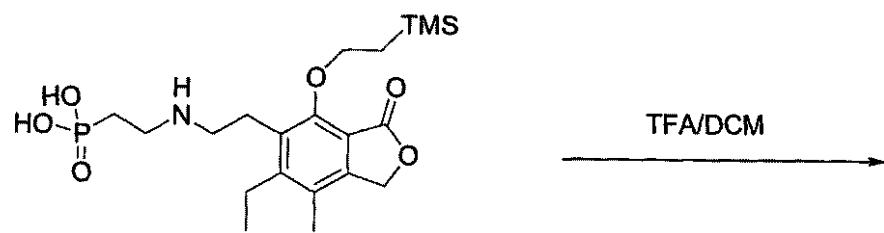
【化173】



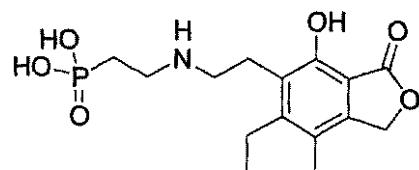
10



20



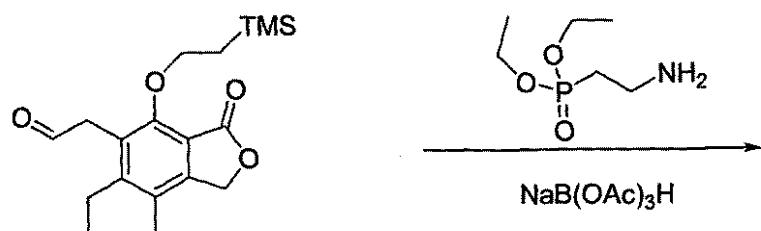
30



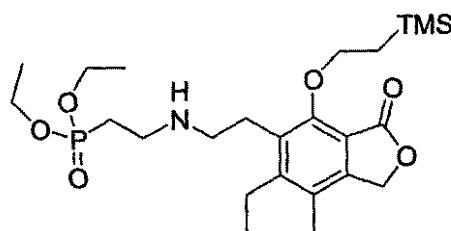
(個々の工程)

【0440】

【化174】



10



((2-{2-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル}-エチルアミノ)-エチル)-ホスホン酸ジエチルエステル)

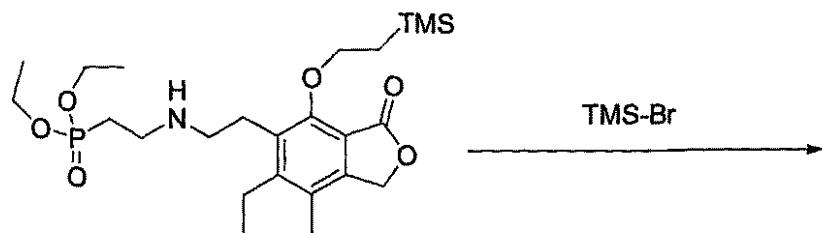
20

[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-アセトアルデヒド(31.4mg、0.094mmol)、2-アミノ-エチル-ホスホン酸ジエチルエステルシュウ酸塩(28.0mg、0.103mmol)および酢酸(28.2mg、0.470mmol)を、室温で、ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解した。10分後、固体トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(39.8mg、0.188mmol)を加え、そして室温で、攪拌を継続した。全ての出発物質が消費された後、その反応混合物をR P - H P L C(溶離液:水/アセトニトリル^{*}0.05%TFA)で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥した。この生成物は、油状物として得た。M S(ポジティブモード): 500.3 [M⁺ + 1]。

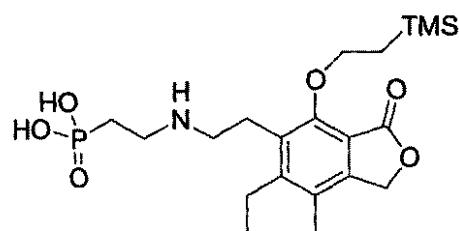
30

【0441】

【化175】



40



((2-{2-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル}-エチルアミノ)-エチル)-ホスホン酸ジエチルエステル)

50

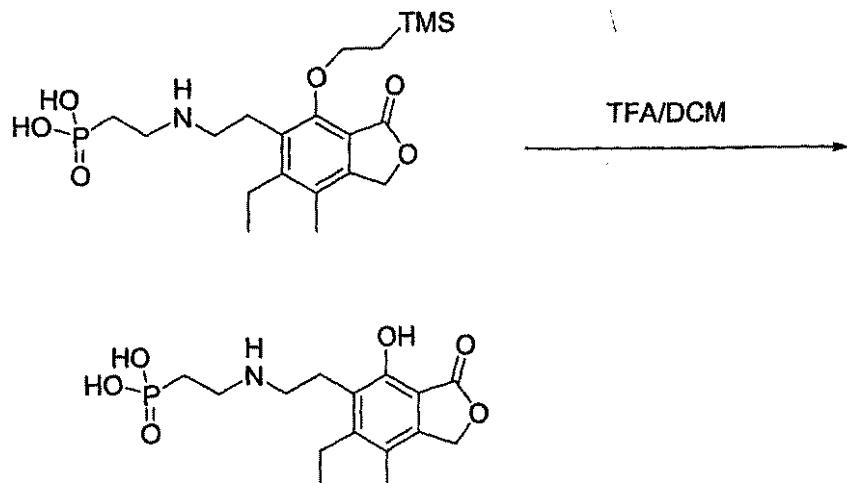
エチル) - ホスホン酸)

(2 - {2 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - エチルアミノ} - エチル) - ホスホン酸ジエチルエステル(これは、先の工程にて、出発物質0 . 0 9 4 m m o l からそのまま得た)を、室温で、ジメチルホルムアミド(0 . 7 m L)およびジクロロメタン(0 . 7 m L)に溶解した。臭化トリメチルシリル(143 . 9 m g , 0 . 9 4 0 m m o l)を加えた。室温で、搅拌を継続した。5時間後、全ての出発物質が消費された。真空中で溶媒を除去し、その粗反応混合物をR P - H P L C(溶離液：水 / アセトニトリル* 0 . 0 5 % T F A)で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、所望物質(19 . 2 m g , 0 . 0 4 3 3 m m o l 、2段階にわたって46%)を得た。

【0442】

【化176】

¹H NMR(DMSO-d6, 300MHz) δ = 0.01 (s, 9H), 1.09 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 1.19 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 5.27 (s, 2H) ppm.



({2 - [2 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - エチルアミノ} - エチル) - ホスホン酸)

(2 - {2 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - エチルアミノ} - エチル) - ホスホン酸(12 . 9 m g , 0 . 0 2 3 1 m m o l)をジクロロメタン(0 . 1 m L)に溶解した。その溶液を0まで冷却した。トリフルオロ酢酸(0 . 0 5 m L)の冷(0)ジクロロメタン(0 . 3 5 m L)溶液を加え、そして0で、搅拌を継続した。2時間後、全ての出発物質が消費された。ピリジン(0 . 0 5 m L)を加え、そして全ての揮発性物質を真空中で除去した。その粗製物質をR P - H P L C(溶離液：水 / アセトニトリル* 0 . 0 5 % T F A)で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、生成物(7 . 9 m g , 0 . 0 1 7 2 m m o l , 74%)を得た。

【0443】

【化177】

¹H NMR(DMSO-d6, 300MHz) δ = 1.08 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 5.27 (s, 2H) ppm.

³¹P NMR(DMSO-d6, 121MHz) δ = 19.73 ppm.

(実施例12：本発明の代表的な化合物の調製)

10

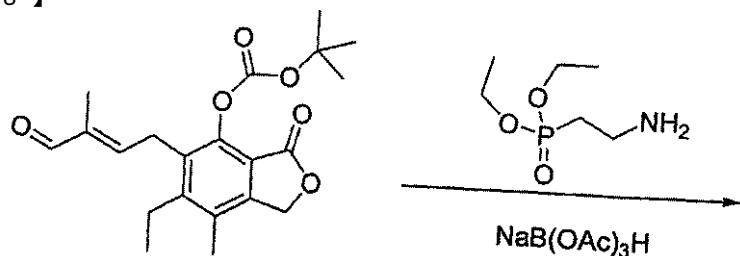
20

30

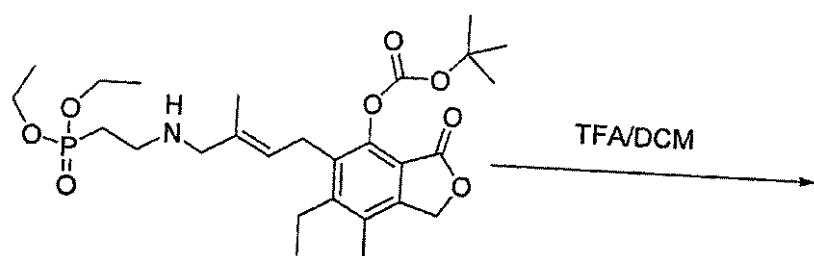
40

50

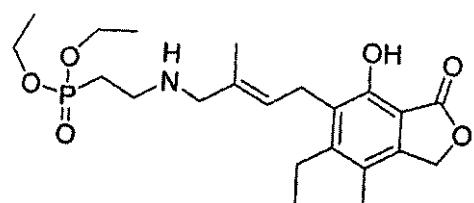
【0444】
【化178】



10

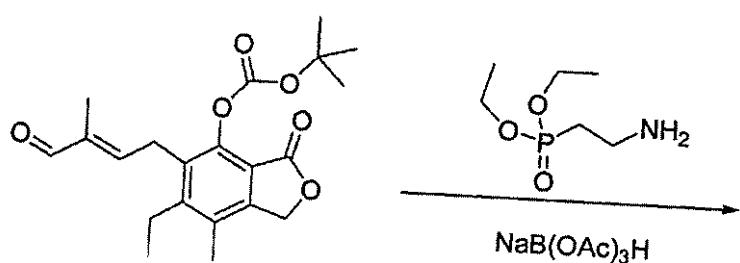


20

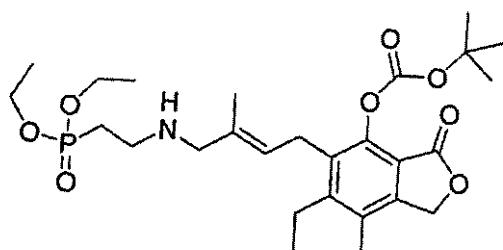


(個々の工程)

30



40



({ 2 - [4 - (4 - 第三級ブトキシカルボニルオキシ - 6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 -

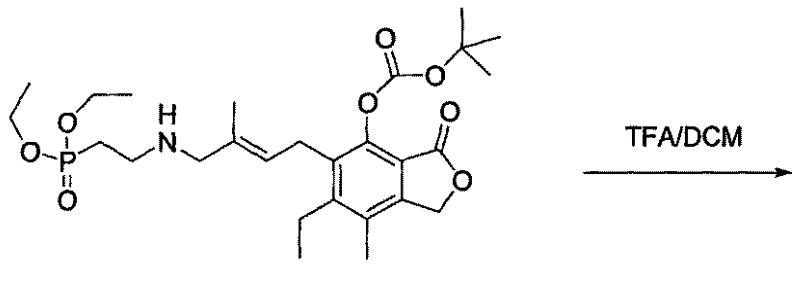
50

エニルアミノ] - エチル} - ホスホン酸ジエチルエステル)

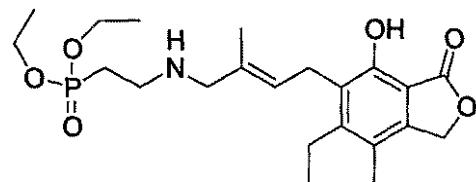
炭酸第三級ブチルエステル 6 - エチル - 7 - メチル - 5 - (3 - メチル - 4 - オキソ - ブタ - 2 - エニル) - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 4 - イルエステル (50 . 0 mg 、 0 . 1336 mmol) 、 2 - アミノ - エチル - ホスホン酸ジエチルエステルシュウ酸塩 (39 . 8 mg 、 0 . 1469 mmol) および酢酸 (16 . 0 mg 、 0 . 2672 mmol) を、室温で、ジメチルホルムアミド (0 . 5 mL) に溶解した。10分後、固体トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (56 . 6 mg 、 0 . 2672 mmol) を加え、そして室温で、攪拌を継続した。全ての出発物質が消費された後、真空中で全ての揮発性物質を除去した。油状物として生成物を得、これを、次の工程で、そのまま使用した。MS (ポジティブモード) : 539 . 7 [M⁺ + 1] .

【0445】

【化179】



10



20

({ 2 - [4 - (4 - 第三級ブトキカルボニルオキシ - 6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル} - ホスホン酸ジエチルエステル)

30

{ 2 - [4 - (4 - 第三級ブトキカルボニルオキシ - 6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル} - ホスホン酸ジエチルエステル (これは、先の工程から得た、 < 0 . 133 mmol) をジクロロメタン (0 . 2 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (0 . 2 mL) を加え、そして室温で、攪拌を継続した。2時間後、全ての出発物質が消費された。真空中でジクロロメタンを除去した。その粗反応生成物をジメチルホルムアミドに溶解し、そして RP - HPLC (溶離液 : 水 / アセトニトリル * 0 . 05 % TFA) で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、そのトリフルオロ酢酸塩として、生成物を得た (31 . 7 mg 、 0 . 0572 mmol 、 2段階にわたって 43 %) 。

40

【0446】

【化180】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ = 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.06 – 2.17 (m, 5H), 2.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 5.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H) ppm.

³¹P NMR (DMSO-d₆, 121MHz) δ = 25.75 ppm.

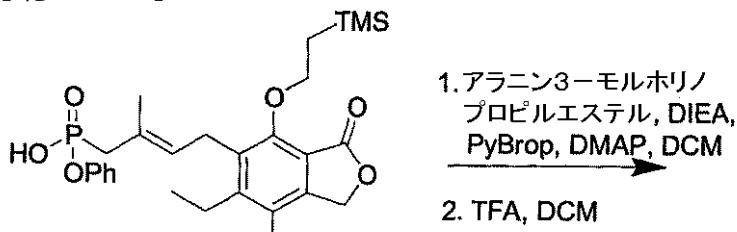
MS (ポジティブモード): 439.7 [M⁺ + 1].

10

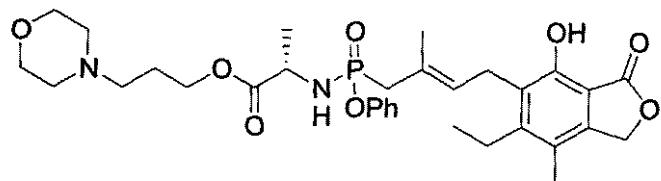
(実施例13:本発明の代表的な化合物の調製)

【0447】

【化181】



20



(2-(S)-{[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ}-プロピオン酸3-(モルホリン-4-イル)プロピルエステル)

30

この生成物は、アラニン3-モルホリノプロピルエステルを使用したこと以外は、実施例4について記述した方法と類似の方法を使用して、調製した。

【0448】

【化181A】

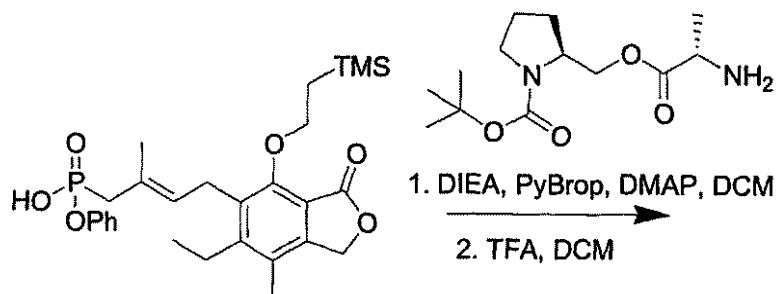
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11–1.25 (m, 6H), 1.79 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.37 (m, 6H), 2.68 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 4.07 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 5.32 (q+q, 1H), 7.09–7.16 (m, 3H), 7.24–7.27 (m, 2H) ppm;
³¹P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 27.11, 27.65; MS (m/z) 615 [M+H]⁺.

40

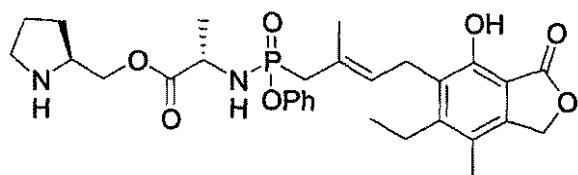
(実施例14:本発明の代表的な化合物の調製)

【0449】

【化182】



10



(2-(S)-(14-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-プロピオン酸(S)-ピロリジン-2-イルメチルエステル) 20

この生成物は、2-(2-アミノ-プロピオニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステルを使用したこと以外は、実施例4について記述した方法と類似の方法を使用して、調製した。

【0450】

【化183】

¹H NMR

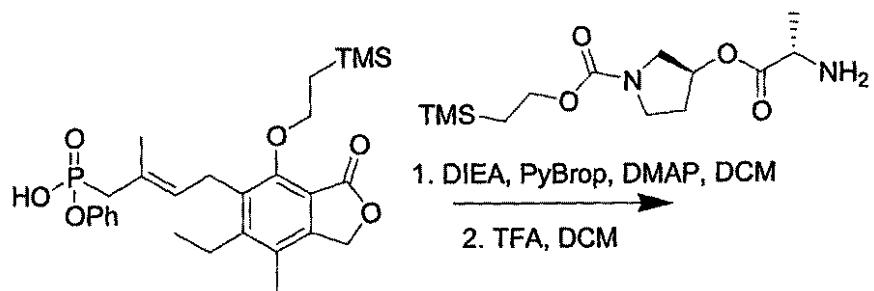
(300 MHz, CD₃OD) δ 1.10-1.22 (m, 6H), 1.73 (m, 2H), 2.03 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 2.77 (m, 4H), 3.29 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.05-4.51 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.40(q, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 30.12, 30.54; MS (m/z) 571 [M+H]⁺.

(実施例15：本発明の代表的な化合物の調製)

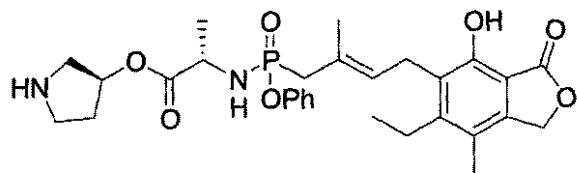
【0451】

30

【化184】



10



(2-(S)-{[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ}-プロピオン酸(S)-ピロリジン-3-イルエステル)

20

この生成物は、3-(2-アミノ-プロピオニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステルを使用したこと以外は、実施例4について記述した方法と類似の方法を使用して、調製した。

【0452】

【化185】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ

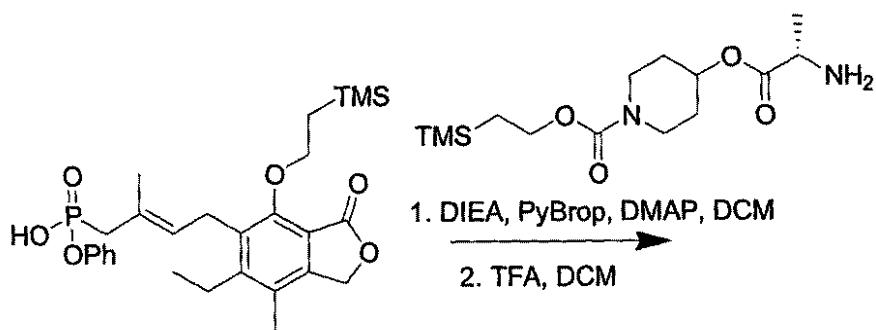
1.15 (m, 6H), 2.03 (s+s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.76 (m, 4H),
3.32-3.58 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.28 (s, 2H),
5.36(m, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz,
CD₃OD) δ 29.27, 29.82; MS (m/z) 557 [M+H]⁺.

30

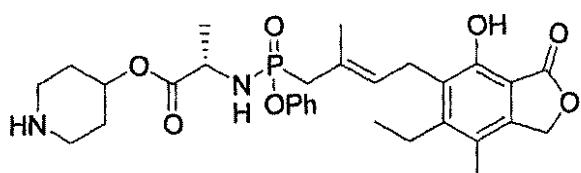
(実施例16：本発明の代表的な化合物の調製)

【0453】

【化186】



10



(2-(S)-{(4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ}-プロピオニ酸ピペリジン-4-イルエステル)

この生成物は、4-(2-アミノ-プロピオニルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステルを使用したこと以外は、実施例4について記述した方法と類似の方法を使用して、調製した。

【0454】

【化187】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ

1.15 (m, 6H), 1.82 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.78 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.36 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 2H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CD_3OD) δ 29.61, 30.12; MS (m/z) 571 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

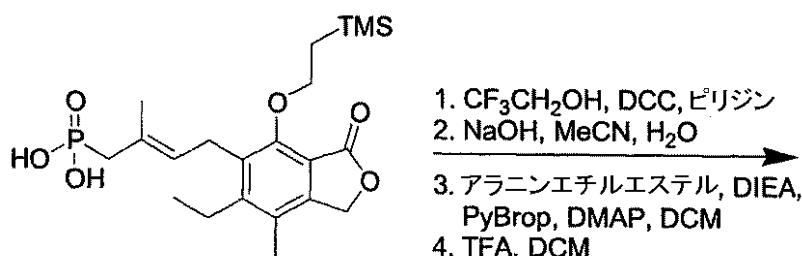
20

30

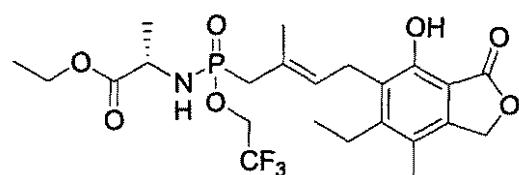
(実施例17：本発明の代表的な化合物の調製)

【0455】

【化188】



40



(2-(S)-{(4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1-

50

, 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル] - ジフルオロエトキシ - ホスフィノイルアミノ} - プロピオン酸エチルエステル)

この生成物は、{ 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル } - ホスホン酸およびトリフルオロエタノールおよび本明細書中で記述した方法と類似の方法を使用して、調製した。

【 0 4 5 6 】

【 化 1 8 9 】

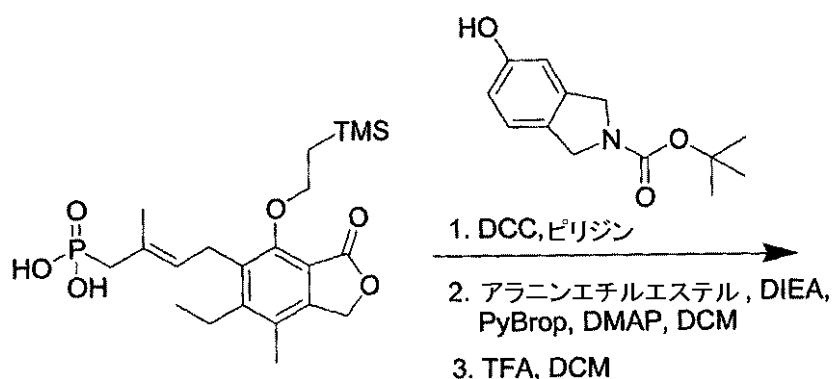
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (m, 3H), 1.24-1.36 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.55-2.76 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.92-4.45 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.29 (m+m, 1H), 7.70 (s+s, 1H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 31.55, 32.32; MS (m/z) 522 [M+H]⁺.

10

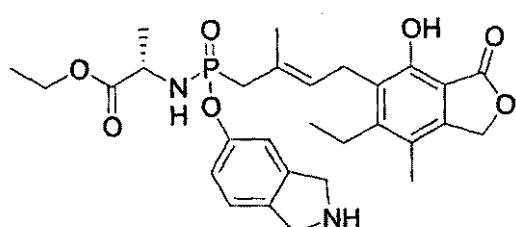
(実施例 1 8 : 本発明の代表的な化合物の調製)

【 0 4 5 7 】

【化190】

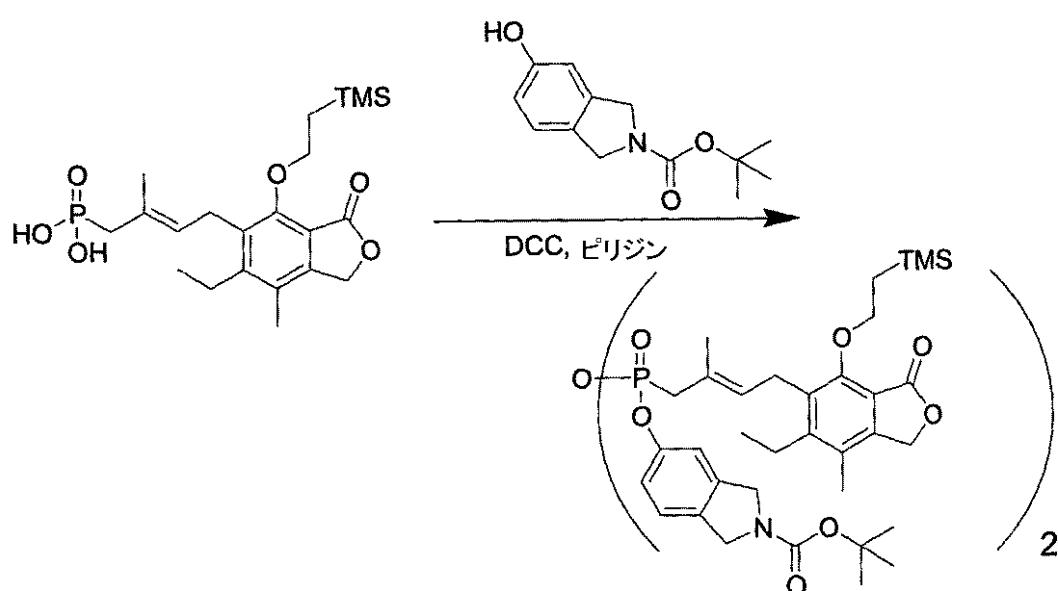


10



20

(個々の工程)



30

40

({ 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル } - ホスホン酸 N - (t - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 5 - イルエステル無水物)

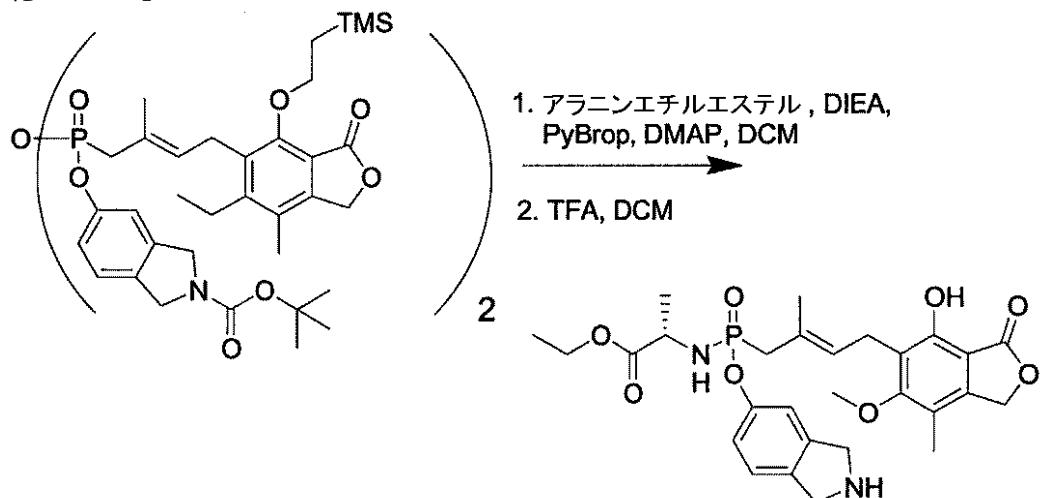
{ 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル } - ホスホン酸、 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - カルボン酸第三級ブチルエステルおよび D C C のピリジン溶液を、 70 度で、 4 時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、そしてアセトニトリル (2 m L) に再溶解した。その溶液を 2 N NaOH で処理し、室温で、 18 時間攪拌し、濃 HCl で中和し、そして C H₂Cl₁

50

² で抽出した。有機層を濃縮し、そして R P H P L C で精製して、所望生成物を得た； M S (m / z) 1 3 2 3 [M + N a] ⁺。

【 0 4 5 8 】

【 化 1 9 1 】



(2 - (S) - { [4 - (4 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル] - (イソインドリン - 5 - オキシ) - ホスフィノイルアミノ } - プロピオン酸エチルエステル)

この生成物は、 { 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル } - ホスホン酸 N - (t - プトキシカルボニル) イソインドリン - 5 - イルエステル無水物を使用したこと以外は、実施例 4 について記述した方法と類似の方法を使用して、調製した。

【 0 4 5 9 】

【 化 1 9 2 】

¹H NMR

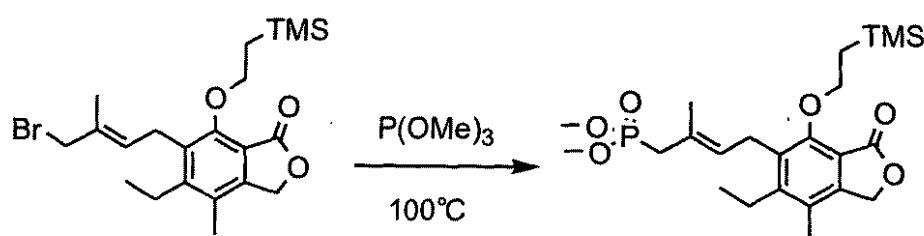
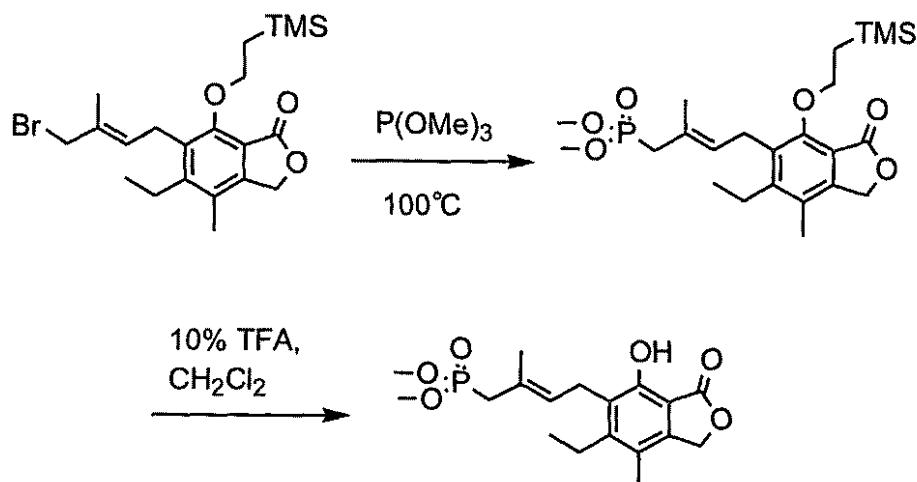
30

(300 MHz, CD₃OD) δ 1.18 (m, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.79 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.59 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 5.38(m, 1H), 7.13-7.32 (m, 3H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 30.22, 30.9; MS (m/z) 557 [M+H]⁺.

(実施例 1 9 : 本発明の代表的な化合物の調製)

【 0 4 6 0 】

【化193】



({ 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル } - ホスホン酸ジメチルエステル)

6 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - ブタ - 2 - エニル) - 5 - エチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン (103 mg, 0.234 mmol) のトリメチルホスフィン (829 μL, 7.03 mmol) 溶液を、100 で、3 時間加熱し、そのとき、この反応は、TLC により、完結したと判断した。減圧下にて液体を除去することにより、この反応物をワークアップし、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（これは、EtOAc - ヘキサン (0 ~ 100 %) を使用する）で精製して、94 mg (85 %) の所望生成物を得た；

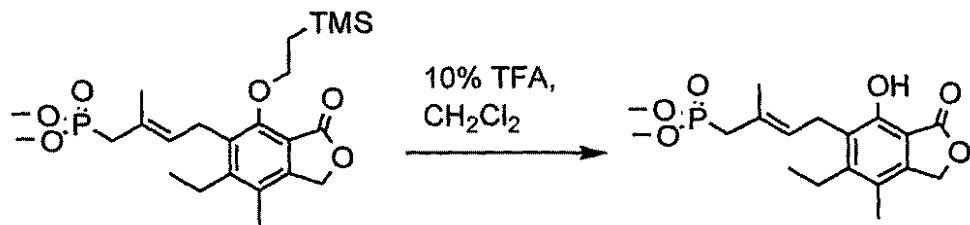
【0461】

【化194】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.95 (d, J = 2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.52 (d, J = 22 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 11 Hz, 6H), 4.22-4.29 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.20 (q, J = 7 Hz, 1H); ³¹P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 30.1; MS (m/z) 368 [(M-TMSE)+H]⁺.

【0462】

【化195】



([4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル] - ホスホン酸ジメチルエステル)

{ 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル } - ホスホン酸ジメチルエステル (9.4 mg, 0.200 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を、 TFA (0.2 mL) と共に、外界温度で、 40 分間攪拌し、そのとき、この反応は、 LCMS で示されるように、完結していた。真空中で溶媒を除去し、その残渣を DMF (1.5 mL) に溶解した。この試料を分取逆相 HPLC (アセトニトリル、 0.1% CF_3COOH と共に水) で精製して、白色固体として、 7.3 mg (99%) の所望生成物を得た ;

【0463】

【化196】

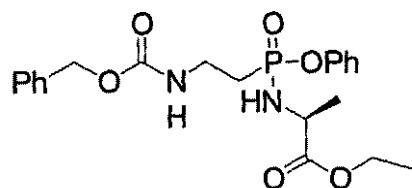
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.96 (d, $J=4$ Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.55 (d, $J=22$ Hz, 2H), 2.71 (q, $J=7$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J=11$ Hz, 6H), 5.22 (s, 2H), 5.26 (q, $J=7$ Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H);
 ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 30.4; MS (m/z) 369 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 20 : 本発明の代表的な化合物の調製)

(キラルカラムクロマトグラフィーによる 2 (S) - [(2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - エチル) - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸エチルエステルのジアステレオマー分離)

【0464】

【化197】



2 (S) - [(2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - エチル) - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸エチルエステルのジアステレオマーを、キラル HPLC (これは、市販の Chiralpak AS-H, 5 μm 、 20 \times 250 mm のセミ - 分取 HPLC カラム (これは、 Chiralpak AS, 20 μm 、 21 \times 50 mm ガードカラムを備えている) を使用する) により、分割した。これらのカラムは、 Chiral Technologies, Inc., Exton, Philadelphia, U.S.A. から購入した。

【0465】

このジアステレオマー混合物を移動相に溶解し、そしてクロマトグラフィーシステムに装填した。このカラムから溶出する第一ピークは、ジアステレオマー A と命名し、そして

10

20

30

40

50

第二ピークは、ジアステレオマーBと命名した。真空中で移動相の溶媒を除去して、白色固形物として、純粋なジアステレオマーの各々を得た。

【0466】

このクロマトグラフィー条件は、以下のとおりであった：

移動相：EtOH / n-ヘプタン (60 : 40, v/v)

流速：6.5 mL/分

実行時間：30分間

検出：254 nmでのUV

温度：外界温度

試料調製物：移動相溶媒中で 100 mg/mL

10

装填：1.5 mL (150 mg)

溶出プロファイル：ジアステレオマーAの保持時間 = 14.2分間

ジアステレオマーBの保持時間 = 16.7分間

【0467】

【化198】

ジアステレオマーA; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (m, 6H), 2.16 (dt, 3H), 3.41 (t, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.10 (m, 2H+1H), 5.12 (s, 2H), 5.65 (brs, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 29.82 ppm.

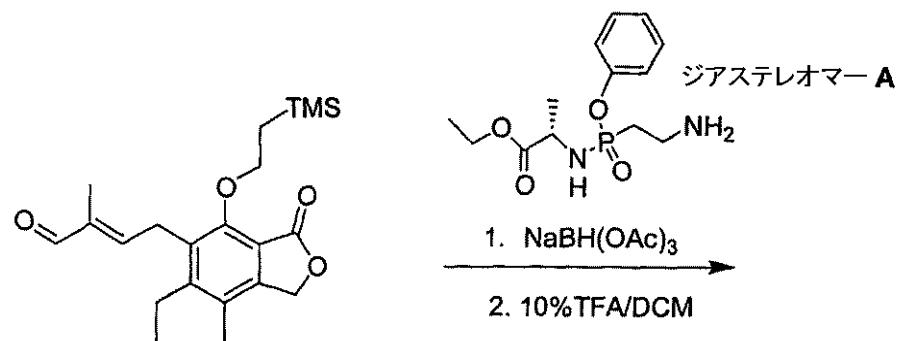
20

ジアステレオマーB; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, 3H), 1.31 (d, 3H), 2.14 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.00 (q, 1H), 4.13 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.55 (brs, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 29.42 ppm.

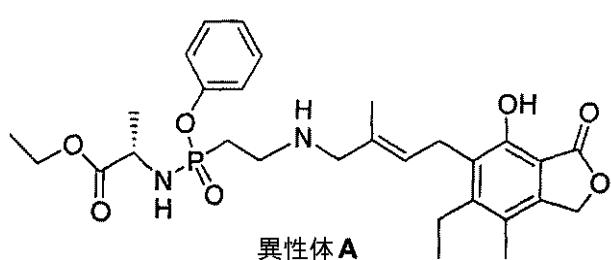
【0468】

【化199】

30



40



3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - フエノキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸エチルエステル A)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナールの溶液を、2 - [(2 - アミノエチル) - フエノキシ - ホスフィノイルアミノ] - ブロピオン酸エチルエステルジアステレオマー A (350 mg, 0.81 mmol)と共に、CH₂Cl₂ (10 mL)中にて、外界温度で、1時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (215 mg, 1.0 mmol)を加え、その反応を、一晩進行させた。NaHCO₃飽和水溶液を加えることにより、この反応をクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。減圧下にて有機層を除去し、その残渣を、0 度、2 時間にわたって、10% TFA / CH₂Cl₂ (5 mL)に再懸濁した。ピリジン (0.5 mL)を加えることにより、その反応混合物を中和した。濃縮した後、粗生成物を RP-HPLC (これは、H₂O、0.1% TFA - アセトニトリルの勾配で、C18カラムを使用する) で精製して、219 mg (58%)の生成物を得た。

10

20

30

40

50

【0469】

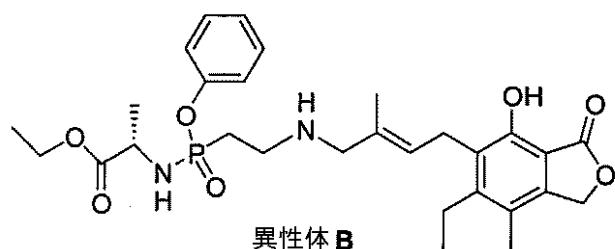
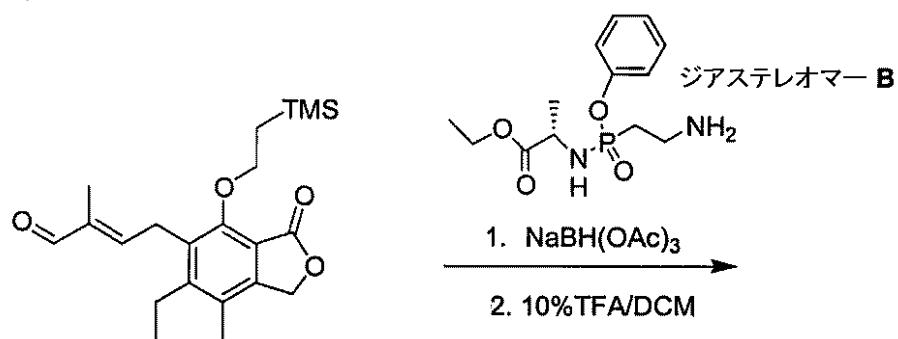
【化200】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 - 1.25 (m, 9H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.50 - 2.52 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.07 - 4.17 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.64 - 5.68 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 28.05 ppm; MS (m/z) 557.0 [M-H]⁺, 558.9 [M+H]⁺.

(実施例21：本発明の代表的な化合物の調製)

【0470】

【化201】



(2 - ({ 2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - フエノキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸エチルエステル B)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナ

ールの溶液を、2-[(2-アミノエチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-ブロピオン酸エチルエステルB(実施例20を参照のこと; 350mg、0.81mmol)と共に、CH₂Cl₂(10mL)中にて、外界温度で、1時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(215mg、1.0mmol)を加え、その反応を、一晩進行させた。NaHCO₃飽和水溶液を加えることにより、この反応をクエンチし、生成物をEtOAcで抽出した。減圧下にて有機層を除去し、その残渣を、0、2時間にわたって、10%TFA/CH₂Cl₂(5mL)に再懸濁した。ピリジン(0.5mL)を加えることにより、その反応混合物を中和した。濃縮した後、粗生成物をRPLC(これは、H₂O、0.1%TFA-アセトニトリルの勾配で、C18カラムを使用する)で精製して、257mg(68%)の生成物を得た。

10

【0471】

【化202】

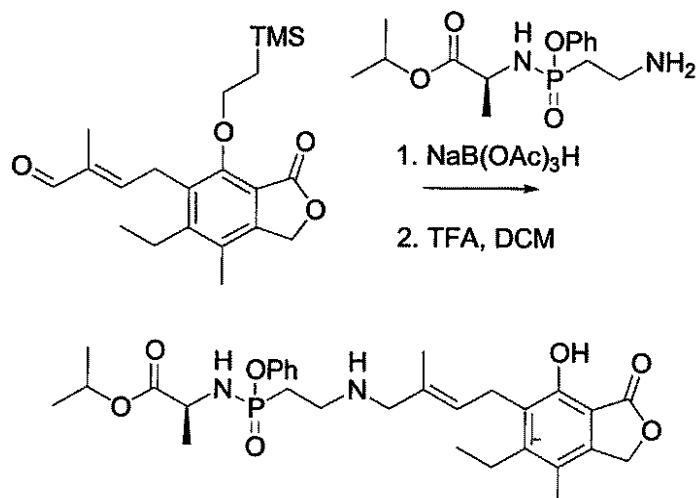
¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 1.13-1.25(m, 6H), 1.26(d, 2H), 2.0(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.50-2.52(m, 2H), 2.75(q, 2H), 3.41(m, 2H), 3.50(d, 2H), 3.67(s, 2H), 3.97(m, 1H), 4.07-4.17(m, 2H), 5.18(s, 2H), 5.64-5.68(m, 1H), 7.18(m, 3H), 7.37(m, 2H) ppm; ³¹P(121.4MHz, CD₃OD) δ 27.38 ppm; MS (m/z) 557.0 [M-H]⁺, 558.9 [M+H]⁺.

20

(実施例22:本発明の代表的な化合物の調製)

【0472】

【化203】



30

(2-(S)-{[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ}-プロピオン酸イソプロピルエステル) - フェノキシ-ホスフィノイルアミノ] - ブロピオン酸エチルエステル)

40

この生成物は、4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシリニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エナールおよび2-[(2-アミノエチル)フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-ブロピオン酸エチルエステルおよび本明細書中で記述した方法と類似の方法を使用して、調製した。

【0473】

【化204】

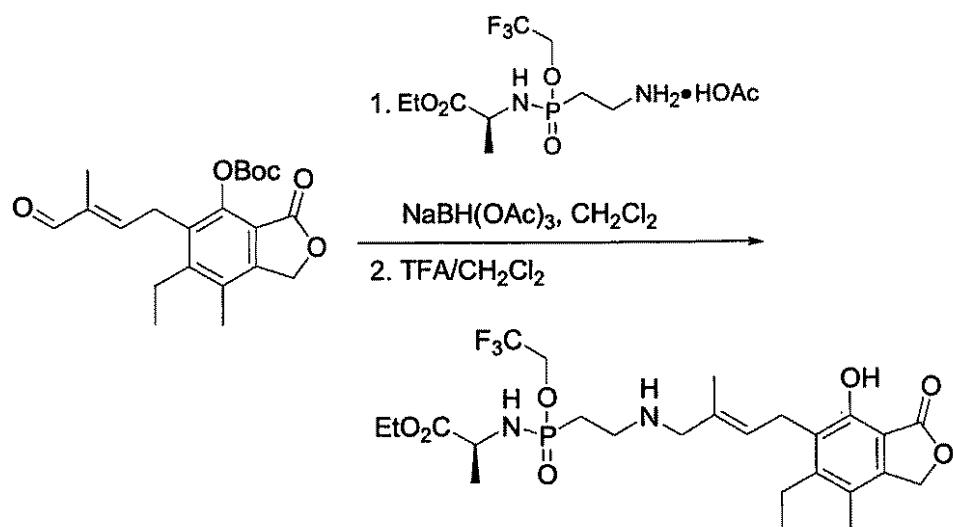
¹H NMR (300 MHz,
CD₃OD) δ 1.13-1.28 (m, 12H), 1.99 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.74 (q,
2H), 3.38 (m, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.25
(s, 2H), 5.66(brt, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4
MHz, CD₃OD) δ 27.32, 28.02; MS (m/z) 573 [M+H]⁺.

(実施例23：本発明の代表的な化合物の調製)

10

【0474】

【化205】



出発カルバミン酸ベンジル (573 mg、1.30 mmol) を E t O H (6 mL) および A c O H (149 μL、2.60 mmol) に溶解した。次いで、10% P d / C (1117 mg) を加え、その反応物を、H₂ (1 atm) 下にて、2時間攪拌した。セライトで濾過することにより P d / C を除去し、そして C H₂ C l₂ と共に 3 回蒸発させることにより、溶媒を除去した。次いで、このアルデヒド (300 mg、0.801 mmol) をこのアミンに加え、得られた混合物を C H₂ C l₂ (10 mL) に溶解した。その反応物を、室温で、2時間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃ (255 mg、1.20 mmol) を加え、この反応物を、12時間攪拌した。次いで、この反応物をカラムに装填し、そして精製した (1% MeOH / C H₂ C l₂ 5% MeOH / C H₂ C l₂)。次いで、得られた白色泡状物 (270 mg、0.405 mmol) を C H₂ C l₂ (4 mL) に溶解し、そして 0 まで冷却した。次いで、40% T F A / C H₂ C l₂ (3 mL) の溶液を加え、この反応物を、0 で、2時間攪拌した。次いで、ピリジン (2 mL) を加え、この反応物を室温にした。その反応混合物を濃縮し、そして G i l s o n R P カラムで精製して、生成物 (194 mg、0.344 mmol、43%)を得た。

30

【0475】

40

【化206】

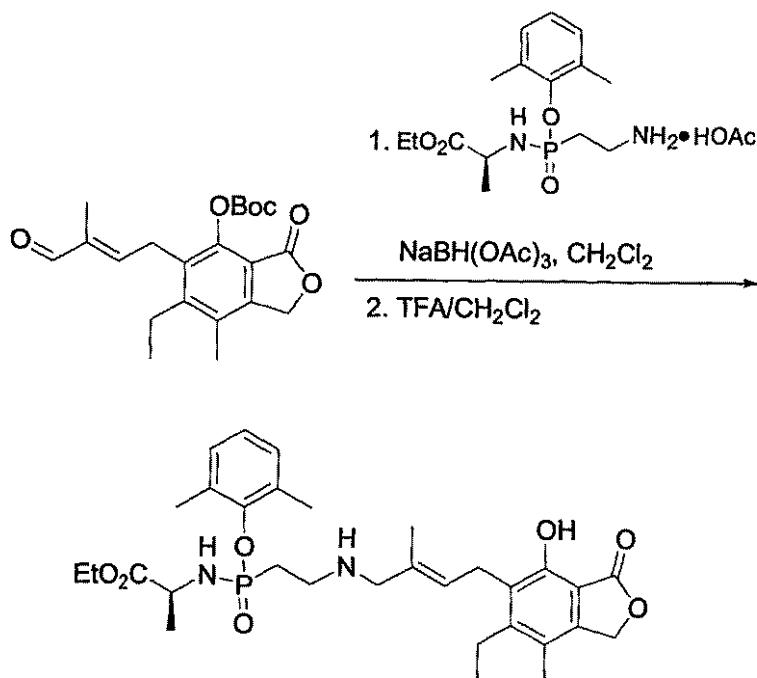
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.64 (1H, t, *J*=6.9 Hz), 5.28 (2H, s), 4.56-35 (2H, m), 4.25-4.10 (2H, m), 4.10-3.90 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.58 (2H, d, *J*=6.9 Hz), 3.35-3.15 (2H, m), 2.77 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 2.42-2.25 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.45-1.39 (3H, m), 1.31-1.23 (3H, m), 1.17 (3H, t, *J*=7.5 Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 32.1, 32.3; ¹⁹F NMR (290 MHz, CD₃OD) δ -77.1 (t, *J*=9.3 Hz), -77.2 (t, *J*=9.3 Hz), -77.5 (s, TFA) LC-MS (方法 : 0.5 分間 95% H₂O/5% MeCN → 5分間 0% H₂O/100% MeCN, 室温 = 2.8分間。

C₂₅H₃₇F₃N₂O₇P (MH⁺)についてのMS計算値 : 565.2. 実測値 564.8

(実施例24：本発明の代表的な化合物の調製)

【0476】

【化207】



出発カルバミン酸ベンジル (602 mg、1.30 mmol) を E t O H (6 mL) および A c O H (149 μL、2.60 mmol) に溶解した。次いで、10% P d / C (1117 mg) を加え、その反応物を、H₂ (1 atm) 下にて、2時間攪拌した。セライトで濾過することにより P d / C を除去し、そして C H₂ C l₂ と共に3回蒸発させることにより、溶媒を除去した。次いで、このアルデヒド (300 mg、0.801 mmol) をこのアミンに加え、得られた混合物を C H₂ C l₂ (10 mL) に溶解した。その反応物を、室温で、2時間攪拌した。次いで、N a B H (O A c)₃ (255 mg、1.20 mmol) を加え、この反応物を、12時間攪拌した。次いで、この反応物をブラインドで3回洗浄し、乾燥し (M g S O₄)、濃縮し、そして精製した (1% M e O H / C H₂ C l₂ 5% M e O H / C H₂ C l₂)。次いで、得られた白色泡状物 (509 mg、0.741 mmol) を C H₂ C l₂ (6 mL) に溶解し、そして 0 まで冷却した。次いで、40% T F A / C H₂ C l₂ (4.5 mL) の溶液を加え、この反応物を、0 で、2時間攪拌した。次いで、ピリジン (2 mL) を加え、この反応物を室温にした。その反応混合物を濃縮し、そして G i l s o n R P カラムで精製して、生成物 (320 mg、0.545 mmol、68%) を得た。

10

20

30

40

50

【0477】

【化208】

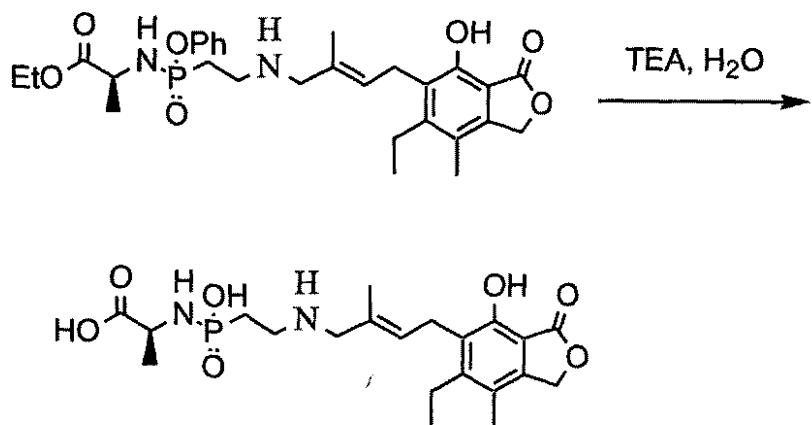
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.12-6.97 (3H, m), 5.67 (1H, bt), 5.21 (2H, s), 4.22-3.82 (3H, m), 3.75-3.70 (2H, m), 3.60 (2H, d, *J*= 6.7 Hz), 3.50-3.25 (2H, m), 2.78 (2H, q, *J*= 7.3 Hz), 2.60-2.30 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.40-1.10 (9H, m); ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 27.7, 26.4; LC-MS (方法 : 0.5 分間 95% H₂O/5% MeCN → 5分間 0% H₂O/100% MeCN, 室温 = 3.1 分間。C₃₁H₄₄N₂O₇P (MH⁺)についての MS 計算値: 587.3. 実測値 586.9.

10

(実施例25:本発明の代表的な化合物の調製)

【0478】

【化209】



20

TEA - H₂O (各々 2.5 mL) 1:1 溶液中の出発物質 (25 mg, 0.037 mol) の溶液を、40℃で、2時間攪拌し、そのとき、この加水分解は、この反応は、TLCにより、完結したと判断した。溶媒を除去することにより、この反応物をワークアップし、その残渣を水に溶解し、そして Et₂O (3 × 20 mL) で洗浄した、水層を乾燥し、そして生成物を MeOH - Et₂O から再結晶して、白色固体として、0.67 当量の TEA 塩と共に、16.9 mg (89%) の生成物を得た。

30

【0479】

【化210】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.14-1.21 (m, 6H), 1.28-1.35 (m, 6H), 1.81 (dt, *J*= 16, 7 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.77 (q, *J*= 8 Hz, 2H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.46-3.58 (m, 6H), 3.77 (dq, *J*= 7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.60 (t, *J*= 6 Hz, 1H); ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 19.5; MS (*m/z*) 455 [M+H]⁺

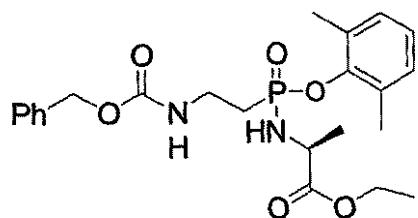
40

(実施例26:本発明の代表的な化合物の調製)

(キラルカラムクロマトグラフィーによる 2(S)-[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-2,6-ジメチルフェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオニ酸エチルエステルのジアステレオマー分離)

【0480】

【化211】



ジアステレオマー-2(S)-[[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸エチルエステルの分離について記述した方法と類似の方法を使用して、ジアステレオマー分離を達成した。

【0481】

このクロマトグラフィー条件は、以下のとおりであった：

移動相：EtOH / n-ヘプタン (30 : 70, v/v)

流速：10 mL / 分

実行時間：20分間

検出：254 nmでのUV

温度：外界温度

試料調製物：移動相溶媒中で100 mg / mL

装填：1.5 mL (150 mg)

10

溶出プロフィール：ジアステレオマーAの保持時間 = 10.5分間

ジアステレオマーBの保持時間 = 12.7分間

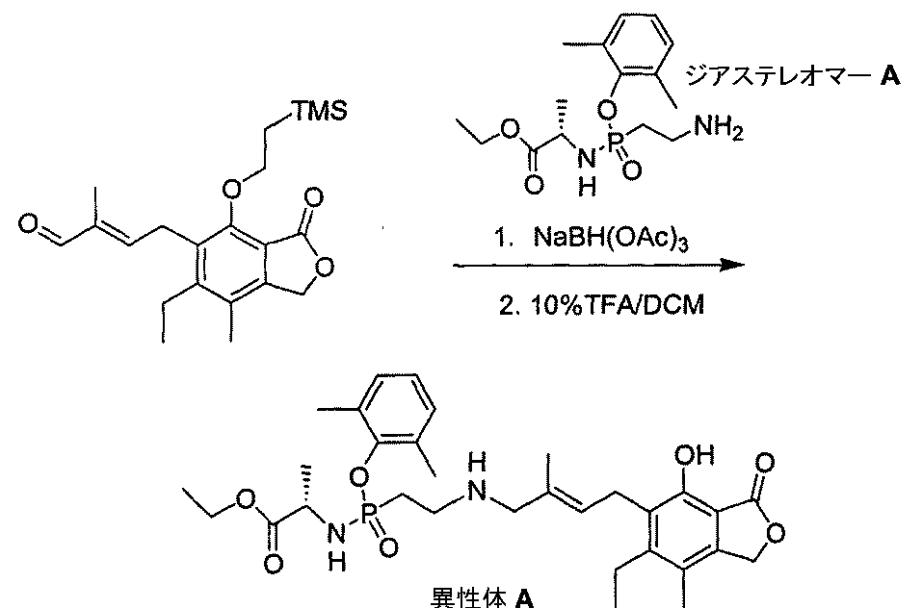
20

【0482】

【化212】

ジアステレオマー A; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.23 (dq, 3H), 2.34 (s, 6H), 3.16 (t, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.13 (m, 2H+1H), 5.12 (s, 2H), 5.82 (brs, 1H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 5H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 29.35 ppm.

ジアステレオマー B; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, 3H), 1.35 (d, 3H), 2.19 (m, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.57 (m, 2H+1H), 4.04 (m, 2H+1H), 5.11 (s, 2H), 5.62 (brs, 1H), 7.94-7.04 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 5H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 28.67 ppm.



(2 - ({ 2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸エチルエステル A)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナール (60 mg, 0.16 mmol) の溶液を、 2 - [(2 - アミノエチル) 2 , 6 - ジメチルフェノキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル A (90 mg, 0.19 mmol) と共に、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中にて、 外界温度で、 1 時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg, 0.32 mmol) を加え、 その反応を、 一晩進行させた。 NaHCO_3 飽和水溶液を加えることにより、 この反応をクエンチし、 生成物を EtOAc で抽出した。減圧下にて有機層を除去し、 その残渣を、 0 度で、 2 時間にわたって、 10% TFA / CH_2Cl_2 に再懸濁した。その反応混合物を濃縮し、 そして生成物を RP HPLC (これは、 H_2O 、 0.1% TFA - アセトニトリルの勾配で、 C18 カラムを使用する) で精製して、 白色固体として、 51 mg (54 %) の生成物を得た。

【0483】

【化213】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ

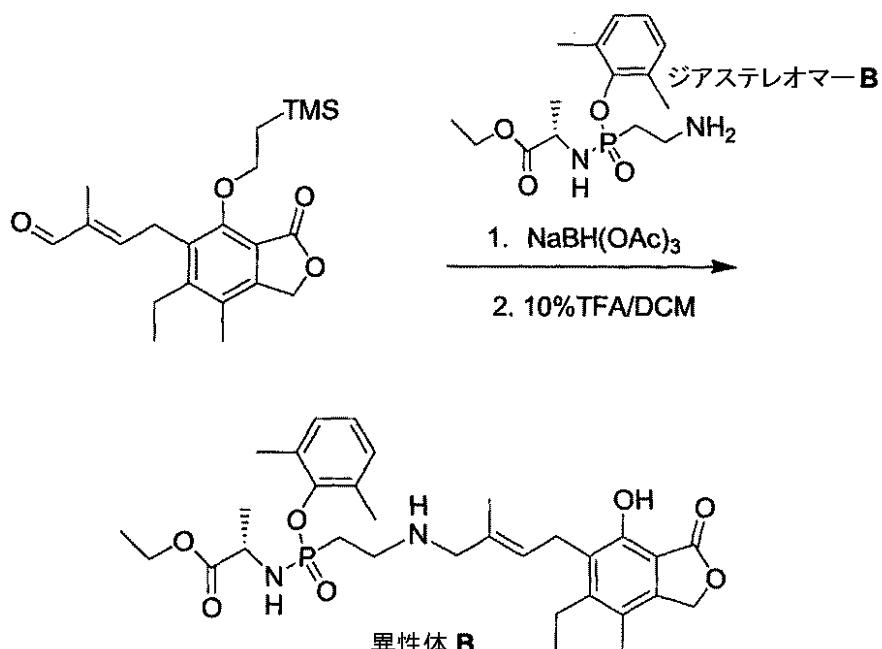
1.13-1.25 (m, 9H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.50-2.52 (m, 2H),
 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.07-4.17
 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 7.03 (m, 3H) ppm; ³¹P (121.4 MHz,
 CD₃OD) δ 27.76 ppm; MS (m/z) 587.4 [M+H]⁺

(実施例27：本発明の代表的な化合物の調製)

10

【0484】

【化214】



20

30

(2-(2-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ]-エチル)-2,6-ジメチルフェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸エチルエステル B)

4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エナール (60 mg, 0.16 mmol) の溶液を、2-[(2-アミノエチル) 2,6-ジメチルフェノキシ-ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル B (実施例26を参照のこと；90 mg, 0.19 mmol)と共に、CH₂Cl₂ (2 mL) 中にて、外界温度で、1時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg, 0.32 mmol) を加え、その反応を、一晩進行させた。NaHCO₃ 鮎和水溶液を加えることにより、この反応をクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。減圧下にて有機層を除去し、その残渣を、0 °C で、2 時間にわたって、10% TFA / CH₂Cl₂ に再懸濁した。その反応混合物を濃縮し、そして生成物を RP-HPLC (これは、H₂O、0.1% TFA - アセトニトリルの勾配で、C18 カラムを使用する) で精製して、白色固体として、51 mg (54%) の生成物を得た。

40

【0485】

【化215】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ

1.13 -1.25 (m, 6H), 1.28 (d, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.64- 5.68 (m, 1H), 7.03 (m, 3H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 26.44 ppm; MS (m/z) 587.0 [M+H]⁺

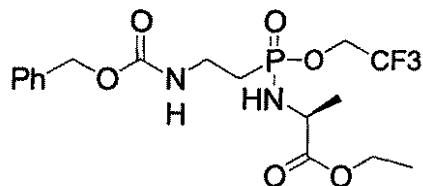
(実施例28：本発明の代表的な化合物の調製)

10

(キラルカラムクロマトグラフィーによる2(S)-[[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸エチルエステルのジアステレオマー分離])

【0486】

【化216】



20

ジアステレオマー2(S)-[[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸エチルエステルの分離について記述した方法と類似の方法を使用して、ジアステレオマー分離を達成した。

【0487】

このクロマトグラフィー条件は、以下のとおりであった：

移動相：イソプロパノール

流速：2.5 mL / 分

実行時間：150分間

検出：254 nmでのUV

30

温度：外界温度

試料調製物：移動相溶媒中で100 mg / mL

装填：1.0 mL (100 mg)

溶出プロフィール：ジアステレオマーAの保持時間 = 43分間

ジアステレオマーBの保持時間 = 120分間

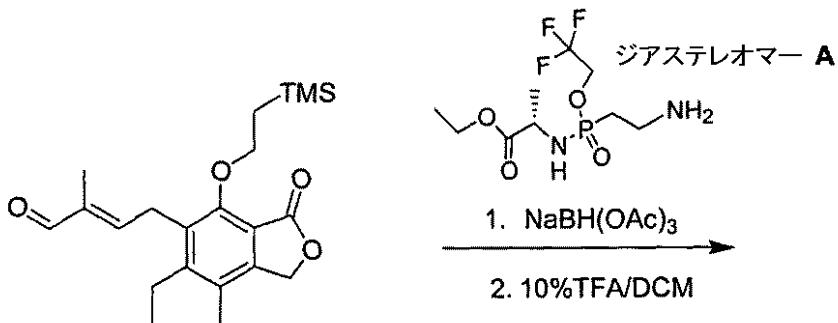
【0488】

【化217】

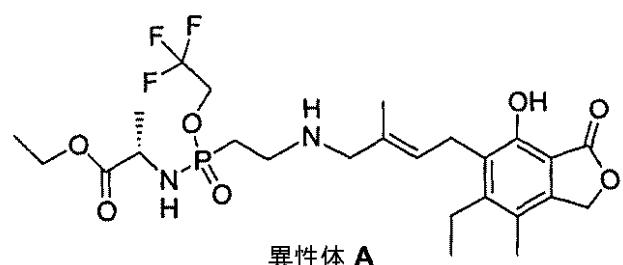
ジアステレオマー A; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, 3H), 1.42 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 3.37 (t, 1), 3.54 (m, 2H), 4.03 (q, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.35 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.35 (brs, 1H), 7.37 (m, 5H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 33.74 ppm.

ジアステレオマー B; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.11 (dt, 2H), 3.4-3.7 (m, 2H+1H), 4.02 (q, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.26 (M, 2H), 5.10 (q, 2H), 5.43 (brs, 1H), 7.94-7.04 (m, 3H), 7.37 (m, 5H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 34.68 ppm.

10



20



30

(2 - ((2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - トリフルオロエトキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸エチルエステル A)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナール (60 mg, 0.16 mmol) の溶液を、2 - [(2 - アミノエチル) - トリフルオロエトキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル A (90 mg, 0.20 mmol)と共に、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中にて、外界温度で、1時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg, 0.32 mmol) を加え、その反応を、一晩進行させた。 NaHCO_3 飽和水溶液を加えることにより、この反応をクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。減圧下にて有機層を除去し、その残渣を、0 度で、6 時間にわたって、15% TFA / CH_2Cl_2 に再懸濁した。その反応混合物を濃縮し、そして生成物を RP-HPLC (これは、 H_2O 、0.1% TFA - アセトニトリルの勾配で、C18カラムを使用する) で精製して、白色固体として、45 mg の生成物を得た。

40

【0489】

50

【化218】

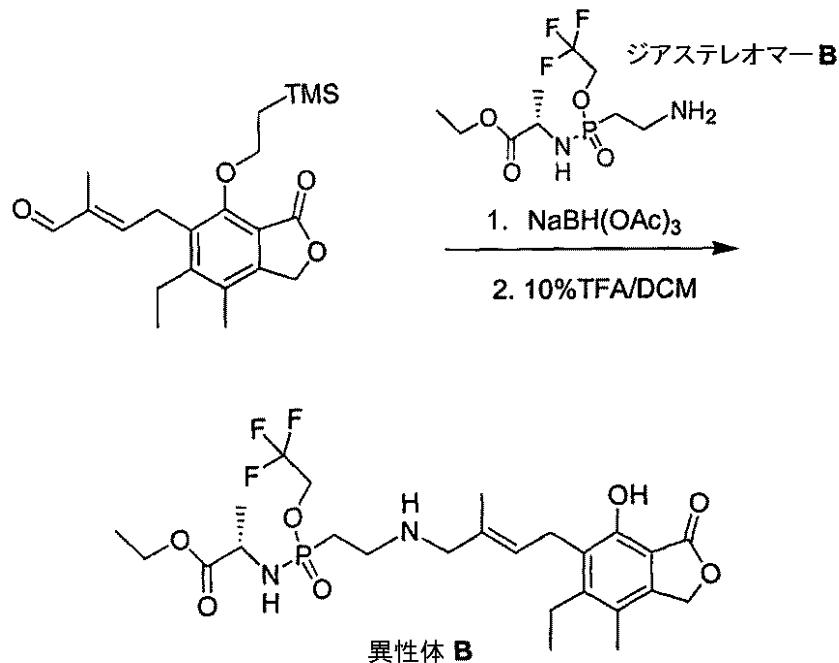
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.40 (d, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.95-4.17 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 2H), 4.48-4.90 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.63 (m, 1H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 31.33 ppm

(実施例29：本発明の代表的な化合物の調製)

【0490】

【化219】

10



20

(2 - ({ 2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - トリフルオロエトキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸エチルエステル B)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナール (60 mg, 0 . 16 mmol) の溶液を、 2 - [(2 - アミノエチル) - トリフルオロエトキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル B (実施例28 を参照のこと ; 90 mg, 0 . 20 mmol) と共に、 C H₂ C l₂ (4 mL) 中にて、 外界温度で、 1 時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg, 0 . 32 mmol) を加え、 その反応を、 一晩進行させた。 N a H C O₃ 飽和水溶液を加えることにより、 この反応をクエンチし、 生成物を E t O A c で抽出した。 減圧下にて有機層を除去し、 その残渣を、 0 °C で、 6 時間にわたって、 15 % T F A / C H₂ C l₂ に再懸濁した。 その反応混合物を濃縮し、 そして生成物を R P H P L C (これは、 H₂ O, 0 . 1 % T F A - アセトニトリルの勾配で、 C 18 カラムを使用する) で精製して、 白色固体として、 45 mg の生成物を得た。

30

40

【0491】

【化220】

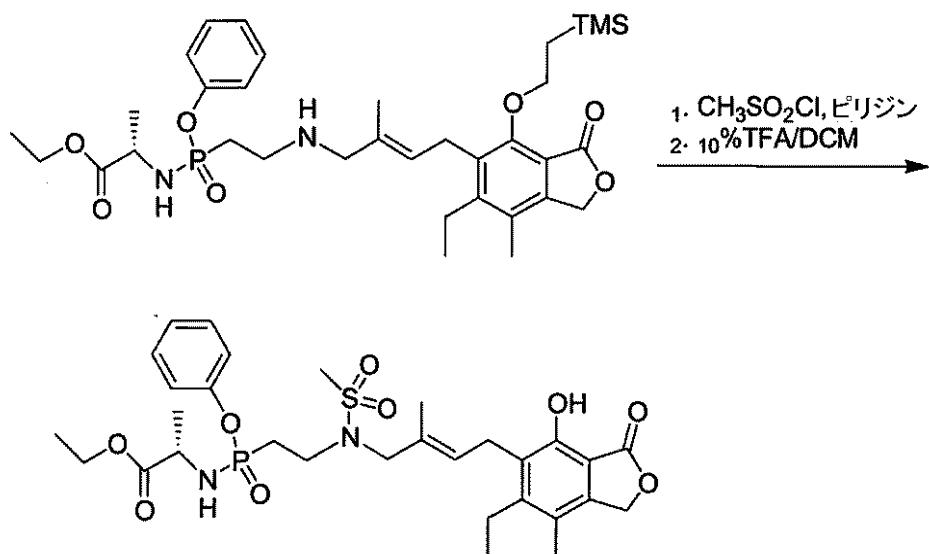
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.95-4.17 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 2H), 4.48-4.90 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.63 (m, 1H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 31.98 ppm.

(実施例30：本発明の代表的な化合物の調製)

10

【0492】

【化221】



20

(2-(2-[(4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル-メタンスルホニル-アミノ]-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸エチルエステル)

30

2-[2-[(4-(6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシリニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ]-エチル]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-ホスホン酸エチルエステル (60 mg, 0.086 mmol) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液を、塩化メタンスルホニル (33 μL, 0.43 mmol) およびピリジン (70 μL, 0.86 mmol) と共に、外界温度で、一晩攪拌した。2滴の水を加えることにより、この反応をクエンチした。その反応混合物を濃縮し、そして RP-HPLC (これは、H₂O、0.1% TFA-アセトニトリル、0.1% TFA の勾配で、C18カラムを使用する) で精製して、透明ゲルとして、35 mg の生成物 (56%) を得た。この物質 (35 mg) を、0 度で、15分間にわたって、10% TFA / CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に再懸濁した。ピリジン (0.1 mL) を加えることにより、この反応混合物を中和した。その粗製物を RP-HPLC (これは、H₂O、0.1% TFA-アセトニトリルの勾配で、C18カラムを使用する) で精製して、15 mg (50%) の所望生成物を得た。

40

【0493】

【化222】

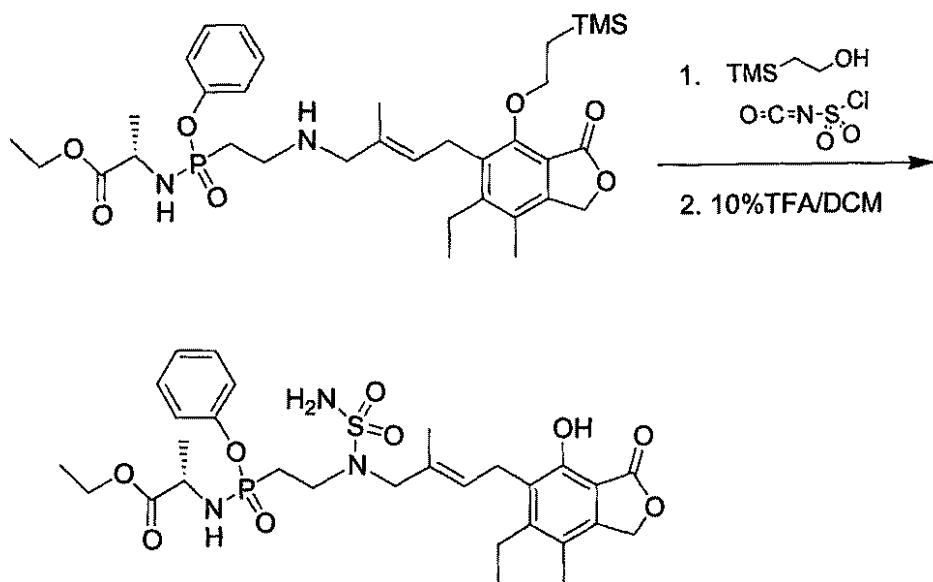
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 - 1.25 (m, 9H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 29.17, 30.05 ppm; MS (m/z) 635.2 [M-H]⁺, 636.8 [M+H]⁺.

(実施例31：本発明の代表的な化合物の調製)

10

【0494】

【化223】



20

(2-(2-[(4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル-N-アミノスルホニル-アミノ]-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸エチルエステル)

30

イソシアヌ酸クロロスルホニル (9 μL、0.1 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、0 で、2-トリメチルシリルエタノール (14 μL、0.1 mmol) を加えた。その混合物を、0 で、30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (14 μL、0.1 mmol) を加えた。次いで、得られた混合物を、2-[(2-[(4-(6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシリラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ]-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-ホスホン酸エチルエステル (70 mg、0.1 mmol) の CH₂Cl₂ (0.5 mL) およびトリエチルアミン (14 μL、0.1 mmol) 氷冷溶液に滴下した。その反応物を、室温で、30 分間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を EtOAc に溶解し、そして 0.5 N HCl およびブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗製物質を RPHPLC で精製して、38 mg (42%) の所望スルホニル尿素を得た。この物質を、-20 で、2 時間にわたって、10% TFA / CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に再懸濁した。ピリジン (0.1 mL) を加えることにより、その反応混合物を中和した。その粗製物を RPHPLC (これは、H₂O およびアセトニトリルの勾配で、C18 カラムを使用する) で精製して、18 mg (67%) の所望生成物を得た。

40

【0495】

50

【化224】

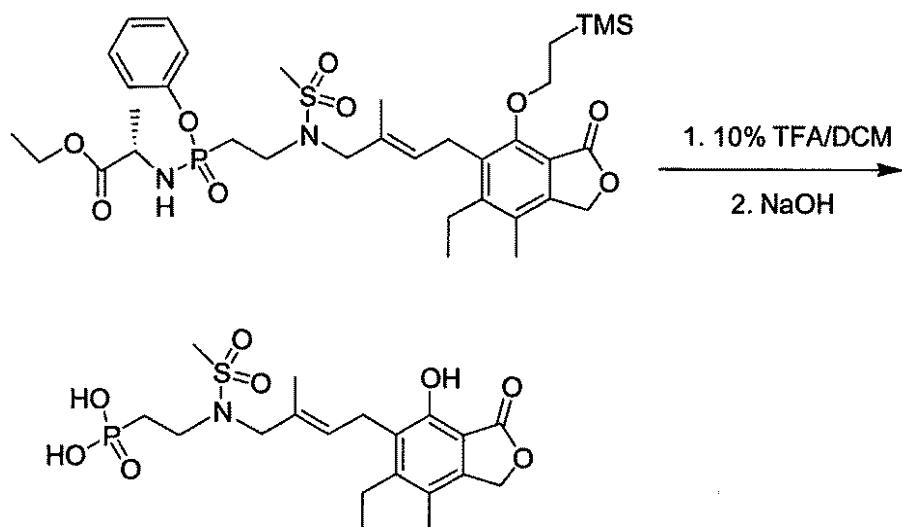
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13-1.25 (m, 9H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 30.14, 30.98 ppm; MS (m/z) 637.9 [M+H]⁺.

(実施例32：本発明の代表的な化合物の調製)

10

【0496】

【化225】



20

((2-[4-(4-ヒドロキシ-6-エチル-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル]-メタンスルホニル-アミノ}-エチル)-ホスホン酸)

30

2-(2-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル-メタンスルホニル-アミノ]-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸エチルエステル (30 mg, 0.047 mmol) を、0で、10% TFA / DCM (1 mL) に懸濁し、そして15分間攪拌した。ピリジン (0.1 mL) を加えることにより、その反応混合物を中和した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、この溶液に、水 (0.5 mL) およびNaOH (40 mg) を加えた。その反応物を、室温で、2時間攪拌した後、2N

40

HClを加えて、それをpH 1まで酸性化した。次いで、この混合物をn-ブタノールで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗製物質を、R P HPLCを使用して精製して、白色固体として、9.6 mg の所望生成物 (44%)を得た。

【0497】

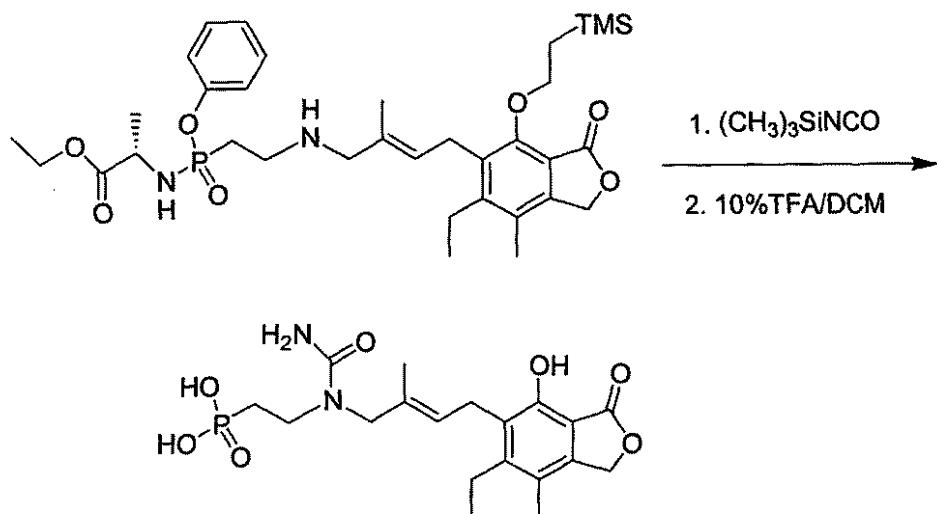
【化226】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.15 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.24- 3.35 (m, 2H), 3.52 (d, 2H, *J*= 7 Hz), 3.72 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.41- 5.48 (m, 1H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 23.7 ppm; MS (*m/z*) 461.5 [M+H]⁺.

(実施例33：本発明の代表的な化合物の調製)

【0498】

【化227】



((2-{1-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エニル}-エチル)-ホスホン酸)

2-[((2-{4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ)-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-ホスホン酸エチルエステル (50 mg, 0.07 mmol) の CH₂Cl₂ (0.8 mL) 溶液に、イソシアヌトリメチルシリル (162 μL, 0.17 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、DCM (5 mL) を加え、その混合物を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液およびブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その残渣を RP-HPLC で精製して、29 mg (58%) の生成物を得た。この生成物を、0 °C で、10 分間にわたって、10% TFA / CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に再懸濁した。ピリジン (0.1 mL) を加えることにより、その反応混合物を中和した。その粗製物質をアセトニトリル (1 mL) および水 (0.5 mL) に溶解し、そして NaOH (触媒量) を加えた。この混合物を、室温で、2週間保持した。酸性化後、その溶液を n-ブタノールで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その残渣を RP-HPLC (これは、H₂O およびアセトニトリルの勾配と共に、C18カラムを使用する) で精製して、3.5 mg の生成物を得た。

【0499】

【化228】

¹H

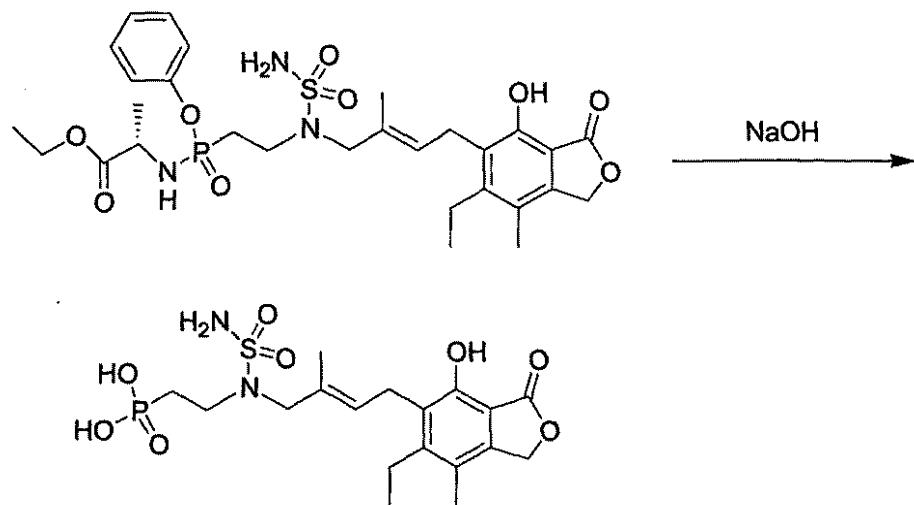
NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.15 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.24- 3.35 (m, 2H), 3.52 (d, 2H, *J*= 7 Hz), 3.72 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.25 (s, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 26.11 ppm; MS (*m/z*) 426.8 [M+H]⁺.

(実施例34：本発明の代表的な化合物の調製)

10

【0500】

【化229】



20

((2 - { [4 - (4 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル] - N - アミノスルホニル - アミノ } - エチル) - ホスホン酸)

30

2 - ({ 2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル - N - アミノスルホニル - アミノ] - エチル } - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸エチルエステル (13 mg, 0 . 02 mmol) の水 (0 . 5 mL) およびアセトニトリル (1 mL) 溶液に、NaOH (16 mg, 0 . 4 mmol) を加えた。その溶液混合物を、室温で、2時間攪拌した。この溶液を 2N HCl で酸性化した後、n - ブタノールで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その残渣を R P HPLC で精製して、3 mg (32 %) の所望生成物を得た。

【0501】

【化230】

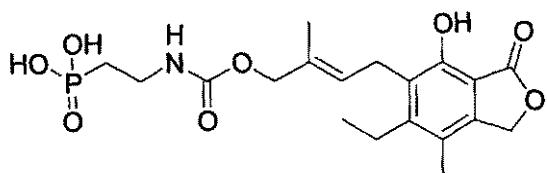
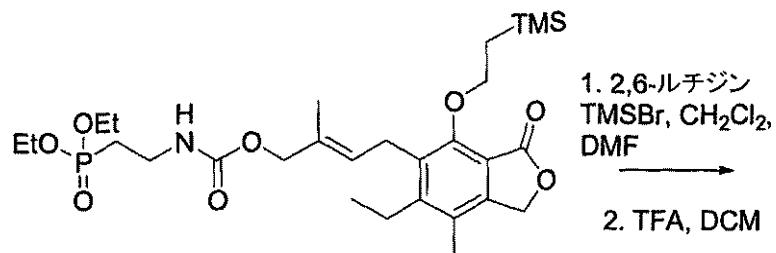
40

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.15 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.24- 3.35 (m, 2H), 3.52 (d, 2H, *J*= 7 Hz), 3.72 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.41- 5.48 (m, 1H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 19.5 ppm; MS (*m/z*) 462.5 [M+H]⁺.

(実施例35：本発明の代表的な化合物の調製)

【0502】

【化231】



10

({ 2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルオキシカルボニルアミノ] - エチル } - ホスホン酸)

{ 2 - [4 - (6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルオキシカルボニルアミノ] - エチル } - ホスホン酸ジエチルエステル (30 m g 、 0 . 05 mmol) の C H₂ C l₂ (0 . 5 mL) および D M F (0 . 5 mL) 溶液に、 2 , 6 - ルチジン (0 . 21 mL 、 1 . 73 mmol) およびプロモトリメチルシラン (0 . 171 mL 、 1 . 32 mmol) を連続的に加え、その混合物を、室温で、 18 時間攪拌した。 M e O H (3 mL) を加え、この混合物を濃縮した。その残渣を R P H P L C で精製して、対応するホスホン酸を得た。この中間体を C H₂ C l₂ (これは、 10 % トリフルオロ酢酸 (2 mL) を含有する) に溶解した。 0 °C で 1 時間後、ピリジン (0 . 3 mL) を加え、その混合物を濃縮した。その残渣を R P H P L C で精製して、所望生成物 (9 mg 、 42 %) を得た。

20

30

【0503】

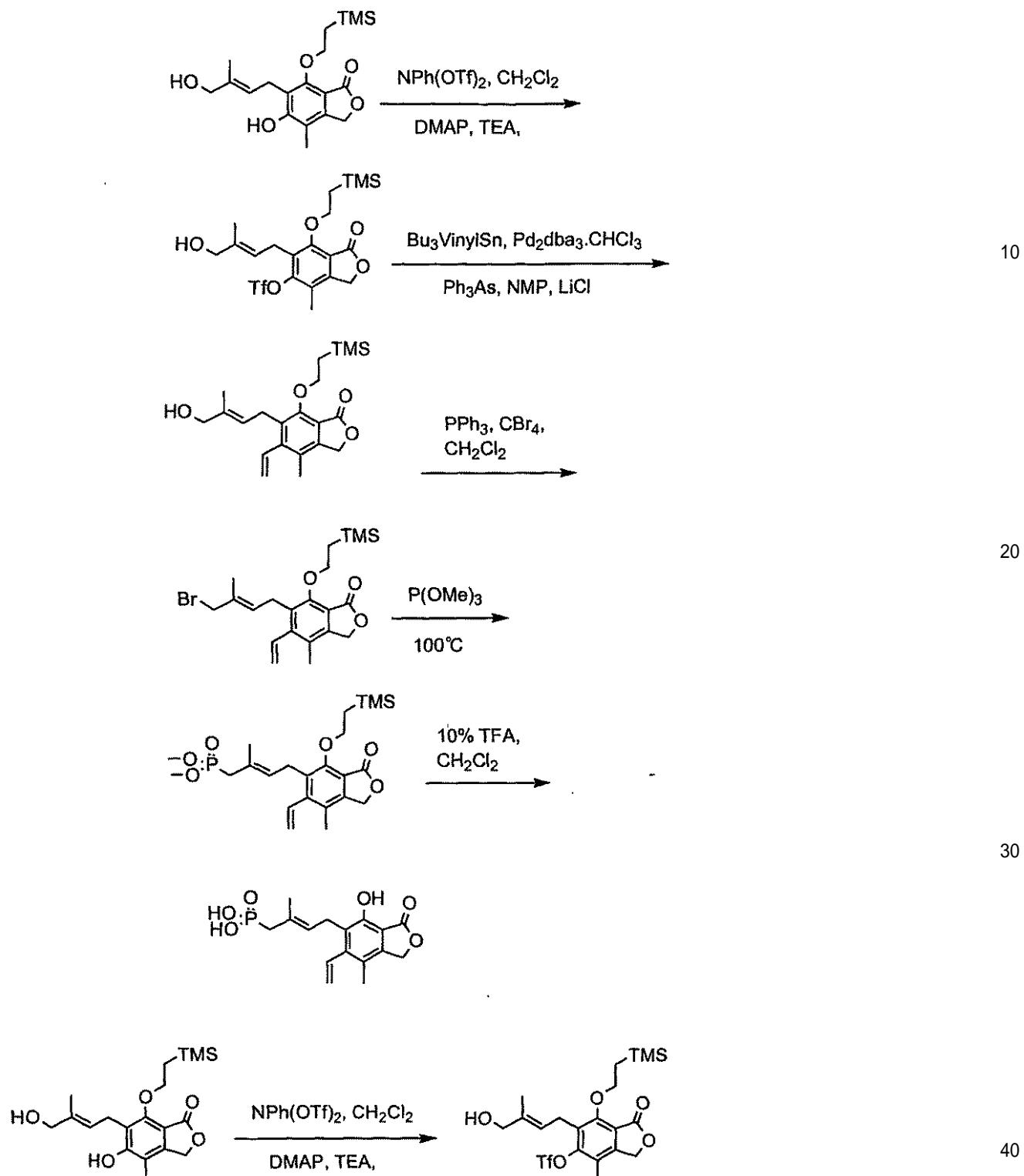
【化232】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.15 (t, 3H, J= 7.8 Hz), 1.84 (s, 3H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.74 (q, 2H, J= 7.8 Hz), 3.37 (m, 2H), 3.51 (d, 2H, J= 6.3 Hz), 4.41 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.39 (brt, 1H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 24.20; MS (m/z) 428 [M+H]⁺.

(実施例 36 : 本発明の代表的な化合物の調製)

【0504】

【化233】



(トリフルオロメタンスルホン酸 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 2 - エニル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イルエステル)

5 - ヒドロキシ - 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 2 - エニル) - 4 - メチル - 7 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン (200 mg, 0.549 mmol)、N - フェニルビストリフリミド (196 mg, 0.549 mmol) および DMAP (13.4 mg, 0.110 mmol) の CH₂Cl₂ (5.5 mL) 溶液に、室温で、TEA (100 mL, 0.824 mmol) を加えた

。その混合物を2.5時間攪拌し、そのとき、出発物質が消費された。 CH_2Cl_2 に続いて NH_4Cl 飽和水溶液で希釈することにより、その反応物をワークアップした。有機層を分離し、そして NH_4Cl 飽和水溶液で再度洗浄した。減圧下にて有機層を乾燥し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（これは、 EtOAc -ヘキサン（0~100%）を使用する）で精製して、透明油状物として、134mg（49%）の所望生成物を得た；

【0505】

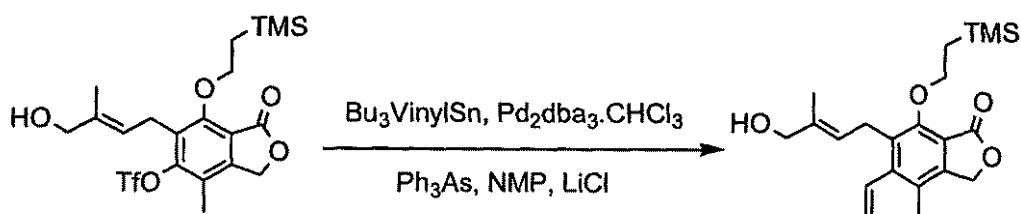
【化234】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 9H), 1.22-1.30 (m, 2H),
 1.46 (br s, 1H), 1.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.61 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H),
 4.36-4.43 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.39 (app t, $J=6$ Hz, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282.6
 MHz, CDCl_3) δ -73.5; MS (m/z) 519 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

10

20

30



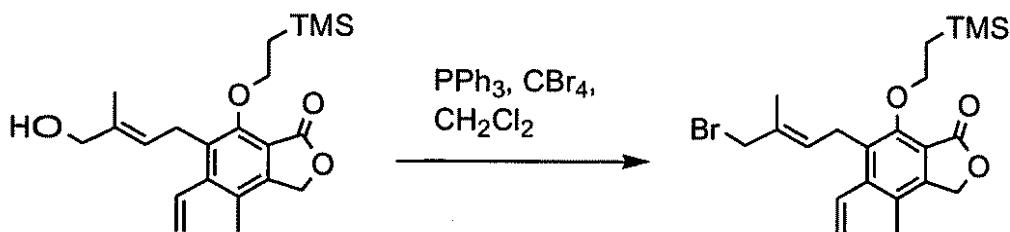
(6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-2-エニル)-4-メチル-7-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン)トリフルオロメタンスルホン酸 6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-2-エニル)-4-メチル-1-オキソ-7-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イルエステル (58mg, 0.117mmol)、 LiCl (15mg, 0.35mmol)、トリフェニルアルシン (4mg, 0.012mmol) および $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (2.4mg, 0.23μmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、 NMP (0.35mL) に懸濁した。その褐色反応物を2分間超音波処理した。この混合物に、室温で、トリブチルビニルスズ (38μL, 0.13mmol) を加えた。この反応物を、60°で、2時間温め、そのとき、この反応は、 LCMS で検出されるように、完結していた。水、 EtOAc および KF (35mg) を加えることにより、この反応物をワークアップした。その混合物を30分間激しく攪拌した。有機層を分離し、そしてケイソウ土のパッドで濾過した。減圧下にて溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（これは、 EtOAc -ヘキサン (0~100%) を使用する）で乾燥して、白色薄膜として、41mg (93%) の所望生成物を得た；

【0506】

【化235】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 9H), 1.22-1.30 (m, 2H), 1.44 (br s, 1H), 1.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.51 (d, *J*= 6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.25-4.32 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.28 (dd, *J*= 18, 2 Hz, 1H), 5.33 (t, *J*= 6 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J*= 11, 2 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*= 18, 11 Hz, 1H); MS (m/z) 397 [M+Na]⁺.

10



(6-(4-ブロモ-3-メチル-ブタ-2-エニル)-4-メチル-7-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン)

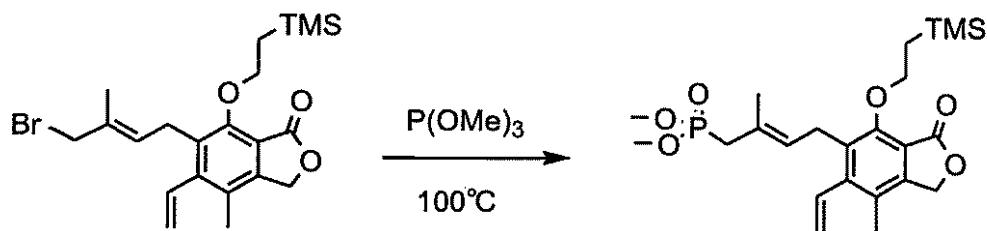
6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-2-エニル)-4-メチル-7-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン (4.1 mg, 0.109 mmol) の CH₂Cl₂ (0.50 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (6.0 mg, 0.230 mmol) および四臭化炭素 (7.6 mg, 0.230 mmol) の CH₂Cl₂ (0.50 mL) 溶液を加えた。その反応は、LCMSにより、完結についてモニターした。揮発性物質を除去することにより、この反応物をワークアップし、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、EtOAc-ヘキサン (0~100%) を使用する）で精製して、所望生成物を得た；MS (m/z) 459 [M+Na]⁺。

【0507】

20

【化236】

30



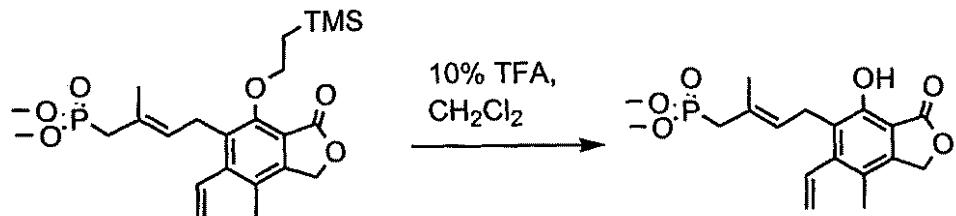
({2-メチル-4-[7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-6-ビニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-ブタ-2-エニル}-ホスホン酸ジメチルエステル)

40

6-(4-ブロモ-3-メチル-ブタ-2-エニル)-4-メチル-7-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン (1.1 mg, 0.025 mmol) のトリメチルホスフィン (9.0 μL, 0.754 mmol) 溶液を、100°で、3時間加熱し、そのとき、この反応は、TLCにより、完結したと判断した。減圧下にて液体を除去することにより、この反応物をワークアップし、生成物を CH₂Cl₂ から 3 回共沸して。所望生成物を得た；MS (m/z) 489 [M+Na]⁺。

【0508】

【化237】



([4 - (4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 6 - ビニル - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニル] - ホスホン酸) 10

{ 2 - メチル - 4 - [7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 6 - ビニル - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - ブタ - 2 - エニル } - ホスホン酸ジメチルエステル (12 mg, 0.025 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液を、 TFA (0.1 mL) と共に、外界温度で、 30 分間攪拌し、そのとき、この反応は、 LCMS で示されるように、完結していた。真空中で溶媒を除去し、その残渣を DMF (1.5 mL) に溶解した。この試料を分取逆相 HPLC (アセトニトリル、 0.1% CF_3COOH と共に水) で精製して、白色固体として、所望生成物を得た；

【0509】

【化238】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.91

(d, $J=4$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.55 (d, $J=22$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.72

(d, $J=11$ Hz, 6H), 5.24 (s, 2H), 5.23-5.32 (m, 1H), 5.28 (dd, $J=18, 2$ Hz, 1H),

5.67 (dd, $J=11, 2$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=18, 11$ Hz, 1H); MS (m/z) 367

$[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例 37：本発明の代表的な化合物の調製)

【0510】

【化239】



([4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - ブタ - 2 - エニル] - ホスホン酸)

4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - ブタ - 2 - エニル] - ホスホン酸ジメチルエステル (23 mg, 0.065 mmol) を DCM (0.5 mL) に溶解し、そして TMSBr (85.7 μ L, 0.65 mmol) および 2,6 - ルチジン (75 μ L, 0.65 mmol) を加えた。その反応溶液を、室温で、一晩攪拌した後、 MeOH でクエンチした。その反応混合物を減圧下にて乾燥し、その残渣を RP HPLC (これは、 H_2O およびアセトニトリルの勾配で、 C18 カラムを使用する) で精製して、白色固体として、 15 mg (71 %) の所望生成物を得た。

【0511】

【化240】

(300 MHz, CD₃OD): δ = 1.15

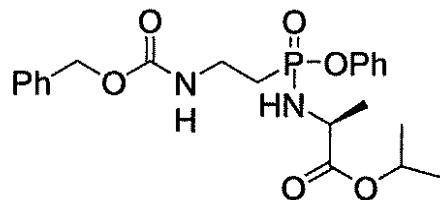
(t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.46 (dd, 2H), 2.70 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.31
 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), ppm; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 25.56 ppm; MS
 (m/z) 325.6 [M-H]⁺, 327.3 [M+H]⁺.

(実施例38：本発明の代表的な化合物の調製)

(キラルカラムクロマトグラフィーによる2(S)-[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸イソプロピルエステルのジアステレオマー分離) 10

【0512】

【化241】



20

ジアステレオマー2(S)-[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸エチルエステルの分離について記述した方法と類似の方法を使用して、ジアステレオマー分離を達成した。

【0513】

このクロマトグラフィー条件は、以下のとおりであった：

移動相：EtOH/n-ヘプタン(60:40, v/v)

流速：6.5 mL/min

実行時間：30分間

検出：254 nmでのUV

30

温度：外界温度

試料調製物：移動相溶媒中で100 mg/mL

装填：1.5 mL (150 mg)

溶出プロファイル：ジアステレオマーAの保持時間 = 14.2分間

ジアステレオマーBの保持時間 = 16.9分間

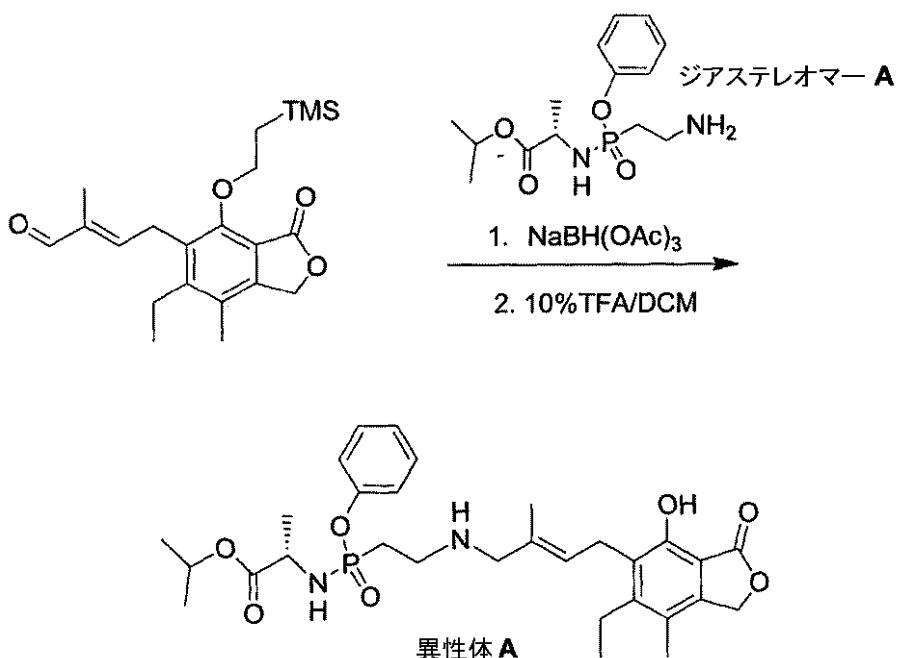
【0514】

【化242】

ジアステレオマー A; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (m, 9H), 2.16 (dt, 3H), 3.42 (t, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.66 (brs, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 29.82 ppm.

ジアステレオマー B; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (d, 6H), 1.29 (d, 3H), 2.11 (m, 2H), 3.54 (m, 2H+1H), 3.96 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.56 (brs, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 29.46 ppm.

10



20

30

(2 - ({ 2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸イソプロピルエステル A)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナール (450 mg, 1.2 mmol) の溶液を、 2 - [(2 - アミノエチル) - フェノキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸イソプロピルエステル A (490 mg, 1 . 56 mmol) と共に、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中にて、 外界温度で、 1 時間攪拌した。 その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (381 mg, 1 . 8 mmol) を加え、 その反応を、 一晩進行させ、 次いで、 NaHCO_3 飽和水溶液を加えることにより、 クエンチした。 生成物を EtOAc で抽出した。 減圧下にて有機層を除去し、 その残渣を、 0 度、 2 時間にわたって、 10% TFA / CH_2Cl_2 (5 mL) に再懸濁した。 ピリジン (0 . 5 mL) を加えることにより、 その反応混合物を中和した。 濃縮した後、 粗生成物を RP-HPLC (これは、 H_2O 、 0 . 1% TFA - アセトニトリルの勾配で、 C18 カラムを使用する) で精製して、 295 mg (43 %) の生成物を得た。

40

50

【0515】

【化243】

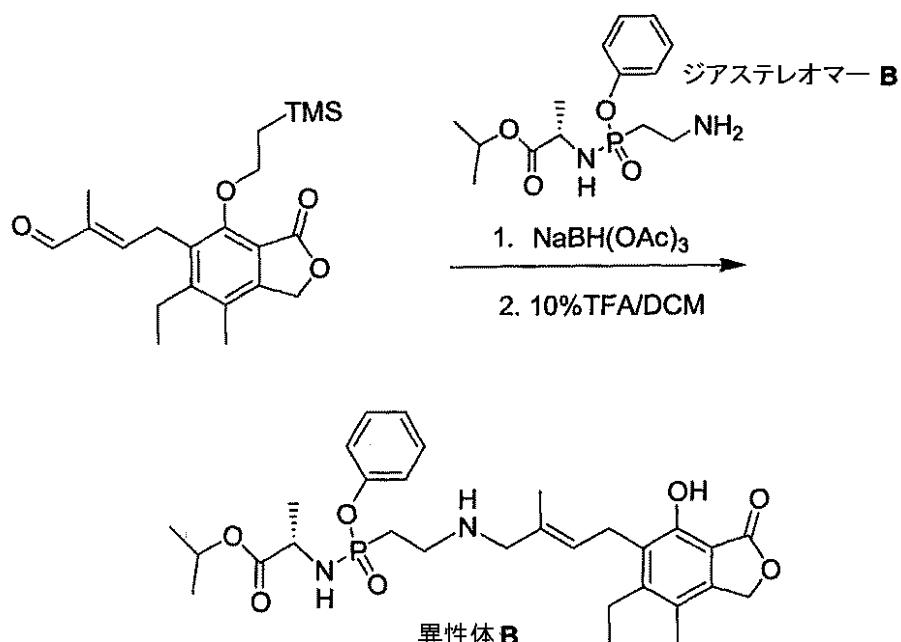
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 -1.25 (m, 12H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.66 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 28.07 ppm; MS (m/z) 571.3 [M-H]⁺, 573.0 [M+H]⁺.

10

(実施例39：本発明の代表的な化合物の調製ジアステレオマー)

【0516】

【化244】



20

30

(2-(2-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ-エチル]-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸イソプロピルエステルB)

4-[6-エチル-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エナール (450 mg, 1.2 mmol) の溶液を、2-[(2-アミノエチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸イソプロピルエステルB（実施例38を参照のこと；490 mg, 1.56 mmol）と共に、CH₂Cl₂ (5 mL) 中にて、外界温度で、1時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (381 mg, 1.8 mmol) を加え、その反応を、一晩進行させ、次いで、NaHCO₃飽和水溶液を加えることにより、クエンチした。生成物を EtOAc で抽出した。減圧下にて有機層を除去し、その残渣を、0 °C で、2時間にわたって、10% TFA / CH₂Cl₂ (5 mL) に再懸濁した。ピリジン (0.5 mL) を加えることにより、その反応混合物を中和した。濃縮した後、粗生成物を RP-HPLC（これは、H₂O、0.1% TFA - アセトニトリルの勾配で、C18カラムを使用する）で精製して、271 mg (40%) の生成物を得た。

40

【0517】

50

【化245】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 -1.25 (m, 9H), 1.25 (d, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.65 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 27.36 ppm; MS (m/z) 571.3 [M-H]⁺, 573.0 [M+H]⁺.

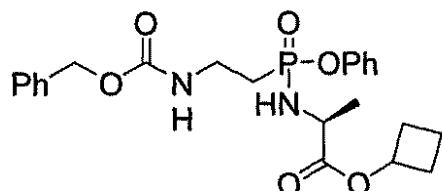
(実施例40：本発明の代表的な化合物の調製)

10

(キラルカラムクロマトグラフィーによる2(S)-[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸シクロブチルエステルのジアステレオマー分離)

【0518】

【化246】



20

ジアステレオマー2(S)-[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ]-プロピオン酸エチルエステルの分離について記述した方法と類似の方法を使用して、ジアステレオマー分離を達成した。

【0519】

このクロマトグラフィー条件は、以下のとおりであった：

移動相：EtOH

流速：4.5 mL / 分

30

実行時間：30分間

検出：254 nmでのUV

温度：外界温度

試料調製物：移動相溶媒中で180 mg / mL

装填：0.5 mL (90 mg)

溶出プロフィール：ジアステレオマーAの保持時間 = 21.2分間

ジアステレオマーBの保持時間 = 24.9分間

【0520】

【化247】

ジアステレオマー-A; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.97-2.37 (m, 6H), 3.42 (t, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.66 (brs, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 29.82 ppm.

ジアステレオマー-B; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (d, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.95-2.37 (m, 6H), 3.47 (t, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.55 (brs, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H) ppm; ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3) δ 29.43 ppm.

10

20

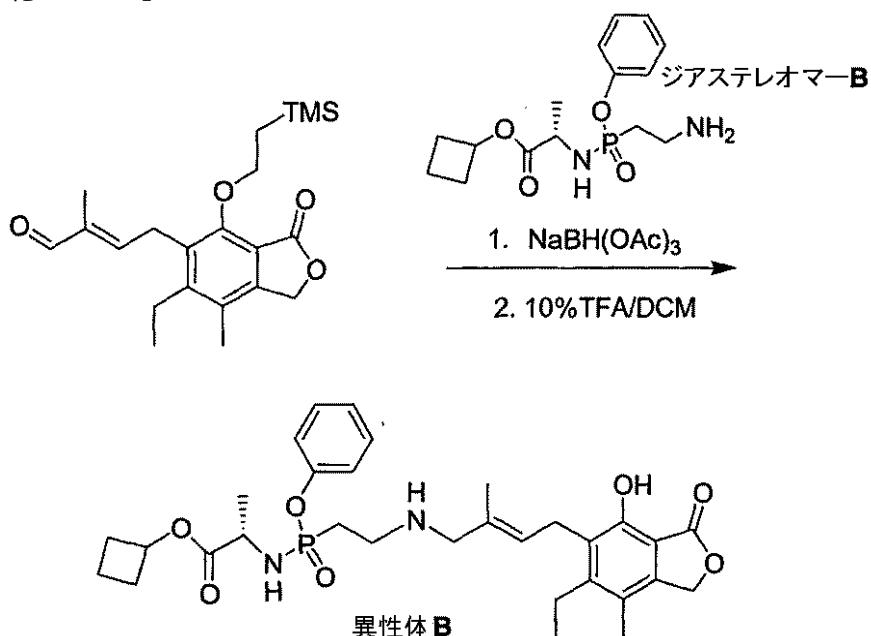
30

40

50

【0521】

【化248】



((2 - ({ 2 - [4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - フエノキシ - ホスフィノイルアミノ) - ホスホン酸シクロブチルエステル B)

4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - メチル - ブタ - 2 - エナール (600 mg, 1.6 mmol) の溶液を、2 - [(2 - アミノエチル) - フエノキシ - ホスフィノイルアミノ] - プロピオン酸シクロブチルエステル B (830 mg, 1.82 mmol) と共に、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中にて、外界温度で、1時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (509 mg, 2.4 mmol) を加えた。その反応を、一晩進行させ、次いで、 NaHCO_3 飽和水溶液を加えることにより、クエンチした。生成物を EtOAc で抽出した。減圧下にて有機層を除去し、その残渣を、0 度、2 時間にわたって、10% TFA / CH_2Cl_2 (15 mL) に再懸濁した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (0.5 mL) を加えることにより、その反応混合物を中和した。有機層を分離し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗生成物を RP-HPLC

(これは、H₂O、O₂、1%TFA-アセトニトリルの勾配で、C18カラムを使用する)で精製して、270mg(24%)の生成物を得た。

【0522】

【化249】

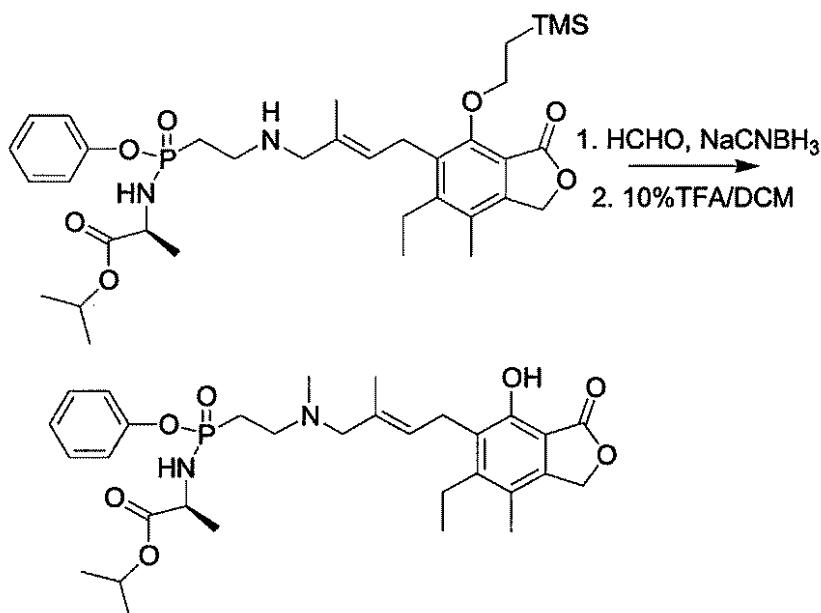
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 (t, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.58-1.79 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.75 (q, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.65 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 27.34 ppm; MS (m/z) 583.2 [M-H]⁺, 585.0 [M+H]⁺.

10

(実施例41：本発明の代表的な化合物の調製)

【0523】

【化250】



20

30

(2-(2-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル-メチル-アミノ]-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸イソプロピルエステルA)

2-(2-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル]-2-メチル-ブタ-2-エニルアミノ]-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸イソプロピルエステル(70mg、0.104mmol)の1:1 DCM/EtOH(1.5mL)溶液に、37%HCHO(76μL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(26mg、0.42mmol)および酢酸(24μL)を加えた。その混合物を、室温で、16時間攪拌した後、NaHCO₃飽和水溶液を加えた。その溶液混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗生成物を、0℃で、2時間にわたって、10%TFA/CH₂Cl₂(1mL)溶液に再懸濁した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2mL)を加えることにより、その反応混合物を中和し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗混合物をRPHPLC(これは、H₂O、0.05%TFA-アセトニトリルの勾配で、C18カラムを使用する)で精製して、25mg(35%)の生成物を得た。

40

50

【0524】

【化251】

¹H NMR

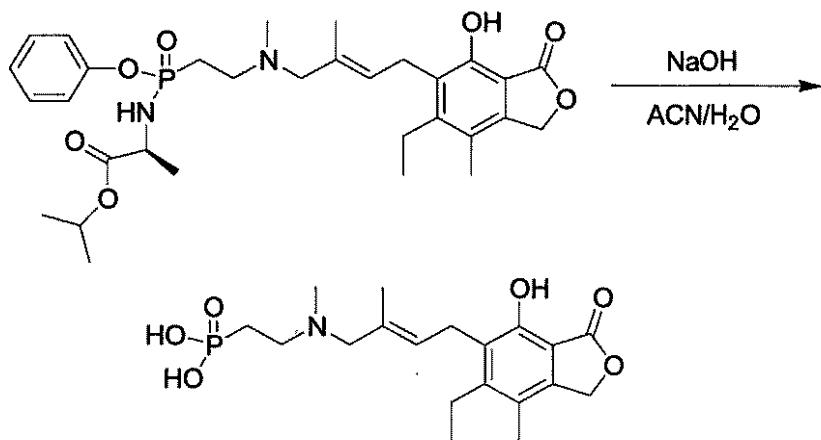
(300 MHz, CD₃OD) δ 1.13 -1.25 (m, 12H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.66 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.37 (m, 2H) ppm; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 27.75 ppm; MS (m/z) 587.0 [M+H]⁺.

10

(実施例42：本発明の代表的な化合物の調製)

【0525】

【化252】



20

((2-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル]-メチル-アミノ)-エチル)-ホスホン酸)

2-[4-(6-エチル-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-ブタ-2-エニル-メチル-アミノ]-エチル}-フェノキシ-ホスフィノイルアミノ)-ホスホン酸イソプロピルエステル (7 mg, 0.012 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) および H₂O (0.4 mL) 溶液に、1N NaOH (0.4 mL) を加えた。その混合物を、外界温度で、一晩攪拌し、そして 1N HCl 水溶液 (0.4 mL) を加えることにより、クエンチした。真空中で溶媒を除去し、その生成物を分取逆相 HPLC (アセトニトリル、0.05% CF₃COOH と共に水) で精製して、3.5 mg (60%) の所望生成物を得た。

30

【0526】

【化253】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ =

40

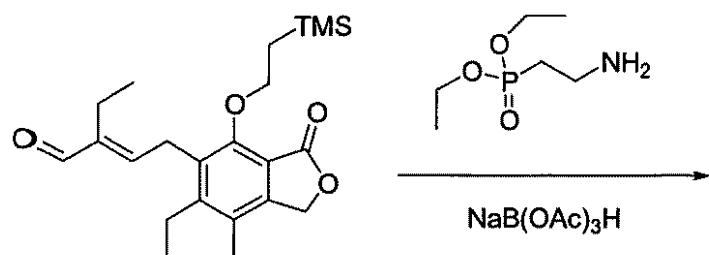
1.16 (t, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.72 (m, 1H) ppm. ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 20.19 ppm; MS (m/z) 398.2 [M+H]⁺.

(実施例43：本発明の代表的な化合物の調製)

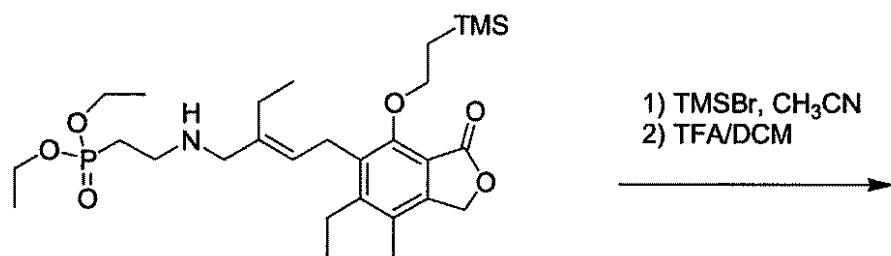
本発明の代表的な化合物は、以下で図示するように、調製できる。

【0527】

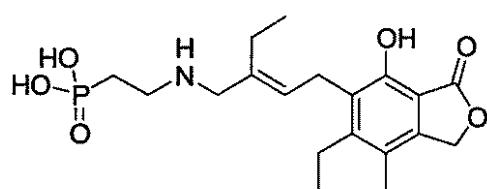
【化254】



10



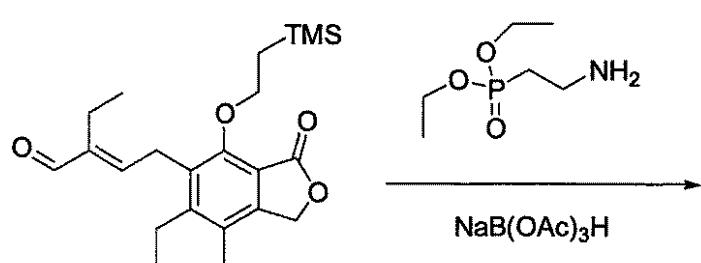
20



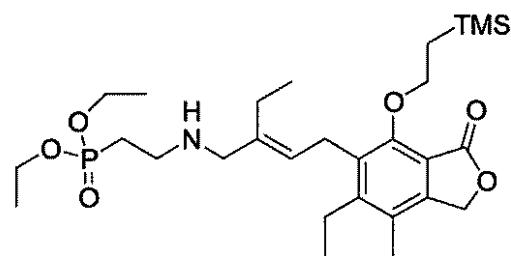
(個々の工程)

【0528】

【化255】



30



40

((2 - { 2 - エチル - 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - ブタ - 2 - エニルアミノ } - エチル) - ホスホン酸ジエチルエステル)
2 - エチル - 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシラ

50

ニル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - ブタ - 2 - エナール (26.6 mg、0.068 mmol) およびアミノエチルホスホン酸ジエチルエステルシユウ酸塩 (20.4 mg、0.075 mmol) を D M F (0.8 mL) に溶解した。酢酸 (20.5 mg、0.342 mmol) を加え、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (27.6 mg、0.137 mmol) を加えた。8 時間後、その粗反応混合物を R P - H P L C (溶離液：水 / M e C N) で精製して、凍結乾燥後、24.9 mg (65%) の所望生成物を得た。

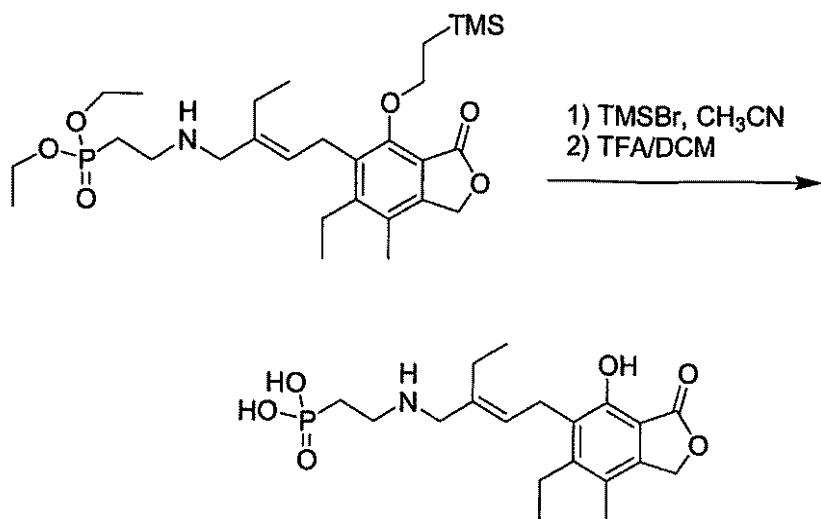
【0529】

【化256】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 9H), 1.10 - 1.24 (m, 8H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.35 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 4.15 (m, 4H), 4.29 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.47 (m, 1H) ppm; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 27.71 ppm; MS = 554 [M⁺+1].

【0530】

【化257】



({ 2 - [2 - エチル - 4 - (6 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル) - ブタ - 2 - エニルアミノ] - エチル } - ホスホン酸)

(2 - { 2 - エチル - 4 - [6 - エチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシリル - エトキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン - 5 - イル] - ブタ - 2 - エニルアミノ } - エチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (24.9 mg、0.045 mmol) を D M F (0.5 mL) および D C M (0.5 mL) に溶解した。臭化トリメチルシリル (68.7 mg、0.449 mmol) を加え、その反応物を室温で攪拌した。20 時間後、この反応を M e O H (0.15 mL) でクエンチした。真空中で溶媒を蒸発させ、その粗製物質を R P - H P L C (溶離液：水 / M e C N) で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、8.0 mg の遊離ホスホン酸ホスホン酸 [M S : 498 M⁺ + 1] を得た。

【0531】

この物質を D C M (0.5 mL) に溶解した。T F A (0.05 mL) を加え、そして室温での攪拌を継続した。20 分後、真空中で溶媒を除去し、その粗製物質を R P - H P

10

20

30

40

50

L C (溶離液：水 / M e C N * 0 . 1 % T F A) で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、そして凍結乾燥して、T F A 塩として、4 . 4 m g (5 4 %) の生成物を得た。

【 0 5 3 2 】

【 化 2 5 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.05 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.67 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 5.36 (m, 1H) ppm.; ³¹P NMR (121 MHz, DMSO-d6): δ = 16.93 ppm; MS = 398 [M⁺+1].

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/035136												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/662 C07F9/28 A61P37/00 A61P35/00 A61P31/00 A61P29/00														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">PANKIEWICZ, K. W. ET AL: "Novel Mycophenolic adenine bis(phosphonate) analogues as potential differentiation agents against human leukemia" J. MED CHEM, vol. 45, 2002, pages 703-712, XP008037228 see conclusions figure 2</td> <td style="padding: 2px;">1-31, 38-50, 54-60</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">CLARK J. L. ET AL: "Mycophenolic acid analogues as potential agents against West nile virus infection" ABSTRACTS OF PAPERS 226TH ACS NATIONAL MEETING, NEW YORK, SEPTEMBER 7-11, 2003, 2003, XP008037231 abstract</td> <td style="padding: 2px;">1-31, 38-50, 54, 55, 62-67</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	PANKIEWICZ, K. W. ET AL: "Novel Mycophenolic adenine bis(phosphonate) analogues as potential differentiation agents against human leukemia" J. MED CHEM, vol. 45, 2002, pages 703-712, XP008037228 see conclusions figure 2	1-31, 38-50, 54-60	X	CLARK J. L. ET AL: "Mycophenolic acid analogues as potential agents against West nile virus infection" ABSTRACTS OF PAPERS 226TH ACS NATIONAL MEETING, NEW YORK, SEPTEMBER 7-11, 2003, 2003, XP008037231 abstract	1-31, 38-50, 54, 55, 62-67		-/-	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	PANKIEWICZ, K. W. ET AL: "Novel Mycophenolic adenine bis(phosphonate) analogues as potential differentiation agents against human leukemia" J. MED CHEM, vol. 45, 2002, pages 703-712, XP008037228 see conclusions figure 2	1-31, 38-50, 54-60												
X	CLARK J. L. ET AL: "Mycophenolic acid analogues as potential agents against West nile virus infection" ABSTRACTS OF PAPERS 226TH ACS NATIONAL MEETING, NEW YORK, SEPTEMBER 7-11, 2003, 2003, XP008037231 abstract	1-31, 38-50, 54, 55, 62-67												
	-/-													
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.												
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claims(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														
Date of the actual completion of the International search 19 April 2005		Date of mailing of the international search report 28/04/2005												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gonzalez Ramon, N												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2004/035136

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/090690 A (CHEN XIAOWU; GILEAD SCIENCES INC ; BECKER MARK M (US); BRYANT CLIFFORD) 6 November 2003 (2003-11-06) claims 3,15-88,95,96,132-136	1-52, 54-77
Y	SINTCHAK M. D. ET AL: "The structure of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and the design of novel inhibitors" IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 47, 2000, pages 163-184, XP008037216 see conclusions page 177; figures 6c,7	1-52, 54-77
A	WO 92/00988 A (BODOR NICHOLAS S) 23 January 1992 (1992-01-23) abstract; claim 8 page 75; example 8	1-52, 54-77
A	WO 96/40156 A (ELIZANOR BIOPHARMACEUTICALS INC) 19 December 1996 (1996-12-19) claims 9,10	1-52, 54-77
A	WO 98/04569 A (GILEAD SCIENCES, INC) 5 February 1998 (1998-02-05) claims 2,26; example 16	1-52, 54-77
P,Y	WROBLEWSKI A E ET AL: "Synthesis of (1R,2S)- and (1S,2S)-3-(4-carbamoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydroxypropylphosphonates" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 9, 10 May 2004 (2004-05-10), pages 1457-1464, XP004505351 ISSN: 0957-4166 figures 1,2	1-52, 54-77

International Application No. PCT/US2004 /035136

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 56-59, 62-65, 68-71, 74, 75 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 53

Claim 53 "as described herein" cannot be accepted under Art. 6 PCT and Rule 6.2(a). A claim should be understandable without reference to the description.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/035136

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

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 56-59, 62-65, 68-71, 74, 75 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: **53**
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2004/035136

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03090690	A	06-11-2003		AU 2003228707 A1 AU 2003231765 A1 AU 2003231766 A1 BR 0309557 A BR 0309573 A CA 2481261 A1 CA 2481285 A1 CA 2481449 A1 EP 1509537 A2 EP 1501841 A2 WO 03090690 A2 WO 03091264 A2 WO 03090691 A2 US 2004121316 A1		10-11-2003 10-11-2003 10-11-2003 01-03-2005 01-02-2005 06-11-2003 06-11-2003 06-11-2003 02-03-2005 02-02-2005 06-11-2003 06-11-2003 06-11-2003 24-06-2004
WO 9200988	A	23-01-1992		US 5177064 A AT 150759 T AU 649466 B2 AU 8300091 A CA 2087194 A1 DE 69125377 D1 EP 0539493 A1 JP 5509313 T WO 9200988 A1 US 5618803 A US 5413996 A		05-01-1993 15-04-1997 26-05-1994 04-02-1992 14-01-1992 30-04-1997 05-05-1993 22-12-1993 23-01-1992 08-04-1997 09-05-1995
WO 9640156	A	19-12-1996		US 5854227 A AU 6094996 A CA 2224067 A1 DE 69633333 D1 EP 0831845 A1 WO 9640156 A1		29-12-1998 30-12-1996 19-12-1996 14-10-2004 01-04-1998 19-12-1996
WO 9804569	A	05-02-1998		AT 240339 T AU 713374 B2 AU 3897097 A CA 2261619 A1 CN 1244200 A DE 69722004 D1 DE 69722004 T2 DK 915894 T3 EP 0915894 A1 ES 2198003 T3 HK 1020964 A1 JP 2000515866 T KR 2000029705 A NZ 333687 A PT 915894 T TW 444020 B TW 470748 B WO 9804569 A1 US RE38333 E1 US 5977089 A US 6043230 A US 6069249 A US 5922695 A		15-05-2003 02-12-1999 20-02-1998 05-02-1998 09-02-2000 18-06-2003 01-04-2004 15-09-2003 19-05-1999 16-01-2004 16-01-2004 28-11-2000 25-05-2000 25-08-2000 31-10-2003 01-07-2001 01-01-2002 05-02-1998 25-11-2003 02-11-1999 28-03-2000 30-05-2000 13-07-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 F 9/655 (2006.01)	C 0 7 F 9/655	C S P
C 0 7 F 9/6533 (2006.01)	C 0 7 F 9/6533	
C 0 7 F 9/576 (2006.01)	C 0 7 F 9/572	Z
	C 0 7 F 9/576	

(31)優先権主張番号 PCT/US04/013198

(32)優先日 平成16年4月26日(2004.4.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/US04/013063

(32)優先日 平成16年4月26日(2004.4.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/US04/013064

(32)優先日 平成16年4月26日(2004.4.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 チョー, イソップ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, ノートル ダム ドライブ 1656

(72)発明者 キルシュベルク, トールステン エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, カールモント ドライブ 2431, ナンバー 11

(72)発明者 ワトキンス, ウィル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94087, サニーベール, オネイダ ドライブ 626

(72)発明者 ファーディス, マリア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, アバディーン ドライブ 105

(72)発明者 チョン, リー エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94560, ニューアーク, マーステン ドライブ 37469

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA37 DA38 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB11

ZB26 ZB33

4H050 AB28 AB29