(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-544611
(P2009-544611A)
(43)公表日　平成21年12月17日(2009.12.17)

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
C07F	9/40	(2006.01)	C07F	9/40	CSPD	4C086
C07F	9/32	(2006.01)	C07F	9/32		4H050
C07F	9/6553	(2006.01)	C07F	9/6553		
C07F	9/6503	(2006.01)	C07F	9/6503		
C07F	9/6558	(2006.01)	C07F	9/6558		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 209 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-520791 (P2009-520791)
(86)(22)出願日　平成19年7月16日 (2007.7.16)
(85)翻訳文提出日　平成21年1月15日 (2009.1.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/016123
(87)国際公開番号　WO2008/010985
(87)国際公開日　平成20年1月24日 (2008.1.24)
(31)優先権主張番号　60/832,014
(32)優先日　平成18年7月20日 (2006.7.20)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/920,541
(32)優先日　平成19年3月28日 (2007.3.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)

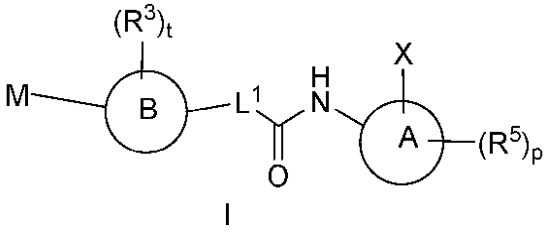
(71)出願人　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
MERCK & COMPANY INCOPORATED
アメリカ合衆国．ニュージャーシィ，ローウエイ，イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤　健司
(74)代理人　100116045
弁理士　横山　勲

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤としてのリン誘導体

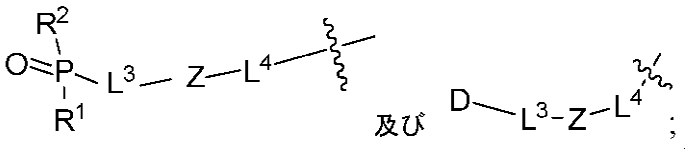
(57)【要約】
本発明は、新規なクラスのリン誘導体に関する。該リン誘導体は、癌を治療するために使用することができる。該リン化合物はまた、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し得て、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導すること、それによってかかる細胞の増殖を阻害すること、における使用に好適である。したがって、本発明化合物は、新生細胞の増殖により特徴づけられる腫瘍をもつ患者の治療において有用である。本発明化合物はまた、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び炎症性疾患のような、ＴＲＸ介在性の疾患の予防及び治療においても、また、神経変性疾患のような、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患の予防及び／又は治療においても有用であってよい。本発明はさらに、該リン誘導体を含んでなる医薬組成物、及び、追従しやすく、かつ、治療上有効な量のリン誘導体をインビボで生ぜしめる、これらの医薬組成物の安全な投薬レジメンを提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ

［式中、
環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；
環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；
Ｍは、
【化２】



から選択され；
Ｄは、Ｐ（Ｏ）含有ヘテロシクリルであり、ここで、該ヘテロシクリルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；
R^1及びR^2は、独立して、－ＯＲ、－NR^7R^8、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルケニル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキニル、置換又は未置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、－$(CR^a_2)_rR^9$、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ$(CR^a_2)_rR^9$、－Ｏ$(CR^a_2)_rC$（Ｏ）NR^7R^8、－Ｏ$(CR^a_2)_rNR^7R^8$、及び－Ｏ$(CR^a_2)_r$ＯＲから選択され；
或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；
或いは、R^2及びR^6は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；
或いは、R^1及びR^4は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；
R^3は、独立して、水素、－ＯＲ、－NR^7R^8、－NO_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NR^7R^8、－NR^7R^8Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－ＮＨSO_2－、C_1－C_7アルキル－SO_2ＮＨ－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ、又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され；
R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－NR^7R^8、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NR^7R^8、－NR^7R^8Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）$(OR)_2$、オキソ、置換又は未置換のC_1－C_6アルキル、置換又は未置換のC_1－C_4アルケニル、置換又は未置換のC_1－C_4アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；
或いは、R^4及びR^6は、それらが結合するＣ原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し、これは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^5は、独立して、水素、OH、NH_2、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－C（＝O）O－、C_1－C_7アルキル－C（＝O）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノ、又はL^2－R^9から選択され、

R^7及びR^8は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、－C（O）O－C_1－C_7アルキル、－P（O）CR^a_2、－P（O）（OR）$_2$、－（CR^a_2）$_r$ヘテロアリール、－（CR^a_2）$_r$ヘテロシクリル、－（CR^a_2）$_r$$C_3$－$C_8$シクロアルキル、及び－（$CR^a_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、及びC_3－C_8シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、OH、NH_2、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－C（＝O）O－、C_1－C_7アルキル－C（＝O）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され、

Rは、独立して、H、C_1－C_7アルキル、又はC_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^aは、独立して、H及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^1は、（CH_2）$_r$、エテニル、又はシクロプロピルであり；

L^2は、独立して、結合、C_1－C_4アルキレン、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－O－、－S－、－N－、－C（＝O）NH－、－NHC（＝O）－、－NHC（＝O）NH－、－SO_2NH－、－$NHSO_2$－、－SO_2－、－C（＝O）－、又は－C（＝O）O－から選択され；

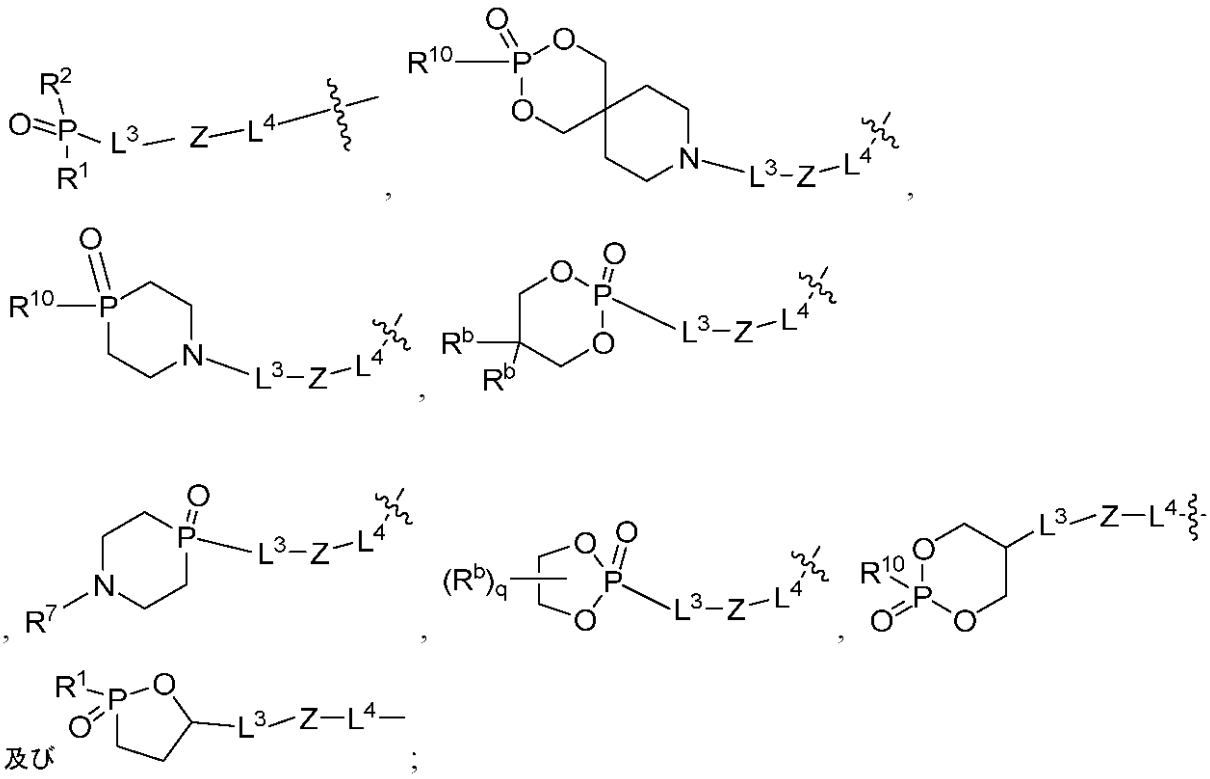
L^3は、結合、－（CR^a_2）$_r$C（O）（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$O（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$C（O）NR^7（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$$NR^7$C（O）（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$OC（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）O（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、又は－（$CR^4R^6$）$_n$－であり；

L^4は、結合、－（CR^a_2）$_r$C（O）（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$O（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$C（O）NR^7（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$$NR^7$C（O）（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$OC（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）O（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、又は－（$CR^4R^6$）$_n$－であり；

Xは、SH又はNH_2であり；

Zは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

ｎは、０、１、２、３、又は４であり；
ｐは、１、２、３、又は４であり；
ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；
ｔは、１、２、３、又は４である］
により表わされる化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。
【請求項２】
環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；
環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；
Ｍは、
【化３】



から選択され；
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルケニル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキニル、置換又は未置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｒ^{9}、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｒ^{9}、－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、及び－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＯＲから選択され；
或いは、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それらが結合するリン原子と一緒になって、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよいリン含有ヘテロ環を形成し；
或いは、Ｒ^{2}及びＲ^{6}は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよいヘテロ環を形成し；
或いは、Ｒ^{1}及びＲ^{4}は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよいヘテロ環を形成し；
Ｒ^{3}は、独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－ＮＨＳＯ$_{2}$－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アル

キルアミノ、又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－NR^7R^8、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NR^7R^8、－NR^7R^8Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、オキソ、置換又は未置換のC_1－C_6アルキル、置換又は未置換のC_1－C_4アルケニル、置換又は未置換のC_1－C_4アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；

或いは、R^4及びR^6は、それらが結合するＣ原子と一緒になって、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよいヘテロ環又はカルボ環を形成し；

R^5は、独立して、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノ、又はL^2－R^9から選択され、

R^7及びR^8は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1－C_7アルキル、－Ｐ（Ｏ）CR^a_2、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－（CR^a_2）$_r$ヘテロアリール、－（CR^a_2）$_r$ヘテロシクリル、－（CR^a_2）$_r$$C_3$－$C_8$シクロアルキル、及び－（$CR^a_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、ヘテロアリール、及びアリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、又はアリールは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{10}は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、－（CR^a_2）$_r$ヘテロアリール、－（CR^a_2）$_r$ヘテロシクリル、－（CR^a_2）$_r$$C_3$－$C_8$シクロアルキル、及び－（$CR^a_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され、

Ｒは、独立して、Ｈ、C_1－C_7アルキル、又はC_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^aは、独立して、Ｈ及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^bは、独立して、Ｈ及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^1は、（CH_2）$_r$、エテニル、又はシクロプロピルであり；

L^2は、独立して、結合、C_1－C_4アルキレン、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－SO_2NH－、－$NHSO_2$－、－SO_2－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択され；

L^3は、結合、－（CR^a_2）$_r$Ｃ（Ｏ）（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$Ｏ（Ｃ

$R^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}C(O)NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}C(O)(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}C(O)NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}OC(O)NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}C(O)O(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、又は$-(CR^{4}R^{6})_{n}-$であり；

L^{4}は、結合、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}C(O)(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}O(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}C(O)NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}C(O)(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}C(O)NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}OC(O)NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}C(O)O(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}(CR^{a}{}_{2})_{r}-$、又は$-(CR^{4}R^{6})_{n}-$であり；

Xは、ＳＨ又はNH_{2}であり；

Ｚは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又は$C_{3}-C_{8}$シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

ｎは、０、１、２、３、又は４であり；

ｐは、１、２、３、又は４であり；

ｑは、１又は２であり；

ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；

ｔは、１、２、３、又は４である、

請求項１に記載の化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項３】

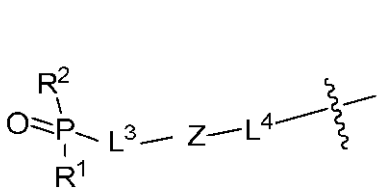
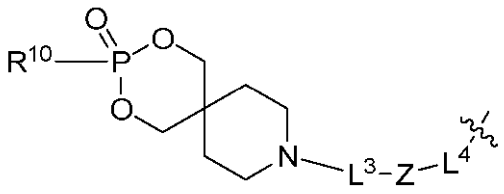
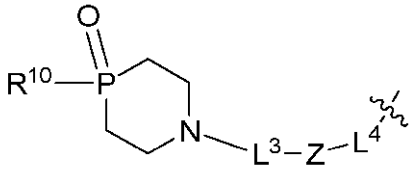
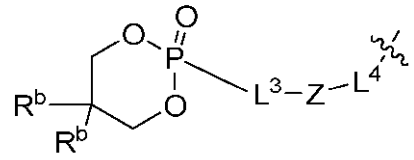
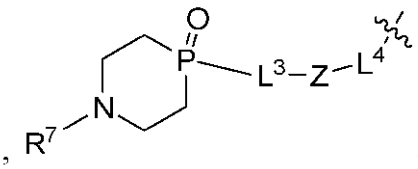
環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、

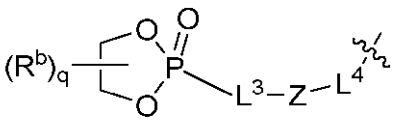
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

Ｍは、

【化４】


,

,

,

,

,

及び

;

から選択され；

R^{1}及びR^{2}は、独立して、－ＯＲ、$-NR^{7}R^{8}$、置換又は未置換の$C_{1}-C_{10}$アルキル、置換又は未置換の$C_{1}-C_{10}$アルケニル、置換又は未置換の$C_{1}-C_{10}$アルキニル、置換又は未置換の$C_{3}-C_{10}$シクロアルキル、$-(CR^{a}{}_{2})_{r}R^{9}$、－ＯＲ$C(O)OR$、$-O(CRa_{2})_{r}R^{9}$、$-O(CR^{a}{}_{2})_{r}C(O)NR^{7}R^{8}$、$-O(CR^{a}{}_{2})_{r}NR^{7}R^{8}$、及び$-O(CR^{a}{}_{2})_{r}OR$から選択され；

或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；

或いは、R^2及びR^6は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；

或いは、R^1及びR^4は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；

R^3は、独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ、又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノから選択され；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、オキソ、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_4$アルケニル、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；

或いは、R^4及びR^6は、それらが結合するＣ原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し；

R^5は、独立して、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノ、又はＬ^2－Ｒ^{9}から選択され、

R^7及びR^8は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロアリール、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロシクリル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、及び－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、及びＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^{10}は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロアリール、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロシクリル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、及び－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノから選択され、

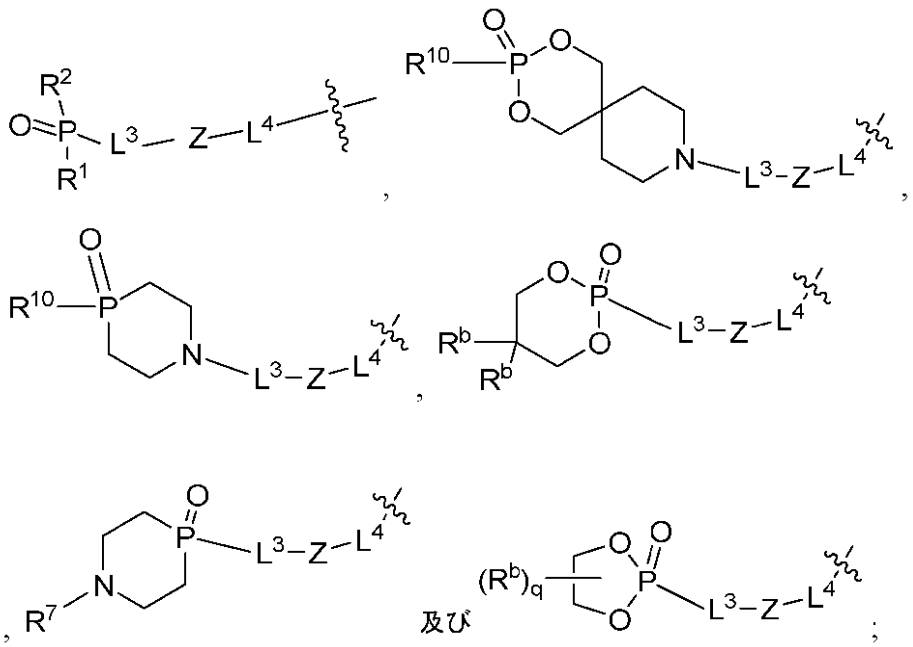
Ｒは、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、又はＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルであり、

ここで、アルキル又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；
Ｒ^{a}は、独立して、Ｈ及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルから選択され、ここで、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；
Ｒ^{b}は、独立して、Ｈ及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルから選択され、ここで、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；
Ｌ^{1}は、（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$、エテニル、又はシクロプロピルであり；
Ｌ^{2}は、独立して、結合、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、－ＮＨＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択され；
Ｌ^{3}は、結合、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｏ－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}－、又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり；
Ｌ^{4}は、結合、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｏ－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}－、又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり；
Ｘは、ＳＨ又はＮＨ$_{2}$であり；
Ｚは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；
ｎは、０、１、２、３、又は４であり；
ｐは、１、２、３、又は４であり；
ｑは、１又は２であり；
ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；
ｔは、１、２、３、又は４である、
請求項２の化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項４】

環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；
環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；
Ｍは、

【化５】



から選択され；

R^1及びR^2は、独立して、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、未置換のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、未置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｒ^9、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｒ^9、－Ｏ（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－Ｏ（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ＮＲ^{7}Ｒ^8、及び－Ｏ（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ＯＲから選択され；

或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；

R^3は、水素であり；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＨ$_2$、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、オキソ、又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

R^5は、Ｌ^2－Ｒ^{9}であり；

R^7及びR^8は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロアリール、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロシクリル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、及び－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、ヘテロアリール、及びアリールから選択され、ここで、ヘテロアリール、アリール、又はアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^{10}は、独立して、未置換のＣ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、又は未置換のアリールから選択され；

R^{11}は、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、ハロ、ＣＦ$_3$、ＯＨ、又はＣ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシから選択され、

Ｒは、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、又はＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルであり、ここで、アルキル又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

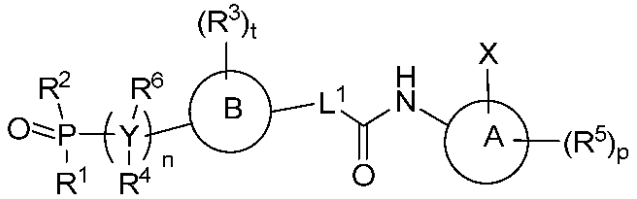
R^aは、独立して、Ｈ及びＣ$_1$－Ｃ$_7$アルキルから選択され、ここで、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^bは、独立して、Ｈ及びＣ$_1$－Ｃ$_7$アルキルから選択され、ここで、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

L^1は、（ＣＨ$_2$）$_r$又はエテニルであり；

L^2は、結合であり；
L^3は、結合、－（$CR^{a}{}_2$）$_r$Ｏ－、－（$CR^{a}{}_2$）$_r$Ｃ（Ｏ）－、－（$CR^{a}{}_2$）$_r$ＮＲ^7－、又は－（CR^4R^6）$_n$－であり；
L^4は、結合又は－（CR^4R^6）$_n$－であり；
Ｘは、NH_2であり；
Ｚは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；
ｎは、０、１、又は２であり；
ｐは、１、２、３、又は４であり；
ｑは、１又は２であり；
ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；
ｔは、０、１、２、３、又は４である、
請求項３の化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項５】
式ＩＩ：
【化６】



［式中、
R^1及びR^2は、独立して、ＯＨ、NR^7R^8、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルケニル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキニル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルコキシ、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は置換又は未置換のアリールから選択され；
或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；
或いは、R^2及びR^6は、それらが各々結合するリン及びＹ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；
或いは、R^1及びR^4は、それらが各々結合するリン及びＹ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；
R^3は、独立して、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ、又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され；
R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、ＯＨ、NR^7R^8、ハロ、又は、置換又は未置換のC_1－C_4アルキル、置換又は未置換のC_1－C_4アルケニル、置換又は未置換のC_1－C_4アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；
或いは、R^4及びR^6は、それらが結合するＹ原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し；
R^5は、独立して、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアル

キルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－C（＝O）O－、C_1－C_7アルキル－C（＝O）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノ、又はL^2－R^9から選択され、ここで、R^9は、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、置換又は未置換のアリール、又は、置換又は未置換のC_3－C_8シクロアルキルであり、L^2は、結合、C_1－C_4アルキレン、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－O－、－S－、－N－、－C（＝O）NH－、－NHC（＝O）－、－NHC（＝O）NH－、－SO_2NH－、－$NHSO_2$－、－SO_2－、－C（＝O）－、又は－C（＝O）O－から選択され；

R^7及びR^8は、独立して、水素、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールから選択され；

環Aは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり；

環Bは、ヘテロアリール又はアリールであり；

nは、０、１、２、３、又は４であり；

pは、１、２、３、又は４であり；

tは、１、２、３、又は４であり；

L^1は、$(CH_2)_r$、エテニル、又はシクロプロピルであり、ここで、rは、０、１、又は２であり；

Xは、SH又はNH_2であり；

Yは、C又はNであり；

ただし、環Aは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではない］

により表わされる請求項３の化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項６】

R^1及びR^2は、独立して、OH、NR^7R^8、置換又は未置換のC_1－C_4アルキル、置換又は未置換のC_1－C_4アルコキシ、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールから選択され；

或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；

R^3は、水素、OH、NH_2、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－C（＝O）O－、C_1－C_7アルキル－C（＝O）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ、又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、OH、NH_2、ハロ、又は、未置換のC_1－C_4アルキルであり；

或いは、R^4及びR^6は、それらが結合するY原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し；

R^5は、水素、OH、NH_2、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－C（＝O）O－、C_1－C_7アルキル－C（＝O）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノ、又はL^2－R^9から選択され、ここで、R^9は、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールであり、L^2は、結合、C_1－C_4アルキレン

、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－SO_2ＮＨ－、－ＮＨSO_2－、－SO_2－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択され；

R^7及びR^8は、独立して、水素、置換又は未置換のC_1－C_4アルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールから選択され；

環Ａは、５ないし６員の単環式ヘテロアリール又は６員の単環式アリールであり；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

ｎは、０、１、２、３、又は４であり；

ｐは、１、２、３、又は４であり；

ｔは、１、２、３、又は４であり；

L^1は、$(CH_2)_r$、エテニル、又はシクロプロピルであり、ここで、ｒは、０、１、又は２であり；

Ｘは、ＳＨ又はNH_2であり；

Ｙは、Ｃ又はＮであり；

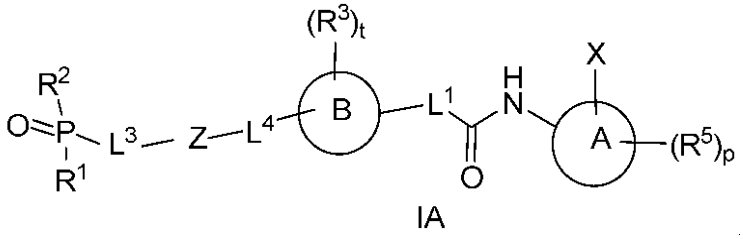
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではない、

請求項５の化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項７】

式ＩＡ：

【化７】



IA

［式中、

環Ａは、フェニル、ピリジル、又はピリミジニルであり；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

R^1及びR^2は、独立して、－ＯＲ、未置換のC_1－C_{10}アルキル、未置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、－$(CR^a_2)_rR^9$、又は－Ｏ$(CR^a_2)_rR^9$から選択され；

R^3は、水素であり；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－NH_2、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－NH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）$(OR)_2$、オキソ、又は未置換のC_1－C_6アルキルであり；

R^5は、L^2－R^9であり；

R^9は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、ヘテロアリール、及びアリールから選択され、ここで、ヘテロアリール、アリール、又はアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、C_1－C_7アルキル、ハロ、ハロアルキル、ＯＨ、又はC_1－C_7アルコキシから選択され、

Ｒは、独立して、Ｈ、C_1－C_7アルキル、又はC_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^aは、独立して、Ｈ及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^1は、$(CH_2)_r$又はエテニルであり；

L^2は、結合であり；

L^3は、結合、－$(CR^a_2)_rC$（Ｏ）NR^7－、－$(CR^a_2)_rNR^7C$（Ｏ）

－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{r}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、又は－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}－、又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり；

Ｌ^{4}は、結合又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり

Ｘは、ＮＨ$_{2}$であり；

Ｚは、結合であり；

ｎは、０、１、又は２であり；

ｐは、１であり；

ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；

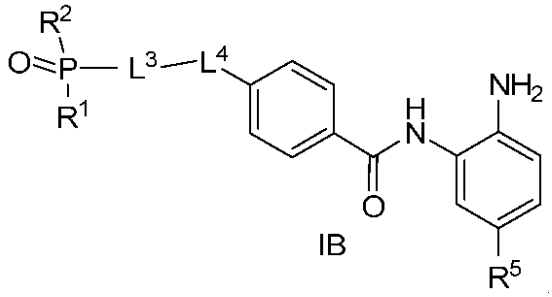
ｔは、１、２、３、又は４である］

により表わされる請求項３の化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項８】

式ＩＢ：

【化８】



［式中、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、－ＯＲ又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；

Ｒ^{4}及びＲ^{6}は、水素であり；

Ｒ^{5}は、Ｌ^{2}－Ｒ^{9}であり；

Ｒ^{9}は、独立して、水素、未置換又は置換のヘテロアリール、又は、未置換又は置換のアリールから選択され；

Ｒ^{a}は、独立して、Ｈ及び未置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；

Ｒ^{b}は、未置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり；

Ｌ^{3}は、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{r}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、又は－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}－であり；

Ｌ^{4}は、結合又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり；

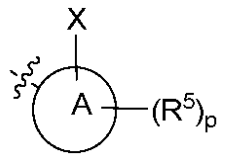
ｎは、０、１、又は２であり；

ｒは、独立して、０、１、２、又は３である］

により表わされる請求項７の化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

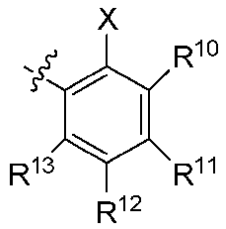
【請求項９】

【化９】

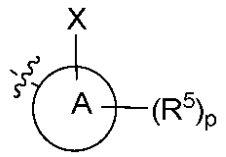


が、

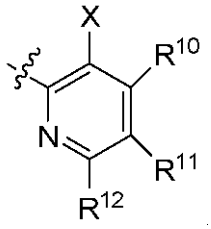
【化１０】



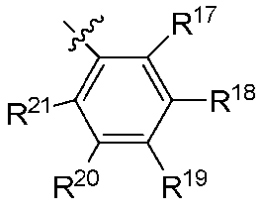
であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、及びＲ１３は、互いに独立して、水素又はフルオロであり；
Ｒ１２は、水素、置換又は未置換のフェニル、又は、置換又は未置換のチエニルであり、かつＸはアミノである、請求項７の化合物。
【請求項１０】
【化１１】



が、
【化１２】

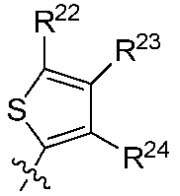


であり、
Ｒ１０及びＲ１１は、互いに独立して、水素又はフルオロであり；
Ｒ１２は、水素、置換又は未置換のフェニル、又は、置換又は未置換のチエニルであり、かつＸはアミノである、請求項７の化合物。
【請求項１１】
Ｒ１２が、
【化１３】

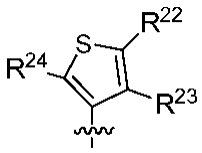


であり、
Ｒ１７及びＲ２１は、独立して、水素又はフルオロから選択され；
Ｒ１８、Ｒ１９、又はＲ２０は、独立して、水素、ハロ、メチル、メトキシ、又はハロメチルから選択される、請求項９又は１０の化合物。
【請求項１２】
Ｒ１２が、

【化１４】



であり、
Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、独立して、水素、メチル、アミノ、ヒドロキシル、及びハロから選択される、請求項９又は１０の化合物。
【請求項１３】
Ｒ１２が、
【化１５】



であり、
Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、独立して、水素、メチル、アミノ、ヒドロキシル、及びハロから選択される、請求項９又は１０の化合物。
【請求項１４】
環Ｂが、フェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、フラニル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、チオフェニル、ベンゾジオキシル、ベンゾオキサジアゾリル、キノキサリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、又はベンゾオキサゾリルから選択される、請求項１２の化合物。
【請求項１５】
ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート；
ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート；
ジエチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）ホスホナート；
ジエチル（４－｛［（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）ホスホナート；
エチル水素［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート；
エチル水素（４－｛［（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）ホスホナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］フェニルホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］フェニルホスフィナート；
メチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）フェニルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］フェニルホスフィナート；
エチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）

メチルホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；
２－（エチルスルホニル）エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチル－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；
シクロブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルホスフィナート；
エチル［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチルホスフィナート；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジイソプロピル－ホスフィノイル）－ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジメチル－ホスフィノイル）－ベンズアミド；
Ｎ－（２－アミノ－５－フェン－２－イル－フェニル）－４－（ジメチル－ホスフィノイル）－ベンズアミド；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジメチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸モノメチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸モノエチルエステル；
［４－（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（５，５－ジメチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－２－イル）メチル］ベンズアミド；
ジイソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
ジエチル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
メチルＰ－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－Ｎ－１，３－チアゾール－２－イルホスホンアミドアート；
エチル｛［［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］（メトキシ）ホスホリル］オキシ｝アセタート；
ジエチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）ホスホナート；
メチルピリジン－３－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニ

ル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
メチルＰ－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－Ｎ－ベンジルホスホンアミドアート；
メチルＰ－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ホスホンアミドアート；
ジベンジル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
２－アミノ－２－オキソエチルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
２－アミノ－２－メチルプロピルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
テトラエチル｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチレン｝ビス（ホスホナート）；
ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］（シアノ）メチル］ホスホナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］（ジエトキシホスホリル）アセタート；
メチル３－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－２－（ジメトキシホスホリル）プロパノアート；
ジエチル｛２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－１－シアノエチル｝ホスホナート；
テトラエチル｛２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エタン－１，１－ジイル｝ビス（ホスホナート）；
ジエチル｛２－アミノ－１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－２－オキソエチル｝ホスホナート；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
［４－（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸シクロブチルエステル；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）－ベンジル］－メチルホスフィナート；
イソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）－ベンジル］－メチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛メチル［（ピリジン－３

－イルメチル）アミノ］－ホスホリル｝メチル）－ベンズアミド；
ピリジン－３－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］メチル－ホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
イソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
シクロブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛エチル［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］－ホスホリル｝メチル）－ベンズアミド；
ピリジン－３－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］エチル－ホスフィナート；
シクロブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］（４－フルオロフェニル）ホスフィナート；
メチル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
イソプロピル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
メチル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］エチルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
イソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
２，２，２－トリフルオロエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］イソプロピルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］シクロプロピルホスフィナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
２－アミノ－２－メチルプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
２－アミノ－２－オキソエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］シクロプロピルホスフィナート；
メチル（Ｓ）－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
メチル（Ｒ）－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
メチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）メチルホスフィナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェ

ニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］エチルホスフィナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
２－（エチルスルホニル）エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
ジエチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝ホスホナート；
ジエチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝ホスホナート；
メチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝フェニルホスフィナート；
メチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝フェニルホスフィナート；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛１－［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－フルオロ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛アミノ－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－フェニル－ホスフィン酸エチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
｛１－［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－フェニル－ホスフィン酸エチルエステル；
｛［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－フェニル－ホスフィン酸エチルエステル；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジイソプロピル－ホスフィノイルメチル）－ベンズアミド；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジエチル－ホスフィノイルメチル）－ベンズアミド；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジメチル－ホスフィノイルメチル）－ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－３－［（ジエチルホスホリル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（ジメチルホスホリル

）エチル］ベンズアミド；
エチル－｛２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチル｝メチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカ－９－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカ－９－イル）カルボニル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカ－９－イル）ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－｛２－［ビス（ジメチルアミノ）ホスホリル］－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル｝ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）カルボニル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）カルボニル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）ニコチンアミド；
Ｎ－（４－アミノビフェニル－３－イル）－４－［（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）－２－オキソエチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）－２－オキソエチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－｛［［２－（ジメチルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］メチル｝ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－｛［［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］メチル｝ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－｛［［２－（ジフェニルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］エチル｝ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－［［２－（ジメチルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－［［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－［［２－（ジフェニルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］ニコチンアミド；
Ｎ’－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ－［２－（ジメチルホスホリル）エチル］－Ｎ－メチルテレフタルアミド；

Ｎ’－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ－［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］－Ｎ－メチルテレフタルアミド；
Ｎ’－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ－［２－（ジフェニルホスホリル）エチル］－Ｎ－メチルテレフタルアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－｛［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］アミノ｝ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ’－［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］テレフタルアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ’－［２－（ジメチルホスホリル）エチル］テレフタルアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛［２－（ジメチルホスホリル）エチル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；
メチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）［２－（ジメチルホスホリル）エチル］カルバメート；
ジエチル｛１－［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝ホスホナート；
ジエチル（１－｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝ピペリジン－４－イル）ホスホナート；
ジエチル（１－｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］カルボニル｝ピペリジン－４－イル）ホスホナート；
［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルジメチルホスフィナート；
２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルエチルメチルホスホナート；
［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルエチルメチルホスホナート；
［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルメチルフェニルホスホナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛（４Ｒ，５Ｒ）－４，５－ジメチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスホラン－２－イル］オキシ｝メチル）ベンズアミド；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルジメチルホスファート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルエチルメチルホスホナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルメチルメチルホスホナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルメチルフェニルホスホナート；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルエチルフェニルホスホナート；
２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジメチルホスフィナート；
２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルメチルメチルホスホナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－２，２，２－トリフルオロ－１－（トリフルオロメチル）エチルジメチルホスフィナート；

４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニルジメチルホスフィナート；
（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）メチルジメチルホスフィナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジエチルホスフィナート；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルジエチルホスフィナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジメチルホスフィナート；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルジイソプロピルホスフィナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジイソプロピルホスフィナート；
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミドホスファート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４（｛［（４Ｒ，５Ｒ）－４，５－ジメチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスホラン－２－イル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛［ビス（ジメチルアミノ）ホスホリル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］アミドホスファート；
ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］アミドホスファート；
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］アミドホスファート；
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルアミドホスファート；
ジメチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）メチルアミドホスファート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４［ビス（ジメチルホスホリル）アミノ］ベンズアミド；
ジメチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート；
４－（ジメチルホスホリル）ベンジル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）カルバメート；
［５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イル］メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］カルバメート；
ジエチル（｛［（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）メチル］［（メチルオキシ）カルボニル］アミノ｝メチル）ホスホナート；
ジエチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート；
ジメチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート；
メチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝メチルホスフィナート；
エチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝メチルホスフィナート；
エチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カル

ボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝エチルホスフィナート；
（ジメチルホスホリル）メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］カルバメート；
ジエチル（４－｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンゾイル］アミノ｝フェニル）ホスホナート；
ジエチル［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］カルボニル｝アミノ）メチル］ホスホナート；
ジエチル［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝アミノ）メチル］ホスホナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｓ）－２－オキシド－２－フェニル－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｒ）－２－オキシド－２－フェニル－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｓ）－２－メチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｒ）－２－メチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
ジメチル［３－（（１Ｅ）－３－｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）フェニル］ホスホナート；
エチル［３－（（１Ｅ）－３－｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）フェニル］メチルホスフィナート；
エチル｛３－［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（２－メチル－２－オキシド－１，２－オキサホスホラン－５－イル）ベンズアミド、
から選択される化合物、又は、その薬学的に許容される塩若しくは立体異性体。

【請求項１６】

請求項１ないし１５のいずれか１項に記載の化合物の薬学的有効量と、薬学的に許容される担体とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項１７】

請求項１ないし１６のいずれか１項に記載の化合物の、哺乳類における癌の治療又は予防において有用な医薬製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規なクラスのリン誘導体に関する。該リン誘導体は、癌を治療するために使用することができる。該リン化合物はまた、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害可能であり、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導すること、それによってかかる細胞の増殖を阻害すること、における使用に好適である。したがって、本発明化合物は、新生細胞の増殖により特徴づけられる腫瘍をもつ患者の治療において有用である。本発明化合物はまた、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び炎症性疾患のような、ＴＲＸ介在性の疾患の予防及び治療においても、また、神経変性疾患のような、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患の予防及び／又は治療においても有用であり得る。

【背景技術】

【０００２】

ヒドロキサム酸基を有する化合物は、有用な生物活性をもつことが示されてきた。例えば、ヒドロキサム酸基を有する多くのペプチジル化合物は、亜鉛エンドペプチダーゼの１つのファミリーであるマトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）を阻害することが知られている。ＭＭＰは、生理的組織破壊及び病的組織破壊の双方において、重要な役割を果

たしている。それゆえ、ＭＭＰの作用の阻害能をもつペプチジル化合物は、組織破壊及び炎症を含む症状の、治療又は予防のための有用性を示している。さらに、ヒドロキサム酸基を有する化合物は、少なくとも一部はヒドロキサム酸基の亜鉛結合特性に基づき、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）を阻害することが示されてきた。

【０００３】

ＨＤＡＣの阻害は、腫瘍抑制に関連した遺伝子の発現を含めて、遺伝子発現を抑制することが可能である。ヒストン脱アセチル化酵素の阻害は、腫瘍抑制遺伝子の、ヒストン脱アセチル化酵素介在性の転写抑制をもたらし得る。例えば、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害により、癌、血液学的疾患、例えば血球新生、及び、遺伝関連性の代謝障害を治療するための方法が可能になる。さらに具体的には、転写調節は、細胞分化、増殖、及びアポトーシスにおける主要な事象である。ヒストンアセチル化及び脱アセチル化が、それによって転写調節が細胞において達成されるメカニズムであることには、いくつかの系統の証拠がある（グルンステイン（Ｇｒｕｎｓｔｅｉｎ，Ｍ）著、「ネイチャー（Ｎａｔｕｒｅ）」、１９９７年、第３８９巻、ｐ．３４９－５２）。こうした効果は、ヌクレオソーム中のコイルしたＤＮＡに対するヒストンタンパク質の親和性を変えることにより、クロマチンの構造変化を通して起こると考えられている。同定されてきたヒストンには５つのタイプがある。ヒストンＨ２Ａ、Ｈ２Ｂ、Ｈ３、及びＨ４は、ヌクレオソーム内で検出され、Ｈ１は、ヌクレオソーム間に局在するリンカーである。各ヌクレオソームは、ヌクレオソーム構造の外部に単独で存在するＨ１を除き、そのコア内に、各ヒストン型を２つずつ含有している。ヒストンタンパク質が低アセチル化されているとき、ＤＮＡリン酸骨格に対するヒストンの親和性はより大きいと考えられている。この親和性が、ＤＮＡをヒストンへ強く結合されるようにし、ＤＮＡが転写調節エレメント及びその装置部分にアクセスできないようにする。

【０００４】

アセチル化状態の調節は、２つの酵素複合体、ヒストンアセチル基転移酵素（ＨＡＴ）及びヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）の間の、活性のバランスを通して起こる。

【０００５】

低アセチル化状態は、結合したＤＮＡの転写を阻害すると考えられている。この低アセチル化状態は、ＨＤＡＣ酵素を含む大きい多タンパク質複合体により触媒される。特に、ＨＤＡＣは、クロマチンコアヒストンからのアセチル基の除去を触媒することが示されてきた。

【０００６】

ＨＡＴ又はＨＤＡＣ活性の破壊が、悪性の表現型の発生と関係づけられることが、いくつかの実例で示されてきた。例えば、急性の前骨髄性白血病においては、ＰＭＬ及びＲＡＲアルファの融合により産生される腫瘍タンパク質が、ＨＤＡＣの動員を通して、特定の遺伝子の転写を抑制すると考えられている（リン（Ｌｉｎ，Ｒ．Ｊ．）ら著、「ネイチャー」、１９９８年、第３９１巻、ｐ．８１１－１４）。この様式では、新生細胞は分化を完了することができず、白血病細胞系の過剰増殖をもたらす。

【０００７】

米国特許第５，３６９，１０８、５，９３２，６１６、５，７００，８１１、６，０８７，３６７、及び６，５１１，９９０号は、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、又はアポトーシスを、選択的に誘導するために有用な、ヒドロキサム酸誘導体を開示している。抗腫瘍剤としてのその生物活性に加えて、これらのヒドロキサム酸誘導体は、最近、広く多様なチオレドキシン（ＴＲＸ）介在性の疾患及び症状、例えば炎症性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、酸化的ストレス関連疾患、又は細胞の過剰増殖によって特徴づけられる疾患を、治療又は予防するために有用であることが確認されてきた（２００３年２月１５日出願の米国特許出願第１０／３６９，０９４号）。さらに、これらのヒドロキサム酸誘導体は、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、例えば神経変性疾患を治療するため、及び脳癌を治療するために有用であると確認されてきた（２００２年１０月１６日出願の米国特許出願第１０／２７３，４０１号参照）。

【０００８】
前文に参照された米国特許において開示された、ヒドロキサム酸含有化合物、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）によるＨＤＡＣの阻害は、Ｘ線結晶学研究により証明されたように、酵素の触媒部位との直接的な相互作用を介して起こると考えられている（フィニン（Ｆｉｎｎｉｎ，Ｍ．Ｓ．）ら著、「ネイチャー」、１９９９年、第４０１巻、ｐ．１８８－１９３）。ＨＤＡＣ阻害の結果は、ゲノムに対し全般的な効果があるとは考えられず、むしろゲノムの小さいサブセットのみに影響を及ぼすと考えられている。（ファン・リント（Ｖａｎ　Ｌｉｎｔ，Ｃ．）ら著、「ジーン・エクスプレッション（Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ）」、１９９６年、第５巻、ｐ．２４５－５３）。ＨＤＡＣ阻害剤と共に培養された悪性細胞系を用いたＤＮＡマイクロアレイにより提供された証拠は、その産物が改変されている限られた数（１～２％）の遺伝子があることを示している。例えば、培養中にＨＤＡＣ阻害剤で処理された細胞は、サイクリン依存キナーゼ阻害剤ｐ２１の一貫した誘導を示している（アーチャ（Ａｒｃｈｅｒ，Ｓ．）、シューフェン（Ｓｈｕｆｅｎ，Ｍ．）、シェイ（Ｓｈｅｉ，Ａ．）、ホディン（Ｈｏｄｉｎ，Ｒ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＰＮＡＳ）」、１９９８年、第９５巻、ｐ．６７９１－９６）。このタンパク質は、細胞周期停止において重要な役割を果たしている。ＨＤＡＣ阻害剤は、ｐ２１遺伝子の領域において、ヒストンの高アセチル化状態を伝播することにより、ｐ２１の転写速度を増大し、それにより当該遺伝子を転写装置へアクセス可能にすると考えられている。その発現がＨＤＡＣ阻害剤に影響されない遺伝子は、局部的に結合したヒストンのアセチル化において変化を示すことはない（ドレッセル（Ｄｒｅｓｓｅｌ，Ｕ）ら著、「アンチキャンサー・リサーチ（Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）」、２０００年、第２０巻、第２Ａ号、ｐ．１０１７－２２」。

【０００９】
さらに、ＳＡＨＡのようなヒドロキサム酸誘導体は、腫瘍細胞の増殖停止、分化及び／又はアポトーシスを誘導する能力を有する（リコン（Ｒｉｃｈｏｎ）ら著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ」、１９９６年、第９３巻、ｐ．５７０５－５７０８）。これらの化合物は、動物における腫瘍増殖の阻害に有効な用量では毒性があると考えられないことから、新生細胞が悪性化していく能力に固有のメカニズムに向けて、標的化されている（コーエン（Ｃｏｈｅｎ）ら著、「アンチキャンサー・リサーチ（Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）」、１９９９年、第１９巻、ｐ．４９９９－５００６）。

【００１０】
ヒドロキサム酸基を含有する化合物に関する広く多様な適用を考慮して、改善した特性、例えば増大した効力、又は増大したバイオアベイラビリティを有する、新規な阻害剤の開発が非常に望まれている。

【発明の概要】
【００１１】
発明の要旨
本発明は、新規なクラスのリン誘導体に関する。該リン化合物は、癌の治療に使用可能である。該リン化合物はまた、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し得て、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを、選択的に誘導し、それによりかかる細胞の増殖を阻害することにおける使用に好適である。したがって、本発明化合物は、新生細胞の増殖によって特徴づけられる腫瘍をもつ患者を治療することにおいて有用である。本発明化合物はまた、自己免疫疾患、アレルギー性及び炎症性疾患のような、ＴＲＸ介在性疾患の予防及び治療においても、また、神経変性疾患のような、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患の予防及び／又は治療においても有用であってよい。本発明はさらに、リン誘導体を含んでなる医薬組成物、及び、追従しやすく、かつ、治療上有効な量のリン誘導体をインビボで生ぜしめる、これらの医薬組成物の安全な投薬レジメンを提供する。

【００１２】

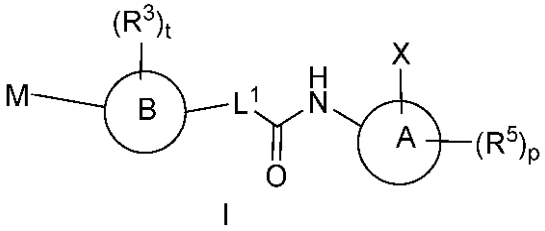
意外なことに、あるリン誘導体は、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤として改善した活性を示すことが発見されてきた。

【００１３】

本発明は、式Ｉにより表される化合物及び、本文に詳述したその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物、及び水和物に関する。

【００１４】

【化１】



Ｉ

【００１５】

発明の詳細な記載

本発明は、新規なクラスのリン誘導体に関する。１つの実施態様においては、該リン誘導体は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害することが可能であり、そして、新生細胞の最終分化、及び、細胞増殖の停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導し、それによりかかる細胞の増殖を阻害することにおける使用に好適である。したがって、本発明の化合物は、患者における癌の治療において有用である。本発明化合物はまた、自己免疫疾患、アレルギー性及び炎症性疾患のような、ＴＲＸ介在性疾患の予防及び治療においても、また、神経変性疾患のような、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患の予防及び／又は治療においても有用であってよい。

【００１６】

意外にも、また驚いたことに、あるリン誘導体が、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤として改善した活性を示すことが発見されてきた。

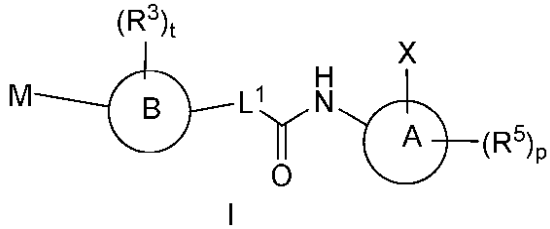
【００１７】

化合物

本発明は、式Ｉ：

【００１８】

【化２】



Ｉ

【００１９】

［式中、

環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、

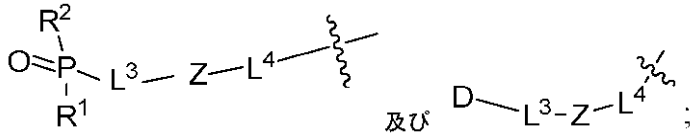
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

Ｍは、

【００２０】

【化３】



;

【００２１】

から選択され；

Ｄは、Ｐ（Ｏ）含有ヘテロシクリルであり、ここで、該ヘテロシクリルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルケニル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキニル、置換又は未置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｒ^{9}、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｒ^{9}、－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、及び－Ｏ（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＯＲから選択され；

或いは、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

或いは、Ｒ^{2}及びＲ^{6}は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

或いは、Ｒ^{1}及びＲ^{4}は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

Ｒ^{3}は、独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－ＮＨＳＯ$_{2}$－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルアミノ、又はジ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$）アルキルアミノから選択され；

Ｒ^{4}及びＲ^{6}は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$、オキソ、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルケニル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；

或いは、Ｒ^{4}及びＲ^{6}は、それらが結合するＣ原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し、これは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

Ｒ^{5}は、独立して、水素、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－ＮＨＳＯ$_{2}$－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルアミノ又はジ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$）アルキルアミノ、又はＬ^{2}－Ｒ^{9}から選択され、

Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、－Ｐ（Ｏ）ＣＲ$^{a}{}_{2}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ヘテロアリール、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ヘテロシクリル、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、及び－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

Ｒ^{9}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ア

リール、及びC$_3$－C$_8$シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、OH、NH$_2$、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C$_1$－C$_7$アルコキシ、C$_1$－C$_7$アルキル、C$_1$－C$_7$ハロアルキル、C$_1$－C$_7$ハロアルキルオキシ、C$_1$－C$_7$ヒドロキシアルキル、C$_1$－C$_7$アルケニル、C$_1$－C$_7$アルキル－C（＝O）O－、C$_1$－C$_7$アルキル－C（＝O）－、C$_1$－C$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C$_1$－C$_7$アルキル－NHSO$_2$－、C$_1$－C$_7$アルキル－SO$_2$NH－、C$_1$－C$_7$アルキルスルホニル、C$_1$－C$_7$アルキルアミノ又はジ（C$_1$－C$_7$）アルキルアミノから選択され、

Rは、独立して、H、C$_1$－C$_7$アルキル、又はC$_3$－C$_{10}$シクロアルキルであり、ここで、アルキル、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{a}は、独立して、H及びC$_1$－C$_7$アルキルから選択され、ここで、C$_1$－C$_7$アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^{1}は、（CH$_2$）$_r$、エテニル、又はシクロプロピルであり；

L^{2}は、独立して、結合、C$_1$－C$_4$アルキレン、C$_1$－C$_4$アルキニル、C$_1$－C$_4$アルケニル、－O－、－S－、－N－、－C（＝O）NH－、－NHC（＝O）－、－NHC（＝O）NH－、－SO$_2$NH－、－NHSO$_2$－、－SO$_2$－、－C（＝O）－、又は－C（＝O）O－から選択され；

L^{3}は、結合、－（CR$^a_2$）$_r$C（O）（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$O（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$C（O）NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^{7}C（O）（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^{7}C（O）NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$OC（O）NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^{7}C（O）O（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、又は－（CR^{4}R^6）$_n$－であり；

L^{4}は、結合、－（CR$^a_2$）$_r$C（O）（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$O（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$C（O）NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^{7}C（O）（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^{7}C（O）NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$OC（O）NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^{7}C（O）O（CR$^a_2$）$_r$－、－（CR$^a_2$）$_r$NR^7（CR$^a_2$）$_r$－、又は－（CR^{4}R^6）$_n$－であり；

Xは、SH又はNH$_2$であり；

Zは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はC$_3$－C$_8$シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

nは、０、１、２、３、又は４であり；

pは、１、２、３、又は４であり；

rは、独立して、０、１、２、又は３であり；

tは、１、２、３、又は４である］

により表わされる化合物、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩に関する。

【００２２】

本発明のもう１つの実施態様においては、

環Aは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、

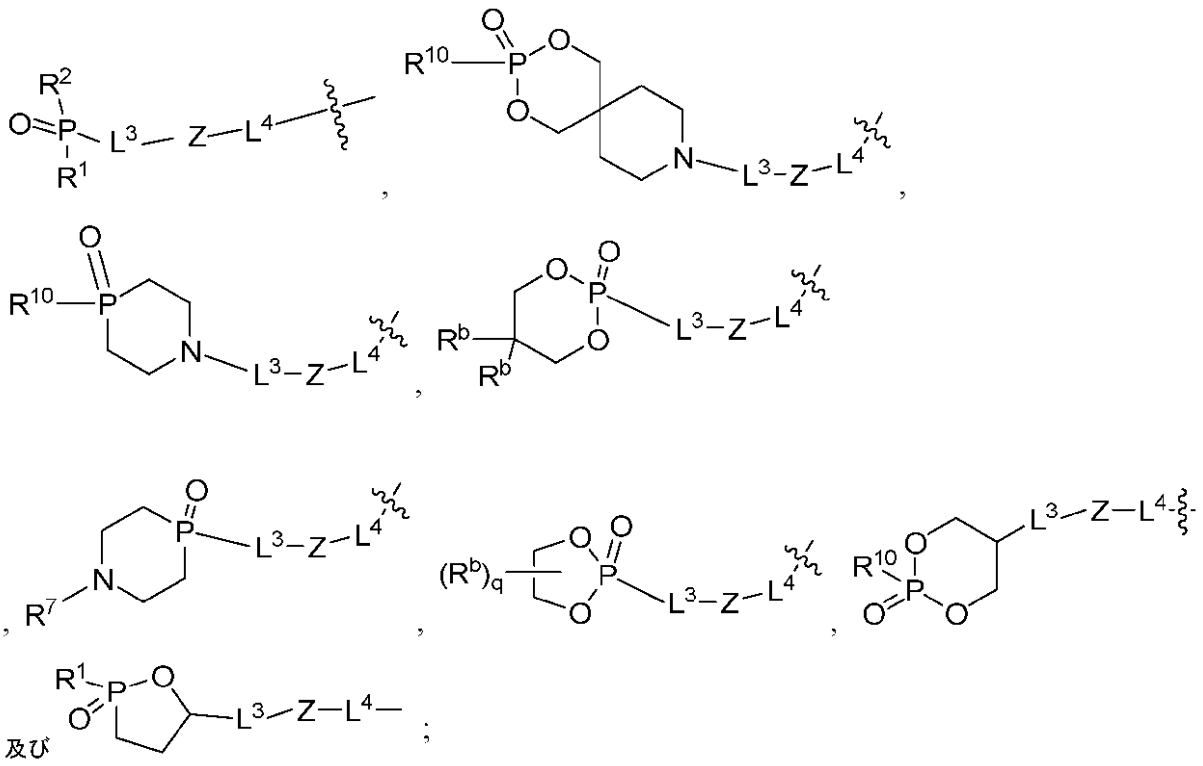
ただし、環Aは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；

環Bは、ヘテロアリール又はアリールであり；

Mは、

【００２３】

【化４】



【００２４】

から選択され；

Ｒ[1]及びＲ[2]は、独立して、－ＯＲ、－ＮＲ[7]Ｒ[8]、置換又は未置換のＣ[1]－Ｃ[10]アルキル、置換又は未置換のＣ[1]－Ｃ[10]アルケニル、置換又は未置換のＣ[1]－Ｃ[10]アルキニル、置換又は未置換のＣ[3]－Ｃ[10]シクロアルキル、－（ＣＲ[a]$_2$）$_r$Ｒ[9]、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ（ＣＲ[a]$_2$）$_r$Ｒ[9]、－Ｏ（ＣＲ[a]$_2$）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[7]Ｒ[8]、－Ｏ（ＣＲ[a]$_2$）$_r$ＮＲ[7]Ｒ[8]、及び－Ｏ（ＣＲ[a]$_2$）$_r$ＯＲから選択され；

或いは、Ｒ[1]及びＲ[2]は、それらが結合するリン原子と一緒になって、少なくとも１つのＲ[11]で置換されていてもよいリン含有ヘテロ環を形成し；

或いは、Ｒ[2]及びＲ[6]は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、少なくとも１つのＲ[11]で置換されていてもよいヘテロ環を形成し；

或いは、Ｒ[1]及びＲ[4]は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、少なくとも１つのＲ[11]で置換されていてもよいヘテロ環を形成し；

Ｒ[3]は、独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ[7]Ｒ[8]、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[7]Ｒ[8]、－ＮＲ[7]Ｒ[8]Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[7]ハロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[7]ハロアルキルオキシ、Ｃ[1]－Ｃ[7]ヒドロキシアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルケニル、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキルスルホニル、Ｃ[1]－Ｃ[7]アルキルアミノ、又はジ（Ｃ[1]－Ｃ[7]）アルキルアミノから選択され；

Ｒ[4]及びＲ[6]は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ[7]Ｒ[8]、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[7]Ｒ[8]、－ＮＲ[7]Ｒ[8]Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、オキソ、置換又は未置換のＣ[1]－Ｃ[6]アルキル、置換又は未置換のＣ[1]－Ｃ[4]アルケニル、置換又は未置換のＣ[1]－Ｃ[4]アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；

或いは、Ｒ[4]及びＲ[6]は、それらが結合するＣ原子と一緒になって、少なくとも１つのＲ[11]で置換されていてもよいヘテロ環又はカルボ環を形成し；

Ｒ[5]は、独立して、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ[1]

－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－C（＝O）O－、C_1－C_7アルキル－C（＝O）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－NHSO$_2$－、C_1－C_7アルキル－SO$_2$NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノ、又はL^2－R^9から選択され、

R^7及びR^8は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、－C（O）O－C_1－C_7アルキル、－P（O）CR^a_2、－P（O）（OR）$_2$、－（CR^a_2）$_r$ヘテロアリール、－（CR^a_2）$_r$ヘテロシクリル、－（CR^a_2）$_r$$C_3$－$C_8$シクロアルキル、及び－（$CR^a_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、ヘテロアリール、及びアリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、又はアリールは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{10}は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、－（CR^a_2）$_r$ヘテロアリール、－（CR^a_2）$_r$ヘテロシクリル、－（CR^a_2）$_r$$C_3$－$C_8$シクロアルキル、及び－（$CR^a_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、OH、NH_2、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－C（＝O）O－、C_1－C_7アルキル－C（＝O）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－NHSO$_2$－、C_1－C_7アルキル－SO$_2$NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され、

Rは、独立して、H、C_1－C_7アルキル、又はC_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^aは、独立して、H及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^bは、独立して、H及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^1は、（CH_2）$_r$、エテニル、又はシクロプロピルであり；

L^2は、独立して、結合、C_1－C_4アルキレン、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－O－、－S－、－N－、－C（＝O）NH－、－NHC（＝O）－、－NHC（＝O）NH－、－SO_2NH－、－$NHSO_2$－、－SO_2－、－C（＝O）－、又は－C（＝O）O－から選択され；

L^3は、結合、－（CR^a_2）$_r$C（O）（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$O（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$C（O）NR^7（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$$NR^7$C（O）（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$OC（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）O（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、又は－（$CR^4R^6$）$_n$－であり；

L^4は、結合、－（CR^a_2）$_r$C（O）（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$O（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$C（O）NR^7（CR^a_2）$_r$－、－（CR^a_2）$_r$$NR^7$C（O）（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$OC（O）$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）O（$CR^a_2$）$_r$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$（$CR^a_2$）$_r$－、又は－（$CR^4R$

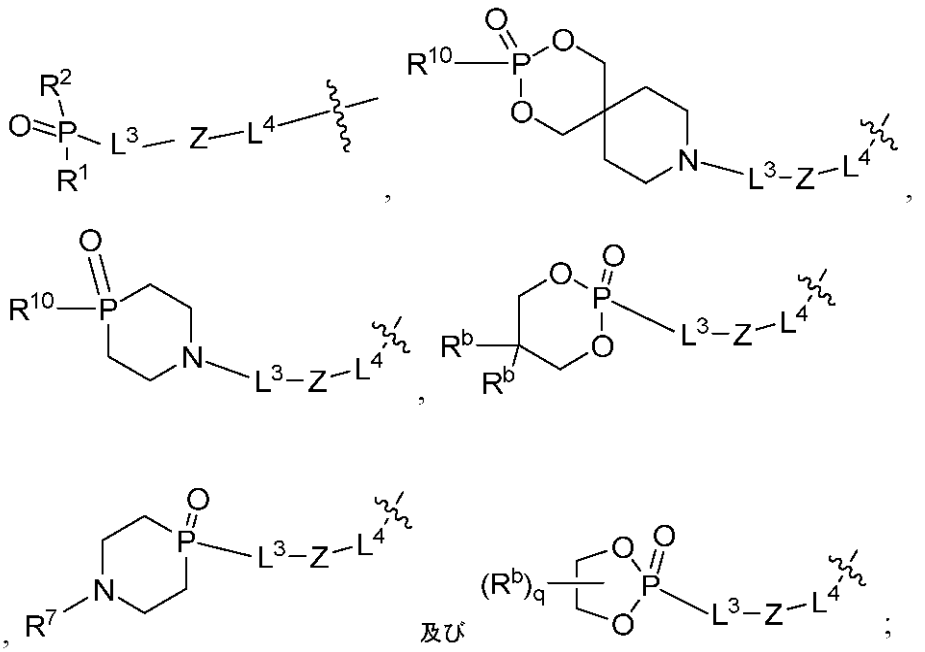
^{6}）$_{n}$－であり；
Ｘは、ＳＨ又はＮＨ$_{2}$であり；
Ｚは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；
ｎは、０、１、２、３、又は４であり；
ｐは、１、２、３、又は４であり；
ｑは、１又は２であり；
ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；
ｔは、１、２、３、又は４である、化合物、
又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００２５】

本発明のもう１つの実施態様においては、
環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；
環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；
Ｍは、

【００２６】

【化５】



及び

；

【００２７】

から選択され；
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルケニル、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキニル、置換又は未置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－（ＣＲ^{a}$_{2}$）$_{r}$Ｒ^{9}、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ（ＣＲ^{a}$_{2}$）$_{r}$Ｒ^{9}、－Ｏ（ＣＲ^{a}$_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＲ^{a}$_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、及び－Ｏ（ＣＲ^{a}$_{2}$）$_{r}$ＯＲから選択され；
或いは、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；
或いは、Ｒ^{2}及びＲ^{6}は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；
或いは、Ｒ^{1}及びＲ^{4}は、それらが各々結合するリン及びＣ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；
Ｒ^{3}は、独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ

$^{7}R^{8}$、－$NR^{7}R^{8}C$（O）R、C（O）、C_{1}－C_{7}アルキル、C_{1}－C_{7}ハロアルキル、C_{1}－C_{7}ハロアルキルオキシ、C_{1}－C_{7}ヒドロキシアルキル、C_{1}－C_{7}アルケニル、C_{1}－C_{7}アルキル－C（＝O）O－、C_{1}－C_{7}アルキル－C（＝O）－、C_{1}－C_{7}アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_{1}－C_{7}アルキル－$NHSO_{2}$－、C_{1}－C_{7}アルキル－$SO_{2}NH$－、C_{1}－C_{7}アルキルスルホニル、C_{1}－C_{7}アルキルアミノ、又はジ（C_{1}－C_{7}）アルキルアミノから選択され；

R^{4}及びR^{6}は、互いに独立して、水素、－OR、－$NR^{7}R^{8}$、ハロ、－CN、－C（O）$NR^{7}R^{8}$、－$NR^{7}R^{8}C$（O）R、－C（O）OR、－P（O）（OR）$_{2}$、オキソ、置換又は未置換のC_{1}－C_{6}アルキル、置換又は未置換のC_{1}－C_{4}アルケニル、置換又は未置換のC_{1}－C_{4}アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；

或いは、R^{4}及びR^{6}は、それらが結合するC原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し；

R^{5}は、独立して、水素、OH、NH_{2}、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C_{1}－C_{7}アルコキシ、C_{1}－C_{7}アルキル、C_{1}－C_{7}ハロアルキル、C_{1}－C_{7}ハロアルキルオキシ、C_{1}－C_{7}ヒドロキシアルキル、C_{1}－C_{7}アルケニル、C_{1}－C_{7}アルキル－C（＝O）O－、C_{1}－C_{7}アルキル－C（＝O）－、C_{1}－C_{7}アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_{1}－C_{7}アルキル－$NHSO_{2}$－、C_{1}－C_{7}アルキル－$SO_{2}NH$－、C_{1}－C_{7}アルキルスルホニル、C_{1}－C_{7}アルキルアミノ又はジ（C_{1}－C_{7}）アルキルアミノ、又はL^{2}－R^{9}から選択され、

R^{7}及びR^{8}は、独立して、水素、C_{1}－C_{7}アルキル、－（CR^{a}_{2}）$_{r}$ヘテロアリール、－（CR^{a}_{2}）$_{r}$ヘテロシクリル、－（CR^{a}_{2}）$_{r}$$C_{3}$－$C_{8}$シクロアルキル、及び－（$CR^{a}_{2}$）$_{r}$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{9}は、独立して、水素、C_{1}－C_{7}アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、及びC_{3}－C_{8}シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{10}は、独立して、水素、C_{1}－C_{7}アルキル、－（CR^{a}_{2}）$_{r}$ヘテロアリール、－（CR^{a}_{2}）$_{r}$ヘテロシクリル、－（CR^{a}_{2}）$_{r}$$C_{3}$－$C_{8}$シクロアルキル、及び－（$CR^{a}_{2}$）$_{r}$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、OH、NH_{2}、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、C_{1}－C_{7}アルコキシ、C_{1}－C_{7}アルキル、C_{1}－C_{7}ハロアルキル、C_{1}－C_{7}ハロアルキルオキシ、C_{1}－C_{7}ヒドロキシアルキル、C_{1}－C_{7}アルケニル、C_{1}－C_{7}アルキル－C（＝O）O－、C_{1}－C_{7}アルキル－C（＝O）－、C_{1}－C_{7}アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_{1}－C_{7}アルキル－$NHSO_{2}$－、C_{1}－C_{7}アルキル－$SO_{2}NH$－、C_{1}－C_{7}アルキルスルホニル、C_{1}－C_{7}アルキルアミノ又はジ（C_{1}－C_{7}）アルキルアミノから選択され、

Rは、独立して、H、C_{1}－C_{7}アルキル、又はC_{3}－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{a}は、独立して、H及びC_{1}－C_{7}アルキルから選択され、ここで、C_{1}－C_{7}アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{b}は、独立して、H及びC_{1}－C_{7}アルキルから選択され、ここで、C_{1}－C_{7}アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^{1}は、（CH_{2}）$_{r}$、エテニル、又はシクロプロピルであり；

L^2は、独立して、結合、C_1－C_4アルキレン、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－SO_2ＮＨ－、－ＮＨSO_2－、－SO_2－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択され；

L^3は、結合、－（CR^a_2）$_r$Ｃ（Ｏ）－、－（CR^a_2）$_r$Ｏ－、－（CR^a_2）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^7－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^7－、－（CR^a_2）$_r$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^7－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^7－、又は－（CR^4R^6）$_n$－であり；

L^4は、結合、－（CR^a_2）$_r$Ｃ（Ｏ）－、－（CR^a_2）$_r$Ｏ－、－（CR^a_2）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^7－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^7－、－（CR^a_2）$_r$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^7－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－（CR^a_2）$_r$ＮＲ^7－、又は－（CR^4R^6）$_n$－であり；

Ｘは、ＳＨ又はNH_2であり；

Ｚは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

ｎは、０、１、２、３、又は４であり；

ｐは、１、２、３、又は４であり；

ｑは、１又は２であり；

ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；

ｔは、１、２、３、又は４である、化合物、

又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００２８】

本発明のもう１つの実施態様においては、

環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり；

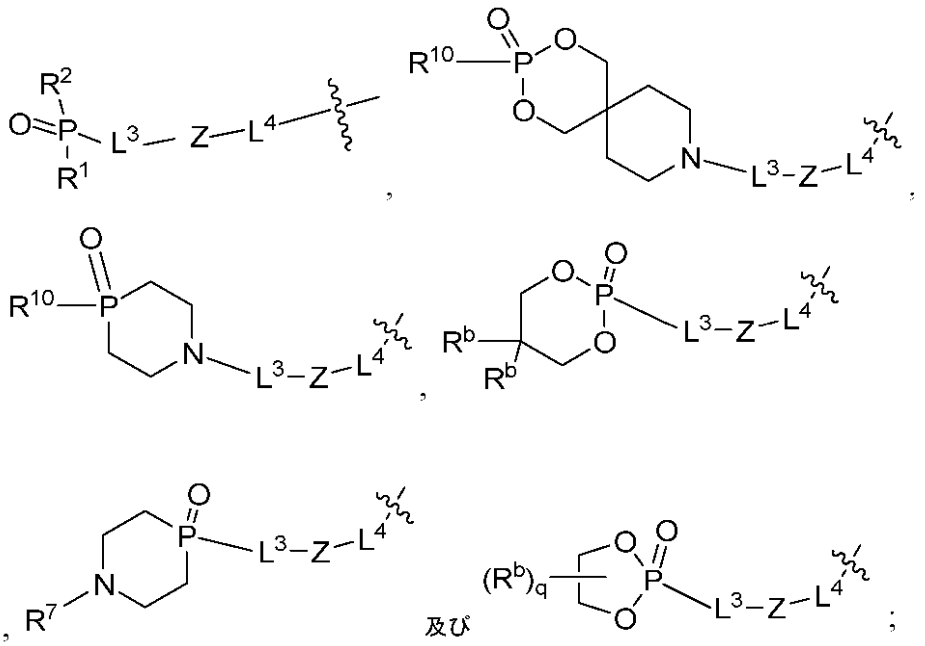
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

Ｍは、

【００２９】

【化６】



【００３０】

から選択され；

R^1及びR^2は、独立して、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、未置換のC_1－C_{10}アルキル、

未置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、－（CR^a_2）$_r$$R^9$、－ORC（O）OR、－O（$CR^a_2$）$_r$$R^9$、－O（$CR^a_2$）$_r$C（O）$NR^7R^8$、－O（$CR^a_2$）$_r$$NR^7R^8$、及び－O（$CR^a_2$）$_r$ORから選択され；

或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；

R^3は、水素であり；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－OR、－NH_2、ハロ、－CN、－C（O）NH_2、－NH_2C（O）R、－C（O）OR、－P（O）（OR）$_2$、オキソ、又は未置換のC_1－C_6アルキルであり；

R^5は、L^2－R^9であり；

R^7及びR^8は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、－（CR^a_2）$_r$ヘテロアリール、－（CR^a_2）$_r$ヘテロシクリル、－（CR^a_2）$_r$$C_3$－$C_8$シクロアルキル、及び－（$CR^a_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、ヘテロアリール、及びアリールから選択され、ここで、ヘテロアリール、アリール、又はアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{10}は、独立して、未置換のC_1－C_7アルキル又は未置換のアリールから選択され；

R^{11}は、独立して、C_1－C_7アルキル、ハロ、CF_3、OH、又はC_1－C_7アルコキシから選択され、

Rは、独立して、H、C_1－C_7アルキル、又はC_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^aは、独立して、H及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^bは、独立して、H及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^1は、（CH_2）$_r$又はエテニルであり；

L^2は、結合であり；

L^3は、結合、－（CR^a_2）$_r$O－、－（CR^a_2）$_r$C（O）－、－（CR^a_2）$_r$$NR^7$－、又は－（$CR^4R^6$）$_n$－であり；

L^4は、結合又は－（CR^4R^6）$_n$－であり；

Xは、NH_2であり；

Zは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

ｎは、０、１、又は２であり；

ｐは、１、２、３、又は４であり；

ｑは、１又は２であり；

ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；

ｔは、０、１、２、３、又は４である、化合物、

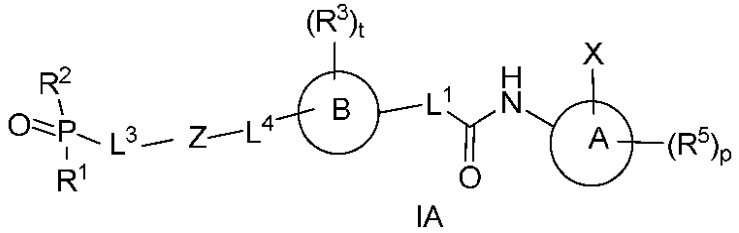
又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００３１】

本発明のもう１つの実施態様においては、式ＩＡ：

【００３２】

【化７】



IA

【００３３】

［式中、

環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、

ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

R^1及びR^2は、独立して、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルケニル、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキニル、置換又は未置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｒ^9、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ（ＣＲａ$_2$）$_r$Ｒ^9、－Ｏ（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－Ｏ（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ＮＲ^{7}Ｒ^8、及び－Ｏ（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ＯＲから選択され；

R^3は、独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ、又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノから選択され；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、オキソ、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_4$アルケニル、置換又は未置換のＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；

R^5は、独立して、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノ、又はＬ^2－Ｒ^{9}から選択され、

R^7及びR^8は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロアリール、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$ヘテロシクリル、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、及び－（ＣＲ$^a{}_2$）$_r$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、及びＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－

Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキル－ＮＨ$ＳＯ_{2}$－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキル－$ＳＯ_{2}$ＮＨ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキルスルホニル、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキルアミノ又はジ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$）アルキルアミノから選択され、

Ｒは、独立して、Ｈ、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキル、又は$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{10}$シクロアルキルであり、ここで、アルキル又はシクロアルキルは、少なくとも１つの$Ｒ^{11}$で置換されていてもよく；

$Ｒ^{a}$は、独立して、Ｈ及び$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキルから選択され、ここで、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキルは、少なくとも１つの$Ｒ^{11}$で置換されていてもよく；

$Ｌ^{1}$は、$（ＣＨ_{2}）_{r}$、エテニル、又はシクロプロピルであり；

$Ｌ^{2}$は、独立して、結合、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキニル、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－$ＳＯ_{2}$ＮＨ－、－$ＮＨＳＯ_{2}$－、－$ＳＯ_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択され；

$Ｌ^{3}$は、結合、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$Ｃ（Ｏ）－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$Ｏ－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{7}$－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$Ｃ（Ｏ）－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{7}$－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$ＯＣ（Ｏ）$ＮＲ^{7}$－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$－、又は－$（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）_{n}$－であり；

$Ｌ^{4}$は、結合、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$Ｃ（Ｏ）－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$Ｏ－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{7}$－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$Ｃ（Ｏ）－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{7}$－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$ＯＣ（Ｏ）$ＮＲ^{7}$－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}$－、又は－$（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）_{n}$－であり；

Ｘは、ＳＨ又は$ＮＨ_{2}$であり；

Ｚは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又は$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{8}$シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つの$Ｒ^{11}$で置換されていてもよく；

ｎは、０、１、２、３、又は４であり；

ｐは、１、２、３、又は４であり；

ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；

ｔは、１、２、３、又は４である］

により表わされるか、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００３４】

式１Ａ下の、本発明のもう１つの実施態様においては、

環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり、

ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではなく；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

$Ｒ^{1}$及び$Ｒ^{2}$は、独立して、－ＯＲ、$－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}$、未置換の$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$アルキル、未置換の$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{10}$シクロアルキル、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}Ｒ^{9}$、－ＯＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－Ｏ$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}Ｒ^{9}$、－Ｏ$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}$、－Ｏ$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}ＮＲ^{7}Ｒ^{8}$、及び－Ｏ$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$ＯＲから選択され；

$Ｒ^{3}$は、水素であり；

$Ｒ^{4}$及び$Ｒ^{6}$は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、$－ＮＨ_{2}$、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_{2}$、$－ＮＨ_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）$（ＯＲ）_{2}$、オキソ、又は未置換の$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルであり；

$Ｒ^{5}$は、$Ｌ^{2}$－$Ｒ^{9}$であり；

$Ｒ^{7}$及び$Ｒ^{8}$は、独立して、水素、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{7}$アルキル、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$ヘテロアリール、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$ヘテロシクリル、－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}Ｃ_{3}$－$Ｃ_{8}$シクロアルキル、及び－$（ＣＲ^{a}{}_{2}）_{r}$アリールから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つの$Ｒ^{11}$で置換されていてもよく；

R^9は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、ヘテロアリール、及びアリールから選択され、ここで、ヘテロアリール、アリール、又はアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、C_1－C_7アルキル、ハロ、CF_3、OH、及びC_1－C_7アルコキシから選択され、

Rは、独立して、H、C_1－C_7アルキル、又はC_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^aは、独立して、H及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

L^1は、$(CH_2)_r$又はエテニルであり；

L^2は、結合であり；

L^3は、結合、$-(CR^a_2)_rC(O)-$、$-(CR^a_2)_rO-$、$-(CR^a_2)_rC(O)NR^7-$、$-(CR^a_2)_rNR^7C(O)-$、$-(CR^a_2)_rNR^7C(O)NR^7-$、$-(CR^a_2)_rOC(O)NR^7-$、$-(CR^a_2)_rNR^7C(O)O-$、$-(CR^a_2)_rNR^7-$、又は$-(CR^4R^6)_n-$であり；

L^4は、結合、$-(CR^a_2)_rC(O)-$、$-(CR^a_2)_rO-$、$-(CR^a_2)_rC(O)NR^7-$、$-(CR^a_2)_rNR^7C(O)-$、$-(CR^a_2)_rNR^7C(O)NR^7-$、$-(CR^a_2)_rOC(O)NR^7-$、$-(CR^a_2)_rNR^7C(O)O-$、$-(CR^a_2)_rNR^7-$、又は$-(CR^4R^6)_n-$であり

Xは、NH_2であり；

Zは、結合、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

ｎは、０、１、又は２であり；

ｐは、１、２、３、又は４であり；

ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；

ｔは、１、２、３、又は４であり、

又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００３５】

式１Ａ下の、本発明のもう１つの実施態様においては、

環Ａは、フェニル、ピリジル、又はピリミジニルであり；

環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；

R^1及びR^2は、独立して、－ＯＲ、未置換のC_1－C_{10}アルキル、未置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、$-(CR^a_2)_rR^9$、又は$-O(CR^a_2)_rR^9$から選択され；

R^3は、水素であり；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、－ＯＲ、$-NH_2$、ハロ、－ＣＮ、$-C(O)NH_2$、$-NH_2C(O)R$、$-C(O)OR$、$-P(O)(OR)_2$、オキソ、又は未置換のC_1－C_6アルキルであり；

R^5は、L^2-R^9であり；

R^9は、独立して、水素、C_1－C_7アルキル、ヘテロアリール、及びアリールから選択され、ここで、ヘテロアリール、アリール、又はアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^{11}は、独立して、C_1－C_7アルキル、ハロ、ハロアルキル、ＯＨ、又はC_1－C_7アルコキシから選択され、

Rは、独立して、H、C_1－C_7アルキル、又はC_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、アルキル又はシクロアルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよく；

R^aは、独立して、H及びC_1－C_7アルキルから選択され、ここで、C_1－C_7アル

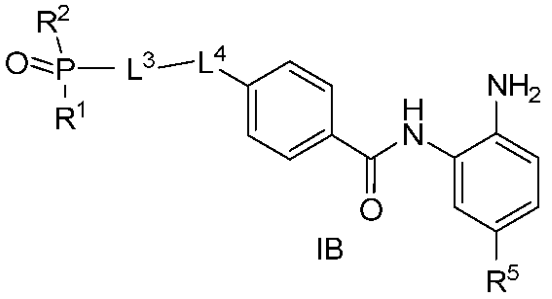
キルは、少なくとも１つのＲ^{11}で置換されていてもよく；
Ｌ^{1}は、（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$又はエテニルであり；
Ｌ^{2}は、結合であり；
Ｌ^{3}は、結合、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、又は－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}－、又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり；
Ｌ^{4}は、結合又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり
Ｘは、ＮＨ$_{2}$であり；
Ｚは、結合であり；
ｎは、０、１、又は２であり；
ｐは、１であり；
ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり；
ｔは、１、２、３、又は４であり、
又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００３６】

式ＩＢ下の、本発明のもう１つの実施態様においては、

【００３７】

【化８】



IB

【００３８】

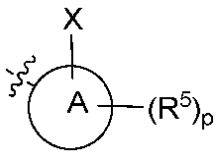
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、－ＯＲ又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；
Ｒ^{4}及びＲ^{6}は、水素であり；
Ｒ^{5}は、Ｌ^{2}－Ｒ^{9}であり；
Ｒ^{9}は、独立して、水素、未置換又は置換ヘテロアリール、又は未置換又は置換アリールから選択され；
Ｒ^{a}は、独立して、Ｈ及び未置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；
Ｒは、未置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり；
Ｌ^{3}は、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{7}－、又は－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{7}－であり；
Ｌ^{4}は、結合又は－（ＣＲ^{4}Ｒ^{6}）$_{n}$－であり；
ｎは、０、１、又は２であり；
ｒは、独立して、０、１、２、又は３であり、
又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００３９】

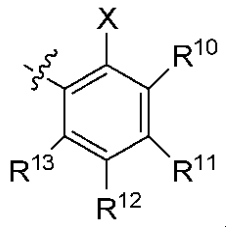
上記実施態様のもう１つの実施態様においては、

【００４０】

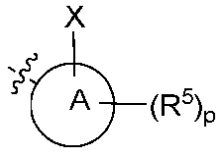
【化９】



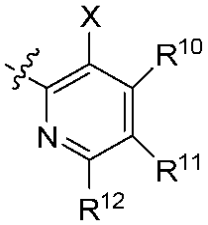
【００４１】
は、
【００４２】
【化１０】



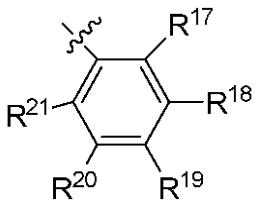
【００４３】
であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、及びＲ１３は、互いに独立して、水素又はフルオロであり；
Ｒ１２は、水素、置換又は未置換のフェニル、又は、置換又は未置換のチエニルであり、かつＸはアミノである。
【００４４】
上記実施態様のもう１つの実施態様においては、
【００４５】
【化１１】



【００４６】
は、
【００４７】
【化１２】

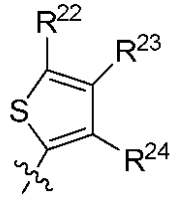


【００４８】
であり、
Ｒ１０及びＲ１１は、互いに独立して、水素又はフルオロであり；
Ｒ１２は、水素、置換又は未置換のフェニル、又は、置換又は未置換のチエニルであり、かつＸはアミノである。
【００４９】
上記実施態様のもう１つの実施態様においては、Ｒ１２は、
【００５０】
【化１３】

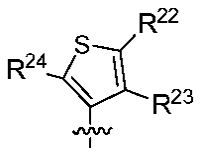


【００５１】

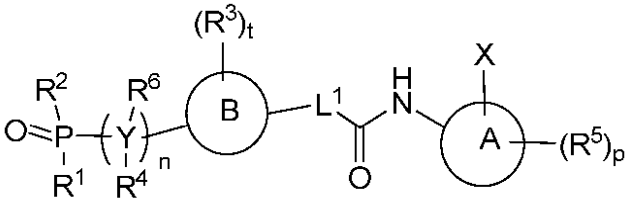
であり、
Ｒ１７及びＲ２１は、独立して、水素又はフルオロから選択され；
Ｒ１８、Ｒ１９、又はＲ２０は、独立して、水素、ハロ、メチル、メトキシ、又はハロメチルから選択される。
【００５２】
上記実施態様のもう１つの実施態様においては、Ｒ１２は、
【００５３】
【化１４】



【００５４】
であり、
Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、独立して、水素、メチル、アミノ、ヒドロキシル、及びハロから選択される。
【００５５】
上記実施態様のもう１つの実施態様においては、Ｒ１２は、
【００５６】
【化１５】



【００５７】
であり、
Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、独立して、水素、メチル、アミノ、ヒドロキシル、及びハロから選択される。
【００５８】
上記実施態様のもう１つの実施態様においては、環Ｂは、フェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、フラニル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、チオフェニル、ベンゾジオキシル、ベンゾオキサジアゾリル、キノキサリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、又はベンゾオキサゾリルから選択される。
【００５９】
もう１つの実施態様においては、本発明化合物は、式ＩＩ：
【００６０】
【化１６】



II

【００６１】

［式中、
R^1及びR^2は、独立して、ＯＨ、NR^7R^8、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルケニル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキニル、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルコキシ、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールから選択され；
或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；
或いは、R^2及びR^6は、それらが各々結合するリン及びＹ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；
或いは、R^1及びR^4は、それらが各々結合するリン及びＹ原子と一緒になって、ヘテロ環を形成し；
R^3は、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ、又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され；
R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、ＯＨ、NR^7R^8、ハロ、又は、置換又は未置換のC_1－C_4アルキル、置換又は未置換のC_1－C_4アルケニル、置換又は未置換のC_1－C_4アルキニル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールであり；
或いは、R^4及びR^6は、それらが結合するＹ原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し；
R^5は、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－$NHSO_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2NH－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノ、又はL^2－R^9から選択され、ここで、R^9は、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、置換又は未置換のアリール、又は、置換又は未置換のC_3－C_8シクロアルキルであり、L^2は、結合、C_1－C_4アルキレン、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$、$-SO_2-$、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択され；
R^7及びR^8は、独立して、水素、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は、置換又は未置換のアリールから選択され；
環Ａは、５ないし６員のヘテロアリール又は６員のアリールであり；
環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；
ｎは、０、１、２、３、又は４であり；
ｐは、１、２、３、又は４であり；
ｔは、１、２、３、又は４であり；
L^1は、$(CH_2)_r$、エテニル、又はシクロプロピルであり、ここで、ｒは、０、１、又は２であり；
Ｘは、ＳＨ又はNH_2であり；
Ｙは、Ｃ又はＮであり；
ただし、環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではない］

により表わされるか、又は、その立体異性体若しくは薬学的に許容される塩である。

【００６２】

１つの実施態様においては、R^1及びR^2の、C_1－C_{10}アルコキシ、C_1－C_{10}アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はアリール基に関する置換は、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、C_1－C_7アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択される。もう１つの実施態様においては、R^1及びR^2の、C_1－C_{10}アルコキシ、C_1－C_{10}アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はアリール基に関する置換は、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、又はハロから選択される。１つの実施態様においては、R^1及びR^2の、C_1－C_{10}アルコキシ、C_1－C_{10}アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はアリール基に関する置換は、置換又は未置換のC_1－C_{10}アルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は置換又は未置換のアリールから選択される。

【００６３】

もう１つの実施態様においては、本発明化合物は、式ＩＩにより表わされ、

式中、

R^1及びR^2は、独立して、ＯＨ、NR^7R^8、置換又は未置換のC_1－C_4アルキル、置換又は未置換のC_1－C_4アルコキシ、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールから選択され；

或いは、R^1及びR^2は、それらが結合するリン原子と一緒になって、リン含有ヘテロ環を形成し；

R^3は、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、C_1－C_7アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ、又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択され；

R^4及びR^6は、互いに独立して、水素、ＯＨ、NH_2、ハロ、又は、未置換のC_1－C_4アルキルであり；

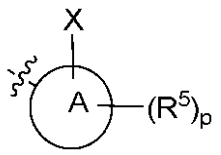
或いは、R^4及びR^6は、それらが結合するＹ原子と一緒になって、ヘテロ環又はカルボ環を形成し；

R^5は、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、C_1－C_7アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノ、又はL^2－R^9から選択され、ここで、R^9は、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールであり、L^2は、結合、C_1－C_4アルキレン、C_1－C_4アルキニル、C_1－C_4アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＳＯ$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択され；

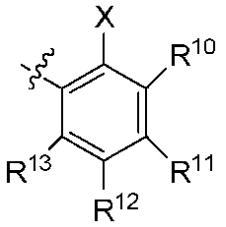
R^7及びR^8は、独立して、水素、置換又は未置換のC_1－C_4アルキル、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールから選択され；

環Ａは、５ないし６員の単環式ヘテロアリール又は６員の単環式アリールであり；
環Ｂは、ヘテロアリール又はアリールであり；
ｎは、０、１、２、３、又は４であり；
ｐは、１、２、３、又は４であり；
ｔは、１、２、３、又は４であり；
$Ｌ^{1}$は、$（ＣＨ_{2}）_{ｒ}$、エテニル、又はシクロプロピルであり、ここで、ｒは、０、１、又は２であり；
Ｘは、ＳＨ又は$ＮＨ_{2}$であり；
Ｙは、Ｃ又はＮであり；
ただし環Ａは、テトラヒドロ－ジオキソ－ピリミジニルではない。

【００６４】
上記実施態様のもう１つの実施態様においては、
【００６５】
【化１７】

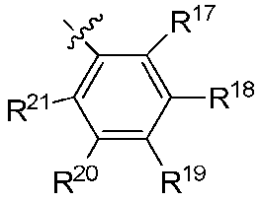


【００６６】
は、
【００６７】
【化１８】

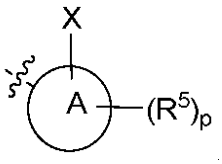


【００６８】
であり、これにおいて、
$Ｒ^{10}$、$Ｒ^{11}$、及び$Ｒ^{13}$は、互いに独立して、水素、ＯＨ、$ＮＨ_{2}$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルコキシ、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$ハロアルキル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$ハロアルキルオキシ、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$ヒドロキシアルキル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルケニル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－ＮＨ$ＳＯ_{2}$－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－$ＳＯ_{2}$ＮＨ－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキルスルホニル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキルアミノ又はジ（$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$）アルキルアミノから選択され；
$Ｒ^{12}$は、水素、ＯＨ、$ＮＨ_{2}$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルコキシ、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$ハロアルキル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$ハロアルキルオキシ、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$ヒドロキシアルキル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルケニル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－ＮＨ$ＳＯ_{2}$－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキル－$ＳＯ_{2}$ＮＨ－、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキルスルホニル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$アルキルアミノ又はジ（$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$）アルキルアミノ、又は$Ｌ^{2}－Ｒ^{9}$から選択され、ここで、$Ｒ^{9}$は、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールであり、$Ｌ^{2}$は、結合、$Ｃ_{1}－Ｃ_{4}$アルキレン、$Ｃ_{1}－Ｃ_{4}$アルキニル、$Ｃ_{1}－Ｃ_{4}$アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、$－ＳＯ_{2}$ＮＨ－、－ＮＨ$ＳＯ_{2}$－、$－ＳＯ_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択される。

【００６９】
１つの実施態様においては、R^9上の置換は、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ハロアルキルオキシ、C_1－C_7ヒドロキシアルキル、C_1－C_7アルケニル、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、C_1－C_7アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、C_1－C_7アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_7アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、C_1－C_7アルキル－SO_2ＮＨ－、C_1－C_7アルキルスルホニル、C_1－C_7アルキルアミノ又はジ（C_1－C_7）アルキルアミノから選択される。もう１つの実施態様においては、R^9上の置換は、水素、ＯＨ、NH_2、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、メトキシ、メチル、ハロメチル、及びハロから選択される。
【００７０】
１つの実施態様においては、R^{10}、R^{11}、及びR^{13}は、互いに独立して、水素又はフルオロである。
【００７１】
１つの実施態様においては、R^{12}は、水素、置換又は未置換のフェニル、又は置換又は未置換のチエニルであり、かつＸはアミノである。
【００７２】
１つの実施態様においては、R^{12}は、
【００７３】
【化１９】

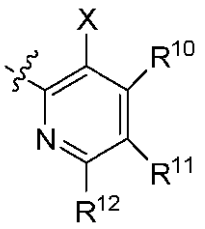


【００７４】
であり、ここで
R^{17}及びR^{21}は、独立して、水素又はフルオロから選択され；
R^{18}、R^{19}、又はR^{20}は、独立して、水素、ハロ、メチル、メトキシ、又はハロメチルから選択される。
【００７５】
１つの実施態様においては、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、及びR^{21}は、水素である。
【００７６】
上記記載の実施態様の１つの実施態様においては、
【００７７】
【化２０】



【００７８】
は、
【００７９】

【化２１】



【００８０】

であり、

Ｒ^{10}及びＲ^{11}は、独立して、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノから互いに選択され；

Ｒ^{12}は、独立して、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノ、又はＬ^2－Ｒ^{9}から選択され、ここで、Ｒ^{9}は、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールであり、Ｌ^{2}は、結合、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルケニル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＳＯ$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－から選択される。

【００８１】

１つの実施態様においては、Ｒ^{9}上の置換は、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルキルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキニル、ハロ、ヒドロキシアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＮＨＳＯ$_2$－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル－ＳＯ$_2$ＮＨ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキルアミノ又はジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_7$）アルキルアミノから選択される。もう１つの実施態様においては、Ｒ^{9}に対する置換は、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ニトロ、ＣＮ、アミド、カルボキシル、メトキシ、メチル、ハロメチル、及びハロから選択される。

【００８２】

１つの実施態様においては、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は、互いに独立して、水素又はフルオロである。

【００８３】

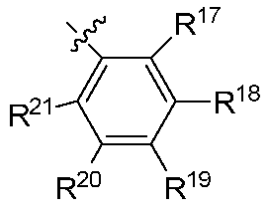
１つの実施態様においては、Ｒ^{12}は、水素、置換又は未置換のフェニル、又は置換又は未置換のチエニルであり、かつＸはアミノである。

【００８４】

１つの実施態様においては、Ｒ^{12}は、

【００８５】

【化２２】



【００８６】

であり、

Ｒ１７及びＲ２１は、独立して、水素又はフルオロから選択され；

Ｒ１８、Ｒ１９、又はＲ２０は、独立して、水素、ハロ、メチル、メトキシ、又はハロメチルから選択される。

【００８７】

１つの実施態様においては、Ｒ１７、Ｒ１８、Ｒ１９、Ｒ２０、及びＲ２１は、水素である。

【００８８】

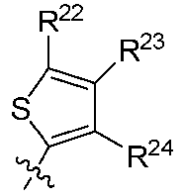
１つの実施態様においては、Ｒ１２は、メチルか、又はハロ置換又は未置換のチエニルである。

【００８９】

１つの実施態様においては、Ｒ１２は、

【００９０】

【化２３】



【００９１】

であり、

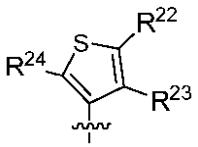
Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、独立して、水素、メチル、アミノ、ヒドロキシル、及びハロから選択される。

【００９２】

１つの実施態様においては、Ｒ１２は、

【００９３】

【化２４】



【００９４】

であり、

Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、独立して、水素、メチル、アミノ、ヒドロキシル、及びハロから選択される。

【００９５】

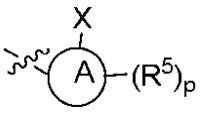
１つの実施態様においては、Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、水素である。

【００９６】

上記実施態様の１つの実施態様においては、

【００９７】

【化２５】

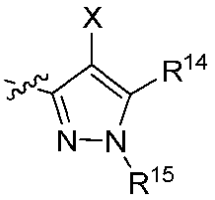


【００９８】

は、

【００９９】

【化２６】



【０１００】

であり、

Ｘは、ＳＨ又はＮＨ$_2$であり；

Ｒ^{14}は、水素又はハロから選択され；

Ｒ^{15}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、又はＬ^3－Ｒ^{16}から選択され、ここで、Ｒ^{16}は、置換又は未置換のヘテロアリール、又は、置換又は未置換のアリールであり、Ｌ^{3}は、結合か、又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレンから選択される。

【０１０１】

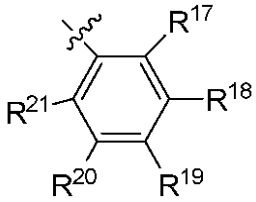
１つの実施態様においては、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、水素である。

【０１０２】

１つの実施態様においては、Ｒ^{15}は、

【０１０３】

【化２７】



【０１０４】

であり、

Ｒ^{17}及びＲ^{21}は、独立して、水素又はフルオロから選択され；

Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、及びＲ^{20}は、独立して、水素、ハロ、メチル、メトキシ、又はハロメチルから選択される。

【０１０５】

１つの実施態様においては、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、及びＲ^{21}は、水素である。

【０１０６】

上記実施態様の１つの実施態様においては、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、ＯＨ、未置換のＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、又は未置換のアリールから選択され；

Ｒ^{3}は、水素であり；

Ｒ^{4}及びＲ^{6}は、互いに独立して、水素、ＯＨ、ＮＨ$_2$、Ｆ、又はメチルであり；

環Ｂは、フェニルであり；

ｎは、０又は１であり；

L^1は、（CH_2）ｒであり、ここで、ｒは０である。

【０１０７】

上記の式のリン誘導体の限定されない例を描いている具体的な実施態様は、以下の実験項において提供されている。

【０１０８】

本発明化合物の具体的な例は、

ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート；

ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート；

ジエチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）ホスホナート；

ジエチル（４－｛［（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）ホスホナート；

エチル水素［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート；

エチル水素（４－｛［（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）ホスホナート；

メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］フェニルホスフィナート；

メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］フェニルホスフィナート；

メチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）フェニルホスフィナート；

エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；

エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］フェニルホスフィナート；

エチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）メチルホスフィナート；

メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；

２－（エチルスルホニル）エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；

３－ヒドロキシ－３－メチルブチル－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；

シクロブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルホスフィナート；

エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルホスフィナート；

エチル［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチルホスフィナート；

Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジイソプロピル－ホスフィノイル）－ベンズアミド；

Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）メチル］ベンズアミド；

Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジメチル－ホスフィノイル）－ベンズアミド；

Ｎ－（２－アミノ－５－フェン－２－イル－フェニル）－４－（ジメチル－ホスフィノイル）－ベンズアミド；

［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジメチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸モノメチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸モノエチルエステル；
［４－（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジエチルエステル；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（５，５－ジメチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－２－イル）メチル］ベンズアミド；
ジイソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
ジエチル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
メチルＰ－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－Ｎ－１，３－チアゾール－２－イルホスホンアミドアート；
エチル｛［［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］（メトキシ）ホスホリル］オキシ｝アセタート；
ジエチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）ホスホナート；
メチルピリジン－３－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
メチルＰ－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－Ｎ－ベンジルホスホンアミドアート；
メチルＰ－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ホスホンアミドアート；
ジベンジル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
２－アミノ－２－オキソエチルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
２－アミノ－２－メチルプロピルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］ホスホナート；
テトラエチル｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチレン｝ビス（ホスホナート）；
ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］（シアノ）メチル］ホスホナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］（ジエトキシホスホリル）アセタート；
メチル３－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－２－（ジメトキシホスホリル）プロパノアート；

ジエチル｛２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－１－シアノエチル｝ホスホナート；
テトラエチル｛２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エタン－１，１－ジイル｝ビス（ホスホナート）；
ジエチル｛２－アミノ－１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－２－オキソエチル｝ホスホナート；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
［４－（４－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル；
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸シクロブチルエステル；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）－ベンジル］－メチルホスフィナート；
イソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）－ベンジル］－メチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛メチル［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］－ホスホリル｝メチル）－ベンズアミド；
ピリジン－３－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］メチル－ホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
イソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
シクロブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）－フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］－エチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛エチル［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］－ホスホリル｝メチル）－ベンズアミド；
ピリジン－３－イルメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－カルボニル）ベンジル］エチル－ホスフィナート；
シクロブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］（４－フルオロフェニル）ホスフィナート；
メチル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；

イソプロピル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
メチル［３－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］エチルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
イソプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
２，２，２－トリフルオロエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］イソプロピルホスフィナート；
エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］シクロプロピルホスフィナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
２－アミノ－２－メチルプロピル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
２－アミノ－２－オキソエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］フェニルホスフィナート；
メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］シクロプロピルホスフィナート；
メチル（Ｓ）－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
メチル（Ｒ）－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
メチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）メチルホスフィナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］エチルホスフィナート；
３－ヒドロキシ－３－メチルブチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
２－（エチルスルホニル）エチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート；
ジエチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝ホスホナート；
ジエチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝ホスホナート；
メチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝フェニルホスフィナート；
メチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（３－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝フェニルホスフィナート；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛１－［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；

｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－フルオロ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛アミノ－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－フェニル－ホスフィン酸エチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
｛１－［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝－フェニル－ホスフィン酸メチルエステル；
｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－フェニル－ホスフィン酸エチルエステル；
｛［４－（４－アミノ－ビフェニル－３－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－ヒドロキシ－メチル｝－フェニル－ホスフィン酸エチルエステル；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジイソプロピル－ホスフィノイルメチル）－ベンズアミド；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジエチル－ホスフィノイルメチル）－ベンズアミド；
Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（ジメチル－ホスフィノイルメチル）－ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－３－［（ジエチルホスホリル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（ジメチルホスホリル）エチル］ベンズアミド；
エチル－｛２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチル｝メチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカ－９－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカ－９－イル）カルボニル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカ－９－イル）ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－｛２－［ビス（ジメチルアミノ）ホスホリル］－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカ－８－イル｝ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）カルボニル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－エチル－４－オキシ

ド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）カルボニル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）ニコチンアミド；
Ｎ－（４－アミノビフェニル－３－イル）－４－［（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）－２－オキソエチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［２－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）－２－オキソエチル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－｛［［２－（ジメチルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］メチル｝ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－｛［［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］メチル｝ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－｛［［２－（ジフェニルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］エチル｝ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－［［２－（ジメチルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－［［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－［［２－（ジフェニルホスホリル）エチル］（メチル）アミノ］ニコチンアミド；
Ｎ’－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ－［２－（ジメチルホスホリル）エチル］－Ｎ－メチルテレフタルアミド；
Ｎ’－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ－［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］－Ｎ－メチルテレフタルアミド；
Ｎ’－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ－［２－（ジフェニルホスホリル）エチル］－Ｎ－メチルテレフタルアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－｛［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］アミノ｝ニコチンアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ’－［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］テレフタルアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－Ｎ’－［２－（ジメチルホスホリル）エチル］テレフタルアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛［２－（ジメチルホスホリル）エチル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；
メチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）［２－（ジメチルホスホリル）エチル］カルバメート；
ジエチル｛１－［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝ホスホナート；
ジエチル（１－｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝ピペリジン－４－イル）ホスホナート；
ジエチル（１－｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カ

ルボニル）フェニル］カルボニル｝ピペリジン－４－イル）ホスホナート；
［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルジメチルホスフィナート；
２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルエチルメチルホスホナート；
［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルエチルメチルホスホナート；
［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルメチルフェニルホスホナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛（４Ｒ，５Ｒ）－４，５－ジメチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスホラン－２－イル］オキシ｝メチル）ベンズアミド；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルジメチルホスファート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルエチルメチルホスホナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルメチルメチルホスホナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルメチルフェニルホスホナート；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルエチルフェニルホスホナート；
２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジメチルホスフィナート；
２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルメチルメチルホスホナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－２，２，２－トリフルオロ－１－（トリフルオロメチル）エチルジメチルホスフィナート；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニルジメチルホスフィナート；
（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）メチルジメチルホスフィナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジエチルホスフィナート；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルジエチルホスフィナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジメチルホスフィナート；
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジルジイソプロピルホスフィナート；
１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルジイソプロピルホスフィナート；
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミドホスファート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４（｛［（４Ｒ，５Ｒ）－４，５－ジメチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスホラン－２－イル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（｛［ビス（ジメチルアミノ）ホスホリル］アミノ｝メチル）ベンズアミド；

ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］アミドホスファート；
ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］アミドホスファート；
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］アミドホスファート；
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルアミドホスファート；
ジメチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）メチルアミドホスファート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４［ビス（ジメチルホスホリル）アミノ］ベンズアミド；
ジメチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート；
４－（ジメチルホスホリル）ベンジル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）カルバメート；
［５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イル］メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］カルバメート；
ジエチル（｛［（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）メチル］［（メチルオキシ）カルボニル］アミノ｝メチル）ホスホナート；
ジエチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート；
ジメチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート；
メチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝メチルホスフィナート；
エチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝メチルホスフィナート；
エチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝エチルホスフィナート；
（ジメチルホスホリル）メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］カルバメート；
ジエチル（４－｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンゾイル］アミノ｝フェニル）ホスホナート；
ジエチル［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］カルボニル｝アミノ）メチル］ホスホナート；
ジエチル［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝アミノ）メチル］ホスホナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｓ）－２－オキシド－２－フェニル－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｒ）－２－オキシド－２－フェニル－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｓ）－２－メチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（２ｒ）－２－メチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル］ベンズアミド；
ジメチル［３－（（１Ｅ）－３－｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）フェニル］ホスホナート；
エチル［３－（（１Ｅ）－３－｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）フェニル］メチルホスフィナート；

エチル｛３－［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナート；
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（２－メチル－２－オキシド－１，２－オキサホスホラン－５－イル）ベンズアミド、
又は、その薬学的に許容される塩又は立体異性体を包含する。

【０１０９】

化学的定義

本明細書で用いる場合、「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有する、分枝及び直鎖双方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図している。例えば、「C_1－C_{10}アルキル」におけるC_1－C_{10}は、直鎖又は分枝した配列中に１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の炭素を有する基を包含すると定義される。例えば、「C_1－C_{10}アルキル」は、具体的にはメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｉ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを包含する。

【０１１０】

語句「アルキルアリール」、「アルキルシクロアルキル」、及び「アルキルヘテロシクリル」において使用される場合、用語「アルキル」は、当該基のアルキル部分を指し、当該基のアリール及びヘテロアリール部分の原子の数は記載しない。１つの実施態様においては、もし炭素原子の数が特定されていなければ、「アルキルアリール」、「アルキルシクロアルキル」、及び「アルキルヘテロシクリル」の「アルキル」は、C_1－C_{12}アルキルを指し、さらなる実施態様においてはC_1－C_6アルキルを指す。

【０１１１】

用語「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子を有する、単環式の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素基を意味する。シクロアルキルは、例えば、メチレン、エチレン、又はプロピレン架橋により、架橋されてもよい（すなわち、二環式基を形成する）。架橋は、置換又は分枝されてもよい。シクロアルキルは、フェニルのようなアリール基と縮合してもよく、またシクロアルキル置換基は、シクロアルキル基を介して結合することが理解される。例えば「シクロアルキル」は、シクロプロピル、メチル－シクロプロピル、２，２－ジメチル－シクロブチル、２－エチル－シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテニルなどを包含する。

【０１１２】

１つの実施態様においては、もし炭素原子の数が特定されていなければ、「アルキル」はC_1－C_{12}アルキルを指し、またさらなる実施態様においては、「アルキル」はC_1－C_6アルキルを指す。１つの実施態様においては、もし炭素原子の数が特定されていなければ、「シクロアルキル」はC_3－C_{10}シクロアルキルを指し、またさらなる実施態様においては、「シクロアルキル」はC_3－C_7シクロルキルを指す。１つの実施態様においては、「アルキル」の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、及びｉ－ブチルを包含する。

【０１１３】

用語「アルキレン」は、特定の数の炭素原子を有する、炭化水素二価基を意味する。例えば「アルキレン」は、－CH_2－、－CH_2CH_2－などを包含する。１つの実施態様においては、もし炭素原子の数が特定されていなければ、「アルキレン」はC_1－C_{12}アルキレンを指し、またさらなる実施態様においては、「アルキレン」はC_1－C_6アルキレンを指す。

【０１１４】

何ら炭素原子の数が特定されていなければ、用語「アルケニル」は、２から１０個までの炭素原子と、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合とを含有する、直鎖、分枝鎖、又は環式の非芳香族性炭化水素基を指す。好ましくは１つの炭素－炭素二重結合が存在し、４個までの非芳香族性炭素－炭素二重結合が存在してもよい。したがって、「C_2－C_6ア

ルケニル」は、２から６個までの炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基は、エテニル、プロペニル、ブテニル、２－メチルブテニル、及びシクロヘキセニルを包含する。アルケニル基の直鎖、分枝鎖、又は環式部分が、二重結合を含有してよく、置換アルケニル基が指示される場合には置換されていてもよい。

【０１１５】

用語「アルキニル」は、２から１０個までの炭素原子と、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合とを含有する、直鎖、分枝鎖、又は環式の炭化水素基を指す。３個までの炭素－炭素三重結合が存在してよい。したがって、「C_2－C_6アルキニル」は、２から６個までの炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、及び３－メチルブチニルなどを包含する。アルキニル基の直鎖、分枝鎖、又は環式部分が、三重結合を含有してよく、置換アルキニル基が指示される場合には置換されていてもよい。

【０１１６】

いくつかの例においては、置換基は、（C_0－C_6）アルキレン－アリールのように、ゼロを包含する炭素の範囲を用いて定義されてもよい。もしアリールがフェニルであると解釈される場合には、この定義はフェニル自体、並びに－CH_2Ｐｈ、－CH_2CH_2Ｐｈ、及びＣＨ（CH_3）CH_2ＣＨ（CH_3）Ｐｈなどを包含するであろう。

【０１１７】

「アリール」は、各環中、７原子までの、任意の安定な単環式又は二環式、又は三環式の炭素環、（ここで、少なくとも１つの環が芳香族である）を意味することを意図している。かかるアリール基の例は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びビフェニルを包含する。アリール置換基が二環式であり、かつ１つの環が非芳香族である場合、結合は芳香環を介することが理解される。

【０１１８】

１つの実施態様においては、「アリール」は、６～１４個の炭素原子からなる芳香環であり、インダンのように、５又は６員のシクロアルキル基と縮合した炭素環式芳香族基を包含する。炭素環式芳香族基の例は、制限されることなく、フェニル、ナフチル、例えば１－ナフチル及び２－ナフチル；アントラセニル、例えば１－アントラセニル、２－アントラセニル；フェナントレニル；フルオレノニル、例えば９－フルオレノニル、インダニルなどを包含する。炭素環式芳香族基は、以下に記載されるように、指定された数の、置換基で置換されていてもよい。

【０１１９】

本明細書で用いる場合、用語「ヘテロアリール」は、各環中、７個までの原子からなる安定な単環式、二環式、又は三環式の環（ここで、少なくとも１つの環が、芳香族であり、かつ炭素と、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群より選択される１から４個までのヘテロ原子を含有する）を表す。別の実施態様においては、用語ヘテロアリールは、５～１４個の環炭素原子及び、Ｏ、Ｎ、又はＳから選択される１から４個までのヘテロ原子からなる、単環式、二環式、又は三環式の芳香環を指す。以下のヘテロ環の定義の場合のように、「ヘテロアリール」はまた、任意の含窒素ヘテロアリールのＮ－オキシド誘導体を包含することが理解される。ヘテロアリール置換基が二環式であり、一方の環が非芳香族であるか、又はヘテロ原子を含有しない場合、結合はそれぞれ、芳香環を介するか、又はヘテロ原子含有環を介することが理解される。

【０１２０】

この定義内のヘテロアリール基は、制限されることなく、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンを包含する。付加的なヘテロアリールの例は、制限されることなく、ピリジル、例えば２－ピリジル（α－ピリジルとも呼ばれる）、３－ピリジル（β－ピリジルとも呼ばれる）、及び４－ピリジル（γ－ピリジルとも呼

ばれる）；チエニル、例えば２－チエニル及び３－チエニル；フラニル、例えば２－フラニル及び３－フラニル；ピリミジル、例えば２－ピリミジル及び４－ピリミジル；イミダゾリル、例えば２－イミダゾリル；ピラニル、例えば２－ピラニル及び３－ピラニル；ピラゾリル、例えば４－ピラゾリル及び５－ピラゾリル；チアゾリル、例えば２－チアゾリル、４－チアゾリル、及び５－チアゾリル；チアジアゾリル；イソチアゾリル；オキサゾリル、例えば２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、及び５－オキサゾリル；イソオキサゾリル；ピロリル；ピリダジニル；ピラジニルなどを包含する。上記に定義されたヘテロ環式芳香族化合物（又はヘテロアリール）は、芳香族基について以下に記載されたように、指定された数の置換基で置換されていてもよい。

【０１２１】

１つの実施態様においては、「ヘテロアリール」はまた、「縮合多環式芳香族化合物」を包含してもよく、これは１つ以上の他のヘテロアリール又は非芳香族ヘテロ環に縮合したヘテロアリールである。例としては、キノリニル及びイソキノリニル、例えば２－キノリニル、３－キノリニル、４－キノリニル、５－キノリニル、６－キノリニル、７－キノリニル、及び８－キノリニル、１－イソキノリニル、３－キノリニル、４－イソキノリニル、５－イソキノリニル、６－イソキノリニル、７－イソキノリニル、及び８－イソキノリニル；ベンゾフラニル、例えば２－ベンゾフラニル及び３－ベンゾフラニル；ジベンゾフラニル、例えば２，３－ジヒドロベンゾフラニル；ジベンゾチオフェニル；ベンゾチエニル、例えば２－ベンゾチエニル及び３－ベンゾチエニル；インドリル、例えば２－インドリル及び３－インドリル；ベンゾチアゾリル、例えば２－ベンゾチアゾリル；ベンゾオキサゾリル、例えば２－ベンゾオキサゾリル；ベンゾイミダゾリル、例えば２－ベンゾイミダゾリル；イソインドリル、例えば１－イソインドリル及び３－イソインドリル；ベンゾトリアゾリル；プリニル；チアナフテニル、ピラジニルなどが挙げられる。縮合多環式芳香環系は、本明細書に記載されたように、指定された数の置換基で置換されていてもよい。

【０１２２】

本明細書において用いられる用語「ヘテロ環」又は「ヘテロシクリル」は、各環中、７原子までの、単環式、スピロ環式、二環式、又は三環式の環を意味し、ここで、各環は、芳香族又は非芳香族であり、かつ、炭素と、Ｏ、Ｎ、Ｐ、及びＳからなる群より選択される１から４個までのヘテロ原子とを含有する。非芳香族ヘテロ環は、芳香族アリール基、例えばフェニル、又は芳香族ヘテロ環と縮合してもよい。

【０１２３】

「ヘテロシクリル」は、それゆえ、上記のヘテロアリール、並びにそのジヒドロ及びテトラヒドロ類似体を包含する。「ヘテロシクリル」のさらなる例は、制限されることなく、以下を包含する：アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン－２－オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニ

ル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロチエニル、及び、そのＮ－オキシド。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子を介するか、又はヘテロ原子を介して生じ得る。

【０１２４】

１つの実施態様においては、「ヘテロ環」（「ヘテロシクリル」とも呼ばれる）は、５～１４個の環炭素原子及び、Ｏ、Ｎ、Ｓ、又はＰから選択される１から４個までのヘテロ原子からなる単環式、スピロ環式、二環式、又は三環式の、飽和又は不飽和環である。ヘテロ環の例は、制限されることなく、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、ピペラジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジルなどを包含する。

【０１２５】

「アルキルアリール基」（アリールアルキル）は、芳香族基、例えばフェニル基で置換されたアルキル基である。アルキルアリール基のもう１つの例は、ベンジル基である。好適な芳香族基は本明細書に記載されており、好適なアルキル基は本明細書に記載されている。アルキルアリール基に好適な置換基は、本明細書に記載されている。

【０１２６】

「アルキルヘテロシクリル基」は、ヘテロシクリル基で置換されたアルキル基である。好適なヘテロシクリル基は本明細書に記載されており、好適なアルキル基は本明細書に記載されている。アルキルヘテロシクリル基に好適な置換基は、本明細書に記載されている。

【０１２７】

「アルキルシクロアルキル基」は、シクロアルキル基で置換されたアルキル基である。好適なシクロアルキル基は本明細書に記載されており、好適なアルキル基は本明細書に記載されている。アルキルシクロアルキル基に好適な置換基は、本明細書に記載されている。

【０１２８】

「アリールオキシ基」は、酸素を介して化合物に結合したアリール基である（例えば、フェノキシ）。

【０１２９】

本明細書で使用するとき「アルコキシ基」（アルキルオキシ）は、酸素原子を介して化合物に結合した、直鎖又は分枝鎖の、C_1－C_{12}又は、環式C_3－C_{12}アルキル基である。アルコキシ基の例は、制限されることなく、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシを包含する。

【０１３０】

「アリールアルコキシ基」（アリールアルキルオキシ）は、アリールアルキルのアルキル部分の酸素を介して化合物に結合している、アリールアルキル基である（例えば、フェニルメトキシ）。

【０１３１】

本明細書で使用する「アリールアミノ基」は、窒素を介して化合物に結合している、アリール基である。

【０１３２】

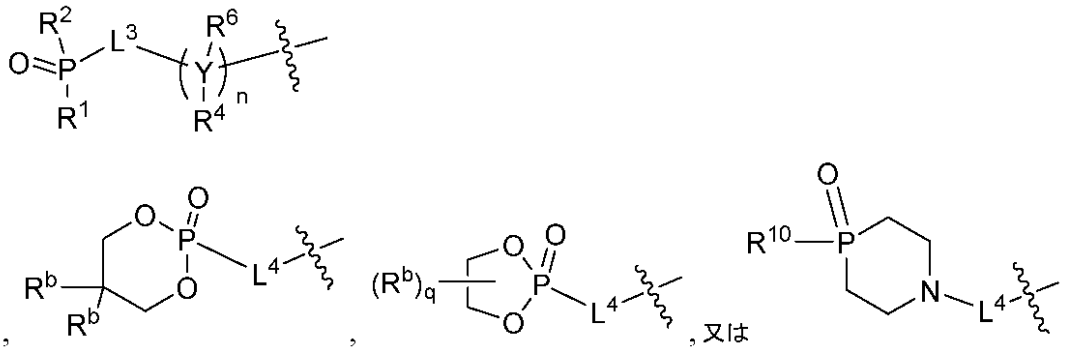
本明細書で使用する「アルキルアミノ基」は、窒素を介して化合物に結合している、アルキル基である。

【０１３３】

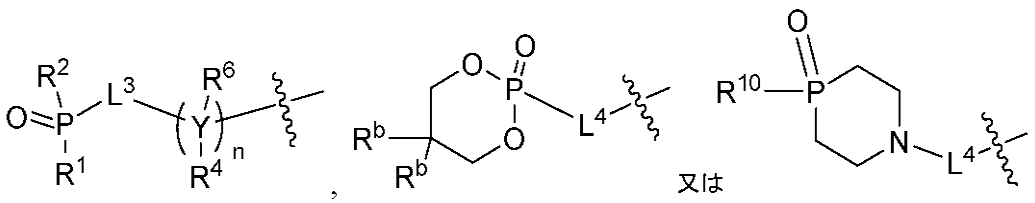
本明細書で使用されるとき、「アリールアルキルアミノ基」は、アリールアルキルのアルキル部分の窒素を介して化合物に結合している、アリールアルキル基である。

【０１３４】
本明細書で使用する「アルキルスルホニル基」は、スルホニル基の硫黄を介して化合物に結合している、アルキル基である。
【０１３５】
本明細書で使用されるとき、多くの基（ｍｏｉｅｔｉｅｓ　ｏｒ　ｇｒｏｕｐｓ）は、「置換（置換されている）又は未置換（置換されていない）」のいずれかである。基が置換されている場合、それは、置換可能として当業者に知られた、当該基の任意の部分が置換可能であることを示している。用語「１個以上の置換基で置換されていてもよい」は、１つの実施態様における、１個の置換基、２個の置換基、３個の置換基、４個の置換基、又は５個の置換基を意味する。例えば、置換可能な基は、水素以外の基（すなわち、置換基）で置換される、水素原子であり得る。多数の置換基が存在してもよい。多数の置換基が存在する場合、置換基は、同じか又は異なっていてもよく、置換は任意の置換可能な部位において可能である。かかる置換のための手段は、当該技術分野において周知である。例示のためであって、本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではないが、置換基である基のいくつかの例は、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基（１個以上の置換基で置換されていてもよい）、アルコキシ基（置換可能である）、ハロゲン又はハロ基（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、－ＣＮ、－ＣＯＨ、－ＣＯＯＨ、アミノ、アジド、Ｎ－アルキルアミノ又はＮ，Ｎ－ジアルキルアミノ（ここで、アルキル基もまた置換可能である）、Ｎ－アリールアミノ又はＮ，Ｎ－ジアリールアミノ（ここで、アリール基もまた置換可能である）、エステル（－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ、ここで、Ｒはアルキル、アリールなどのような基であってもよく、置換可能である）、尿素（－ＮＨＣ（Ｏ）－ＮＨＲ、ここで、Ｒはアルキル、アリール、などといった基であってもよく、置換可能である）、カルバメート（－ＮＨＣ（Ｏ）－ＯＲ、ここで、Ｒはアルキル、アリールなどの基であってもよく、置換可能である）、スルホンアミド（－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ、ここで、Ｒはアルキル、アリールなどの基であってもよく、置換可能である）、アルキルスルホニル（置換可能である）、Ｓ（Ｏ）$_2$、アリール（置換可能である）、シクロアルキル（置換可能である）、アルキルアリール（置換可能である）、アルキルヘテロシクリル（置換可能である）、アルキルシクロアルキル（置換可能である）、及びアリールオキシ（置換可能である）である。
【０１３６】
本発明の１つの実施態様においては、環Ａは、フェニル又はピラゾリルから選択される。本発明の１つの実施態様においては、環Ａはフェニルである。本発明の１つの実施態様においては、環Ａはピリジルである。本発明の１つの実施態様においては、環Ａはピリミジニルである。
【０１３７】
式Ｉの１つの実施態様、又は上記記載の実施態様においては、環Ｂは、フェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、フラニル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、チオフェニル、ベンゾジオキシル、ベンゾオキサジアゾリル、キノキサリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、又はベンゾオキサゾリルから選択される。もう１つの実施態様においては、環Ｂは、フェニル、ベンゾチオフェニル、チオフェニル、又はピリジルである。さらなる実施態様においては、環Ｂは、フェニル又はピリジルである。さらなる実施態様においては、環Ｂはフェニルである。
【０１３８】
本発明の１つの実施態様においては、Ｍは、
【０１３９】

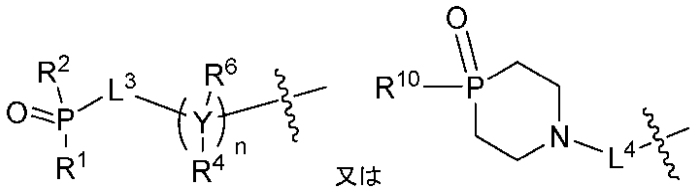
【化２８】



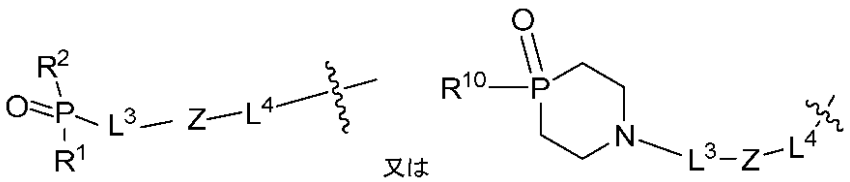
【０１４０】
である。
【０１４１】
もう１つの実施態様においては、Ｍは、
【０１４２】
【化２９】



【０１４３】
である。
【０１４４】
もう１つの実施態様においては、Ｍは、
【０１４５】
【化３０】

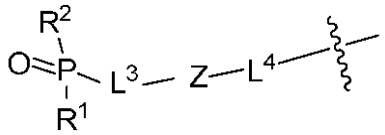


【０１４６】
である。
【０１４７】
もう１つの実施態様においては、Ｍは、
【０１４８】
【化３１】

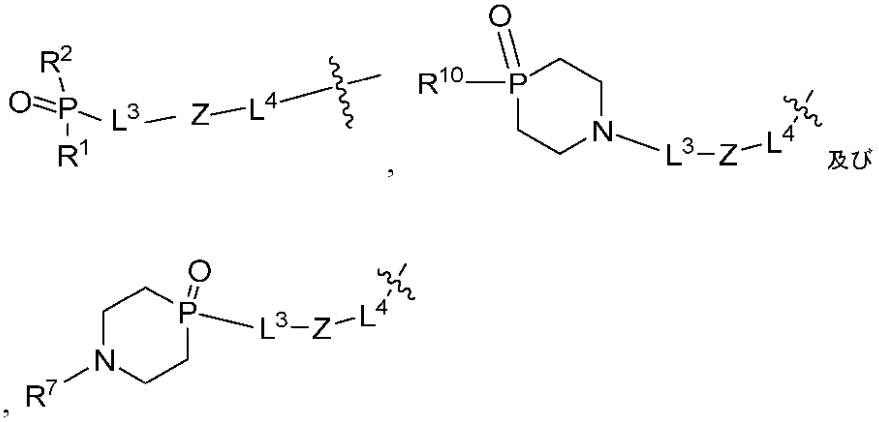


【０１４９】
から選択される。
【０１５０】
もう１つの実施態様においては、Ｍは、

【０１５１】
【化３２】



【０１５２】
である。
【０１５３】
もう１つの実施態様においては、Ｍは、
【０１５４】
【化３３】



【０１５５】
から選択される。
【０１５６】
本発明の１つの実施態様においては、ＹはＣであり；Ｒ^{4}及びＲ^{6}は水素であり；ｎは０又は１である；
【０１５７】
本発明の１つの実施態様においては、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル、又は置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルコキシから選択される。本発明のもう１つの実施態様においては、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、又は置換又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシから選択される。本発明のもう１つの実施態様においては、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、又は未置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシから選択される。
【０１５８】
本発明の１つの実施態様においては、Ｒ^{5}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、又はＬ^{2}－Ｒ^{9}である。もう１つの実施態様においては、Ｒ^{5}はＬ^{2}－Ｒ^{9}である。もう１つの実施態様においては、Ｒ^{5}はＬ^{2}－Ｒ^{9}であり、ここで、Ｌ^{2}は、結合又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキレンであり、かつＲ^{9}は、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、又は置換又は未置換のアリールである。もう１つの実施態様においては、Ｒ^{5}はＬ^{2}－Ｒ^{9}であり、ここでＬ^{2}は結合であり、かつＲ^{9}は、チエニル又はフェニルである。
【０１５９】
本発明の１つの実施態様においては、Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ヘテロアリール、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ヘテロシクリル、及び－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$アリールである。
【０１６０】
本発明の１つの実施態様においては、Ｒ^{8}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ヘテロアリール、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$ヘテロシクリル、及び－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{r}$アリール

である。

【０１６１】

本発明の１つの実施態様においては、R^9は、置換又は未置換のヘテロアリール、置換又は未置換のヘテロシクリル、及び置換又は未置換のアリールである。もう１つの実施態様においては、R^9は、置換又は未置換のピラニル、置換又は未置換のチアゾリル、置換又は未置換のピリジニル、及び、置換又は未置換のフェニルである。

【０１６２】

本発明のもう１つの実施態様においては、R^{10}は、C_1－C_7アルキル、アリール、又はヘテロアリールである。

【０１６３】

本発明のもう１つの実施態様においては、R^{10}は、C_1－C_7アルキル、又はアリールである。

【０１６４】

本発明のもう１つの実施態様においては、R^{11}は、独立して、C_1－C_7アルキル、ハロ、CF_3、OH、C_1－C_7アルコキシから選択される。

【０１６５】

本発明の１つの実施態様においては、L^1は結合である。

【０１６６】

本発明の１つの実施態様においては、L^2は結合である。

【０１６７】

本発明の１つの実施態様においては、L^3は、結合、置換又は未置換のC_1－C_7アルキル、－C（O）－、－O－、－C（O）NR^7－、－NR^7C（O）－、－NR^7C（O）NR^7－、－OC（O）NR^7－、－NR^7C（O）O－、又は－NR^7であり、ここで、アルキルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよい。もう１つの実施態様においては、L^3は、－（CR^a_2）$_r$C（O）NR^7－、－（CR^a_2）$_r$$NR^7$C（O）－、－（$CR^a_2$）$_r$OC（O）$NR^7$－、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）O－、又は、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$である。もう１つの実施態様においては、$L^3$は、－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$C（O）－、－（$CR^a_2$）$_r$OC（O）$NR^7$－、又は－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$である。さらなる実施態様においては、$L^3$は、－（$CR^a_2$）$_r$OC（O）$NR^7$－、又は－（$CR^a_2$）$_r$$NR^7$である。さらなる実施態様においては、$L^3$は、－$CH_2$－OC（O）$NR^7$－、又は－$CH_2$$NR^7$である。$L^3$は、結合、置換又は未置換の$C_1$－$C_7$アルキル、－C（O）－、－O－、又は－$NR^7$であり、ここで、アルキルは、少なくとも１つの$R^{11}$で置換されていてもよい。もう１つの実施態様においては、L^3は結合である。もう１つの実施態様においては、L^3は－O－である。もう１つの実施態様においては、L^3は（CH_2）$_n$である。

【０１６８】

１つの実施態様においては、L^4は（CH_2）$_n$である。もう１つの実施態様においては、L^4はCH_2である。もう１つの実施態様においては、L^4は結合である。

【０１６９】

１つの実施態様においては、XはNH_2である。

【０１７０】

本発明の１つの実施態様においては、YはCである。

【０１７１】

本発明の１つの実施態様においては、Zは、結合、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクリルは、少なくとも１つのR^{11}で置換されていてもよい。１つの実施態様においては、Zは結合である。

【０１７２】

本発明の１つの実施態様においては、変数ｎは、０、１、又は２である。

【０１７３】

本発明の１つの実施態様においては、変数ｒは、０、１、又は２である。

【０１７４】
本発明の１つの実施態様においては、変数ｔは１であり、R^3はＨである。
【０１７５】
立体化学
多くの有機化合物は、平面偏光の面を回転する能力を有する光学活性体で存在する。光学活性化合物を記述する上で、接頭語Ｄ及びＬ、又はＲ及びＳは、そのキラル中心についての分子の絶対構造を示すために使用される。接頭語ｄ及びｌ、又は（＋）及び（－）は、化合物による平面偏光の回転のサインを示すために用いられ、（－）又は（ｌ）で、化合物が左旋性であることを意味する。接頭語（＋）又はｄのついた化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、それらが互いに重ね合わせることができない鏡像であること以外は同じである。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと呼ばれてもよく、かかる異性体の混合物は、しばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの５０：５０混合物は、ラセミ混合物と呼ばれる。本明細書に記載された化合物の多くは、１以上のキラル中心を有することが可能であり、それ故、異なるエナンチオマー型で存在することが可能である。所望であれば、キラル炭素は星印（＊）で示されてもよい。本発明の式において、キラル炭素に対する結合が直線で描かれる場合、キラル炭素の（Ｒ）及び（Ｓ）双方の構造、及びしたがって、双方のエナンチオマー及びそれらの混合物が、当該式に含まれることが理解される。当該技術分野において使用されるように、キラル炭素についての絶対構造を明記することが所望される場合、キラル炭素に対する結合の１つは、くさび形として描かれることが可能であり（平面の上方の原子に対する結合）、他方は、短い平行線からなる、一続き又はくさび形として描かれることが可能である（平面の下方の原子に対する結合）。カーン－インゴールド－プレローグ方式は、キラル炭素に対する（Ｒ）又は（Ｓ）立体配置を指定するように使用可能である。
【０１７６】
本発明のＨＤＡＣ阻害剤が１つのキラル中心を含有するとき、該化合物は二つのエナンチオマー型で存在しており、本発明は双方のエナンチオマー及び、エナンチオマーの混合物、例えばラセミ混合物と呼ばれる特定の５０：５０混合物を包含する。エナンチオマーは、当業者に周知の方法により分割可能であって、例としては、例えば結晶化によって分離できるジアステレオ異性体の塩形成（デビッド・コズマ（Ｄａｖｉｄ　Ｋｏｚｍａ）による、「ジアステレオマー塩形成による光学分割ＣＲＣハンドブック（ＣＲＣ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｏｐｔｉｃａｌ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ　ｖｉａ　Ｄｉａｓｔｅｒｅｏｍｅｒｉｃ　Ｓａｌｔ　Ｆｏｒｍａｔｉｏｎ）」ＣＲＣプレス、２００１年、参照）；例えば結晶化、ガス－液体、又は液体クロマトグラフィーにより分離できる、ジアステレオ異性体の誘導体又は複合体形成；一方のエナンチオマーとエナンチオマー特異試薬との選択的反応、例えば酵素的エステル化；或いは、キラル環境下、例えばキラル支持体、例としてキラルリガンドを結合したシリカ上か、又はキラル溶媒存在下での、ガス－液体、又は液体クロマトグラフィーによる。所望のエナンチオマーが、上記の分離法の１つによって、もう１つの化学的実体に転換される場合には、所望のエナンチオマー型を遊離するための、さらなる工程が必要であることが理解されよう。別法として、特定のエナンチオマーは、光学活性な試薬、基質、触媒、又は溶媒を用いた不斉合成により、或いは、一方のエナンチオマーを不斉転換によって他方へ転換することにより合成してもよい。
【０１７７】
本発明化合物のキラル炭素における特定の絶対構造の名称は、当該化合物の指定されたエナンチオマー型が、エナンチオマー過剰（ｅｅ）であるか、又は言いかえれば、実質的に他のエナンチオマーがないことを意味すると理解される。例えば、化合物の「Ｒ」型は、実質的に当該化合物の「Ｓ」型がない、及びしたがって、「Ｒ」型のエナンチオマー過剰である。逆に、化合物の「Ｓ」型は、実質的に当該化合物の「Ｒ」型がない、及びしたがって、「Ｓ」型のエナンチオマー過剰である。本明細書において用いられるエナンチオマー過剰は、少なくとも５０％を超える特定のエナンチオマーの存在である。特異的な絶

対構造が指定されている特定の実施態様においては、叙述される化合物のエナンチオマー過剰は、少なくとも約９０％である。

【０１７８】

本発明化合物が２個以上のキラル炭素を有する場合、２個を超える光学異性体を有することが可能であり、ジアステレオ異性体型として存在することが可能である。例えば、２つのキラル炭素がある場合、該化合物は４個までの光学異性体及び、２対までのエナンチオマー（（Ｓ，Ｓ）／（Ｒ，Ｒ）及び（Ｒ，Ｓ）／（Ｓ，Ｒ））を有することが可能である。エナンチオマーの対（例えば（Ｓ，Ｓ）／（Ｒ，Ｒ））は、互いの鏡像立体異性体である。鏡像ではない立体異性体（例えば（Ｓ，Ｓ）及び（Ｒ，Ｓ））は、ジアステレオマーである。ジアステレオ異性体の対は、当業者に周知の方法、例えばクロマトグラフィー又は結晶化により分離されてよく、各対のうちの個々のエナンチオマーは、上記記載のように分離されてよい。本発明は、かかる化合物の各ジアステレオ異性体、及びそれらの混合物を包含する。

【０１７９】

本明細書に使用されたように、「不定冠詞（“ａ”、“ａｎ”）」及び「定冠詞（“ｔｈｅ”）」は、文脈が明らかに他を示すのでない限り、単数及び複数の言及を含む。したがって、例えば「１つの活性薬剤」又は「１つの薬学的に活性な薬剤」と不定冠詞を付していう場合、単一の活性薬剤、並びに２つ以上の異なる活性薬剤を組合せて包含し、「１つの担体」と不定冠詞を付していう場合、２つ以上の担体の混合物、並びに単一の担体などを包含する。

【０１８０】

本発明はまた、本明細書に開示されたリン誘導体のプロドラッグを包含することが意図されている。任意の化合物のプロドラッグは、周知の薬理学的技術を用いて作成可能である。

【０１８１】

本発明は、前文にリストされた化合物に加えて、かかる化合物の同族体及び類似体の使用を包含することが意図されている。このような文脈においては、同族体は、上記記載の化合物と実質的な構造的類似性を有する分子であり、類似体は、構造の類似性にかかわらず実質的な生物学的類似性を有する分子である。

【０１８２】

薬学的に許容される塩

本明細書に開示されたリン誘導体は、前文に示されたように、その薬学的に許容される塩の形態で調製可能である。薬学的に許容される塩は、親化合物の所望の生物活性を保持し、かつ不要な毒性効果を与えない塩である。かかる塩の例は、有機及び無機酸の酸付加塩であり、例として酸付加塩は、例えば塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、及びギ酸などであってよい。薬学的に許容される塩はまた、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、又は水酸化第二鉄、及び、有機塩基、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、２－エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどを用いた処理から調製可能である。薬学的に許容される塩はまた、塩素、臭素、及びヨウ素といった、元素アニオンから形成可能である。

【０１８３】

開示された活性化合物はまた、上記に示されたように、その水和物の形態でも調製可能である。用語「水和物」は、制限されることなく、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物などを包含する。

【０１８４】

開示された活性化合物はまた、上記に示されたように、任意の有機又は無機溶媒、例としてアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、及びイソプロパノール、ケトン、例えばアセトン、及び芳香族溶媒などを用いた、溶媒和化合物の形態でも調製可能である。

【０１８５】
開示された活性化合物はまた、任意の固体又は液体の物理的形態で調製可能である。例えば、当該化合物は、結晶形、非晶形であってよく、任意の粒子サイズを有することが可能である。さらに、当該化合物粒子は微粉化されてよく、或いは凝集されていてもよく、粒子状の顆粒、粉末、油、油性懸濁液、又は任意の他の形態の、固体又は液体の物理的形態でもよい。
【０１８６】
本発明化合物はまた、多形性を示してもよい。本発明はさらに、本発明化合物の種々の多形体を包含する。用語「多形体」（ｐｏｌｙｍｏｒｐｈ）は、特定の物理的性質、例えばＸ線回折、ＩＲスペクトル、及び融点などを有している、物質の特定の結晶状態を指す。
【０１８７】
本明細書に使用されたように、「不定冠詞（“ａ”、“ａｎ”）」及び「定冠詞（“ｔｈｅ”）」は、文脈が明らかに他を示すのでない限り、単数及び複数の言及を包む。したがって、例えば「１つの活性薬剤」又は「１つの薬学的に活性な薬剤」と不定冠詞を付していう場合、単一の活性薬剤、並びに２つ以上の異なる活性薬剤を組合わせて包含し、「１つの担体」と不定冠詞を付していう場合、２つ以上の担体の混合物、並びに単一の担体などを包含する。
【０１８８】
治療の方法
本発明はまた、本明細書に記載されたリン誘導体を使用する方法に関する。本明細書に示されるように、本発明のリン誘導体は、癌の治療に有用である。さらに、リン誘導体が有用であり得る他の広範囲の疾患がある。制限しない例は、本明細書に記載されたチオレドキシン（ＴＲＸ）介在性疾患、及び、本明細書に記載された中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患である。
【０１８９】
１．癌の治療
本明細書に示されるように、本発明のリン誘導体は癌の治療に有用である。したがって、１つの実施態様においては、本発明は、治療を必要とする患者において癌を治療する方法であって、治療上有効な量の、本明細書に記載されたリン誘導体を前記患者に投与することを含んでなる方法に関する。
【０１９０】
用語「癌」は、新生細胞の増殖によって引き起こされる任意の癌、例えば固形腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、及びリンパ腫などを指す。特に、本発明の化合物、組成物、及び方法によって治療され得る癌は、制限されることなく：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍［腎芽細胞腫］、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛上皮腫、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫軟骨腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び、巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、

神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣細胞腫、胚細胞腫［松果体腫］、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘種、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科系：子宮（子宮内膜癌）、子宮頚（子宮頚癌、前腫瘍性子宮頚部異形成）、卵巣（卵巣癌［漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌腫］、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリーライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）；血液系：血液（骨髄性白血病［急性及び慢性］、急性リンパ芽球生白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、脊髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫［悪性リンパ腫］；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、色素性異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維種；及び副腎：神経芽細胞腫を包含する。したがって、本明細書に提供された、用語「癌性細胞」は、前文に定義された症状の任意の１つに苦しむ細胞を包含する。

【０１９１】

１つの実施態様においては、本化合物は、制限されることなく：急性白血病及び慢性白血病を含めた白血病、例えば急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、及びヘアリーセル白血病；リンパ腫、例えば皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、非皮膚性末梢Ｔ細胞リンパ腫、ヒトＴリンパ球向性ウイルス関連白血病（ＨＴＬＶ）、例えば成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）、ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）；バーキットリンパ腫；中皮腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫；多発性骨髄腫；小児固形腫瘍、例えば脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、及び柔組織肉腫、成人の一般的な固形腫瘍、例えば頭頸部癌（例えば口腔癌、喉頭癌、及び食道癌）、尿生殖器癌（例えば、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌、直腸及び結腸癌）、肺癌、乳癌、膵臓癌、黒色腫及び他の皮膚癌、胃癌、脳腫瘍、肝臓癌、及び甲状腺癌を包含する癌の治療において有用である。

【０１９２】

２．チオレドキシン（ＴＲＸ）介在性疾患の治療

別の実施態様においては、リン誘導体は、治療を必要とする患者においてチオレドキシン（ＴＲＸ）介在疾患又は障害を、治療する方法において使用され、該方法は、治療上有効な量の１つ以上の本明細書に記載されたリン化合物を、当該患者に投与することを含んでなる。

【０１９３】

ＴＲＸ介在性疾患の例は、制限されることなく、急性及び慢性の炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、酸化ストレス関連疾患、及び、細胞過増殖により特徴づけられる疾患を包含する。

【０１９４】

限定されない例は、リウマチ様関節炎（ＲＡ）及び乾癬性関節炎を含む、関節の炎症性症状；炎症性腸疾患、例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎；脊髄関節症；強皮症；乾癬（Ｔ細胞介在性乾癬を含む）及び炎症性皮膚症、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹；血管炎（例えば、壊死性血管炎、皮膚血管炎、及び過敏性血管炎）；好酸球性筋炎、好酸球筋膜炎；皮膚又は臓器の白血球浸潤を伴う癌、脳虚血（例えば、各々が神経変性をもたらすことがある、外傷、てんかん、出血、又は卒中の、結果としての脳損傷）を含む虚血性障害；ＨＩＶ、心不全、慢性、急性、又は悪性肝疾患、自己免疫性甲状腺炎；全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、肺疾患（例えばＡＲＤＳ）；急性膵臓炎；筋委縮性側索硬化症（ＡＬＳ）；アルツハイマー病；悪質液／食欲不振；喘息；アテローム性動脈硬化症；慢性疲労症候群、発熱；糖尿病（例えばインスリン糖尿病又は若年型糖尿病）；糸球体腎炎；移植片対宿主拒絶反応（例えば、移植における）；出血性ショック；痛覚過敏症；炎症性腸疾患；多発性硬化症；筋障害（例

えば筋タンパク質代謝、特に敗血症における）；骨粗鬆症；パーキンソン病；疼痛；早期分娩；乾癬；再潅流障害；サイトカイン誘発性の毒性（例えば、敗血症性ショック、内毒素性ショック）；放射線療法の副作用、側頭下顎関節疾患、腫瘍転移；又は、筋挫傷、捻挫、軟骨損傷、火傷のような外傷、整形手術、感染、又は他の疾患プロセスから結果として生じる炎症性症状である。アレルギー性疾患及び症状は、制限されることなく、呼吸器アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性間質性肺炎、好酸球性肺炎（例えば、レフレル症候群、慢性好酸球性肺炎）、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ＩＬＤ）（例えば、特発性肺線維症、又はリウマチ様関節炎に関連するＩＬＤ、全身性エリテマトーデス、硬直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎、又は皮膚筋炎）；全身性アナフィラキシー又は過敏症応答、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対する）、及び虫刺性アレルギーなどを包含する。

【０１９５】

３．中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患の治療

別の実施態様においては、リン誘導体は、治療を必要とする患者において中枢神経系の疾患を治療する方法において使用され、該方法は、治療上有効な量の１つ以上の本明細書に記載されたリン化合物を当該患者に投与することを含んでなる。

【０１９６】

１つの特別の実施態様においては、ＣＮＳ疾患は、神経変性疾患である。さらなる実施態様においては、神経変性疾患は、遺伝性の神経変性疾患、例えばポリグルタミン延長症である遺伝性神経変性疾患である。一般に、神経変性疾患は以下のように分類可能である：

Ｉ．他の顕著な神経性症状の不在下の進行性痴呆によって特徴づけられる障害、例えばアルツハイマー病；アルツハイマー型老人性痴呆；及びピック病（脳葉委縮）。

ＩＩ．進行性痴呆を他の顕著な神経学的異常と組合せた症候群、例えば、Ａ）主に成人において発生する症候群（例えば、ハンチントン病、痴呆を、失調症及び／又はパーキンソン病の発症と組合せた、多発性委縮症、進行性核上麻痺（スチール・リチャードソン・オルゼウスキー病）、びまん性レビー小体病、及び皮質歯状黒質変性症）；及び、Ｂ）主に小児又は青少年に発生する症候群（例えば、ハレルフォルデン－スパッツ病及び進行性家族性ミオクロニーてんかん）。

ＩＩＩ．姿勢及び運動の異常を徐々に発症する症候群、例えば振戦麻痺（パーキンソン病）、線状体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜視、及び他のジスキネジー、家族性振戦、及びジル・ド・ラ・ツレット症候群。

ＩＶ．進行性失調症、例えば小脳変性（例えば、小脳皮質変性症及びオリーブ橋小脳委縮症（ＯＰＣＡ））；及び脊髄小脳変性症（フリートライヒ運動失調及び関連疾患）。

Ｖ．中枢自律神経系障害（シャイ・ドレーガー症候群）。

ＶＩ．筋無力症及び感覚変化のない消耗性疾患（運動ニューロン疾患、例えば筋委縮性側索硬化症、脊髄筋委縮症（例えば、乳児性脊髄筋委縮症（ウェルドニグ・ホフマン）、若年性脊髄筋委縮症（ウォールファルト・クーゲルベルク・ウェランダー）、及び他の形状の家族性脊髄筋委縮症）、原発性側索硬化症、及び遺伝性痙性対麻痺。

ＶＩＩ．筋無力症及び感覚変化のある消耗性疾患（進行性神経原性筋委縮症；慢性家族性多発性神経炎）を組合せた症候群、例えば腓骨筋委縮症（シャルコー・マリー・ツース）、肥厚性間質性多発性神経炎（デジェリーヌ・ソッタ）、及び、雑多な形態の慢性進行性神経炎。

ＶＩＩＩ．進行性視覚喪失症候群、例えば網膜の色素変性（色素性網膜症）、及び遺伝性視神経委縮症（レーバー病）。

【０１９７】

定義：

本発明に関し、種々の文法的に正しい形での、用語「治療すること」は、疾病状態、疾病進行、疾病原因物質（例えば、細菌又はウイルス）、又は他の異常な症状の、有害作用

を、予防すること（すなわち化学的予防）、治療すること、後退させること、弱めること、緩和すること、最小限にすること、抑制すること、又は停止させることを指す。例えば、治療は、疾病の症状（すなわち、必ずしもすべての症状ではない）を緩和すること、又は疾病の進行を減衰させることを含んでもよい。本発明の方法のいくつかは、病因物質の物理的除去を含むことから、当業者は、それらが、本発明化合物が病因物質への暴露に先立つか、又は同時に投与される状況（予防的処置）、及び、本発明化合物が病因物質への暴露の後（かなり後であっても）に投与される状況において、同様に有効であることを認識するであろう。

【０１９８】

本明細書に使用されるときに、癌の治療は、哺乳類、例えばヒトにおいて、癌転移を含めた癌の進行を、部分的又は全体的に阻害すること、遅延すること、又は予防すること；癌転移を含めた癌の再発を、阻害すること、遅延すること、又は予防すること；又は、癌の開始又は発生を予防すること（化学的予防）を指す。

【０１９９】

本明細書に用いるときに、用語「治療上有効な量」は、所望の治療的又は生物学的効果を達成することができる任意の量を包含することが意図される。治療的効果は、治療される疾患又は障害、又は所望される生物学的効果に依存する。例えば、治療的効果は、疾患又は障害に関連する症状の重さにおける減少、及び／又は、当該疾患の進行の（部分的又は完全な）阻害であってよい。治療的応答を引き起こすために必要な量は、患者の年齢、健康、大きさ、及び性別に基づき決定されてよい。最適な量もまた、治療するべき患者の応答のモニタリングに基づき決定されてよい。

【０２００】

本発明においては、化合物が癌を治療又は予防するために使用される場合、所望の生物学的応答は、哺乳類、例えばヒトにおける、癌転移を含めた癌の進行の、部分的又は全体的な阻害、遅延、又は予防；癌転移を含めた癌の再発の、阻害、遅延、又は予防；又は、癌の開始又は発生の予防（化学的予防）である。

【０２０１】

さらに、本発明においては、化合物がチオレドキシン（ＴＲＸ）介在性疾患及び症状を治療及び／又は予防するべく使用される場合、治療上有効な量は、かかる治療を必要とする患者において、所望の治療効果を引き起すべく、生理学的に好適なＴＲＸレベルを調節する、例えば増大するか、低減するか、又は維持する量である。治療効果は、治療される特定のＴＲＸ介在性疾患又は症状に依存する。例えば、治療的効果は、疾患又は障害に関連した症状の重さにおける減少、及び／又は、当該疾患又は疾患の進行の（部分的又は完全な）阻害であってよい。

【０２０２】

さらに、本発明においては、化合物が中枢神経系（ＣＮＳ）の疾病又は障害を治療及び／又は予防するために使用される場合、治療上有効な量は、治療される特定の疾患又は障害に依存する。例えば、治療的効果は、疾患又は障害に関連した症状の重さにおける減少、及び／又は、当該疾患又は障害の進行の（部分的又は完全な）阻害であってよい。

【０２０３】

さらに、治療上有効な量は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害する量であってよい。

【０２０４】

さらに、治療上有効な量は、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導する量、又は、腫瘍細胞の最終分化を誘導する量であってよい。

【０２０５】

本発明の方法は、癌をもつヒト患者の、治療又は化学的予防を意図したものである。しかしながら、この方法はまた、他の患者における癌の治療においても有効であることが見込まれる。本明細書において使用された「患者」は、これに制限されないが、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウスか、又は他のウシ種、ヒツジ種、ウマ種、イヌ種、ネコ種、げっ歯動物種、又

はネズミ種を含めた哺乳類などの動物を指す。

【０２０６】

ヒストン脱アセチル化酵素及びヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

本明細書に示されるように、本発明のリン誘導体は、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）の阻害剤として改善した活性を示す。したがって、１つの実施態様においては、本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素の活性を阻害する方法に関し、該方法は、ヒストン脱アセチル化酵素を１つ以上の本明細書に記載されたリン化合物の有効量と接触させることを含んでなる。

【０２０７】

ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）は、当該用語が本明細書に使用されるときに、ヌクレオソームコアヒストンのアミノ末端テールにおけるリジン残基からのアセチル基除去を触媒する酵素である。例えば、ＨＤＡＣは、ヒストンアセチル基転移酵素（ＨＡＴ）と一緒に、ヒストンのアセチル化状態を調節する。ヒストンアセチル化は、遺伝子発現に影響を及ぼし、ＨＤＡＣの阻害剤、例えば、ヒドロキサム酸ベースのハイブリッド極性化合物、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）は、トランスフォーム細胞の増殖停止、分化、及び／又はアポトーシスをインビトロにおいて誘導し、腫瘍増殖をインビボにおいて阻害する。ＨＤＡＣは、構造上の相同性に基づき、３つのクラスに分類可能である。クラスＩ・ＨＤＡＣ（ＨＤＡＣ１、２、３、及び８）は、酵母ＲＰＤ３タンパク質に類似性をもち、核に局在し、かつ転写コレプレッサーと会合した複合体中に見出される。クラスＩＩ・ＨＤＡＣ（ＨＤＡＣ４、５、６、７、及び９）は、酵母ＨＤＡ１タンパク質に類似しており、核及び細胞質の双方に細胞内局在性を有する。クラスＩ及びＩＩの双方のＨＤＡＣは、ヒドロキサム酸ベースのＨＤＡＣ阻害剤、例えばＳＡＨＡにより阻害される。クラスＩＩＩ・ＨＤＡＣは、酵母ＳＩＲ２タンパク質に関連するＮＡＤ依存性酵素の、構造的に離れたクラスを構成しており、かつヒドロキサム酸ベースＨＤＡＣ阻害剤によって阻害されない。

【０２０８】

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、又はＨＤＡＣ阻害剤は、当該用語が本明細書に使用されるときに、ヒストンの脱アセチル化をインビボ及びインビトロの双方において阻害し得る化合物である。例えば、ＨＤＡＣ阻害剤は、少なくとも１つのヒストン脱アセチル化酵素の活性を阻害する。少なくとも１つのヒストンの脱アセチル化の阻害の結果として、アセチル化されたヒストンの増加を生じ、そしてアセチル化ヒストンの蓄積が、ＨＤＡＣ阻害剤の活性の評価のための好適な生物学的マーカーである。それ故、アセチル化ヒストンの蓄積についてアッセイし得る方法が、興味の化合物のＨＤＡＣ阻害活性を測定するべく使用されてもよい。ヒストン脱アセチル化酵素活性を阻害し得る化合物はまた、他の基質と結合することも可能であり、例えば、酵素のような他の生物活性分子を阻害することも可能であることが理解される。また、本発明化合物は、前記に示された任意のヒストン脱アセチル化酵素か、又は他の任意のヒストン脱アセチル化酵素を阻害しうることも理解される。

【０２０９】

例えば、ＨＤＡＣ阻害剤を受けている患者においては、末梢単核細胞並びに、ＨＤＡＣ阻害剤で処理された組織における、アセチル化ヒストンの蓄積を、適当なコントロールに比較して測定可能である。

【０２１０】

特定の化合物のＨＤＡＣ阻害活性は、インビトロにおいて、例えば、少なくとも１つのヒストン脱アセチル化酵素の阻害を示す酵素アッセイを用いて測定可能である。さらに、１つの特定の組成物で処理された細胞における、アセチル化ヒストンの蓄積の測定は、１つの化合物のＨＤＡＣ阻害活性の決定要因であることが可能である。

【０２１１】

アセチル化ヒストンの蓄積に関するアッセイは、文献において周知である。例えば、マークス（Ｍａｒｋｓ，Ｐ．Ａ．）ら著、「ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・

インスチチュート（Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ．）」、２０００年、第９２巻、ｐ．１２１０－１２１５；バトラー（Ｂｕｔｌｅｒ，Ｌ．Ｍ．）ら著、「キャンサー・リサーチ（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．）」、２０００年、第６０巻、ｐ．５１６５－５１７０；リチョン（Ｒｉｃｈｏｎ，Ｖ．Ｍ．）ら著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，ＵＳＡ）」、１９９８年、第９５巻、ｐ．３００３－３００７、及びヨシダ（Ｙｏｓｈｉｄａ，Ｍ．）ら著、「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．）」、１９９０年、第２６５巻、ｐ．１７１７４－１７１７９参照。

【０２１２】

例えば、ＨＤＡＣ阻害剤化合物の活性を測定するための酵素アッセイは、以下のように行ない得る。手短に言えば、アフィニティ精製されたヒトエピトープタグ（Ｆｌａｇ）ＨＤＡＣ１に対するＨＤＡＣ阻害剤化合物の効果は、当該酵素標品を、基質不在下に、氷上で約２０分間、指定された量の阻害剤化合物と共にインキュベートすることによりアッセイしてよい。基質（［^{3}Ｈ］アセチル標識されたマウス赤白血病細胞由来のヒストン）を添加してよく、試料を、全量３０μＬ中で、３７℃で２０分間インキュベート可能である。次いで反応を停止してよく、放出されたアセタートを抽出して、放射能放出の量をシンチレーションカウンティングにより測定してよい。ＨＤＡＣ阻害剤化合物の活性を測定するために有用な代替えのアッセイは、バイオモル・リサーチ・ラボラトリーズ・インク（ＢＩＯＭＯＬ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）、ペンシルベニア州、プリマス・ミーティング（Ｐｌｙｍｏｕｔｈ　Ｍｅｅｔｉｎｇ）から市販されている「ＨＤＡＣフルオレセント・アクティビティ・アッセイ（Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ａｓｓａｙ）；ドラッグ・ディスカバリー・キット（Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｋｉｔ）－ＡＫ－５００」である。

【０２１３】

インビボの研究は、以下のように行なってよい。動物、例えば、マウスは、ＨＤＡＣ阻害剤化合物を腹腔内に注射可能である。選択された組織、例えば脳、脾臓、肝臓などは、投与後の予め決められた時間に単離可能である。ヒストンは、本質的に、ヨシダ（Ｙｏｓｈｉｄａ，Ｍ．）ら、「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー」、１９９０年、第２６５巻、ｐ．１７１７４－１７１７９、によって記述されたように、組織から単離し得る。等量のヒストン（約１μｇ）を、１５％ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動してよく、ハイボンド（Ｈｙｂｏｎｄ）－Ｐフィルタ（アマシャム（Ａｍｅｒｓｈａｍ）より市販）へ移してよい。フィルタを、３％ミルクでブロックしてよく、精製されたウサギポリクローナル抗アセチル化ヒストンＨ４抗体（αＡｃ－Ｈ４）及び、抗アセチル化ヒストンＨ３抗体（αＡｃ－Ｈ３）（アップステート・バイオテクノロジー・インク（Ｕｐｓｔａｔｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．））を用いてプローブしてよい。アセチル化ヒストンのレベルは、西洋ワサビペルオキシダーゼをコンジュゲートしたヤギ抗ウサギ抗体（１：５０００）と、スーパーシグナル（ＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ）化学発光基質（ピアース（Ｐｉｅｒｃｅ））とを用いて可視化可能である。ヒストンタンパク質用の負荷のコントロールとして、平行したゲルを流し、かつクーマシー・ブルー（ＣＢ）で染色してよい。

【０２１４】

さらに、ヒドロキサム酸ベースのＨＤＡＣ阻害剤は、ｐ２１^{ＷＡＦ１}遺伝子の発現をアップレギュレートすることが示されてきた。ｐ２１^{ＷＡＦ１}タンパク質は、標準的な方法を用いて、様々なトランスフォーム細胞において、ＨＤＡＣ阻害剤を用いた培養の２時間以内に誘導される。ｐ２１^{ＷＡＦ１}遺伝子の誘導は、この遺伝子のクロマチン領域におけるアセチル化ヒストンの蓄積と関連づけられている。それ故、ｐ２１^{ＷＡＦ１}の誘導は、トランスフォーム細胞においてＨＤＡＣ阻害剤により引き起こされる、Ｇ１細胞周期停止に関与していると認識してよい。

【０２１５】

併用療法

本発明のリン化合物は、単独で、又は、治療される疾患又は障害に好適な他の治療薬と組合せて投与することが可能である。別々の剤形が使用される場合、リン化合物及び他の治療薬は、本質的に同じ時間に（同時に）、又は別々に交互の時間に（逐次的に）投与することが可能である。薬剤併用は、これらレジメンの全てを包含するものと理解される。これらの種々の方法における投与は、リン化合物及び他の治療薬の有益な治療効果が、患者によって実質的に同時に実現される限り、本発明に好適である。１つの実施態様においては、かかる有益効果は、各活性薬物の標的血中レベル濃度が実質的に同時に維持される場合に達成される。

【０２１６】

本化合物はまた、既知の治療薬及び抗癌剤との併用において有用である。例えば、本発明化合物は、既知の抗癌剤との併用において有用である。本開示化合物と他の抗癌剤又は化学療法薬との組合せは、本発明の範囲内である。かかる薬剤の例は、デビータ（Ｖ．Ｔ．Ｄｅｖｉｔａ）及びヘルマン（Ｓ．Ｈｅｌｌｍａｎ）共編、「キャンサー・プリンシプルズ・アンド・プラクティス・オブ・オンコロジー（Ｃａｎｃｅｒ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ）（癌の原理及び腫瘍学のプラクティス）」、第６版、リピンコット・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス出版（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ）、２００１年２月１５日、において見出すことができる。当業者は、薬物及び関係する癌の、特定の性質に基づき、どの薬剤の組合せが有用であるかを識別することができるであろう。かかる抗癌剤は、制限されることなく以下の：エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル－タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤及び他の血管形成阻害剤、細胞増殖及び生存シグナリングの阻害剤、アポトーシス誘導剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）を妨害する薬剤、及び癌ワクチンを包含する。本化合物は、放射線療法と同時投与された場合、特に有用である。

【０２１７】

１つの実施態様においては、本化合物はまた、以下の：エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害剤、抗増殖剤、プレニル－タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、及び他の血管形成阻害剤、を含む既知の抗癌剤との併用において有用である

【０２１８】

「エストロゲン受容体モジュレータ」は、メカニズムにかかわらず、受容体へのエストロゲンの結合を妨害又は阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレータの例は、制限されることなく、ジエチルスチベストロール、タモキシフェン、ラロキシフェン、ヨードキシフェン、ＬＹ３５３３８１、ＬＹ１１７０８１、トレミフェン、フルオキシメステロ（ｆｌｕｏｘｙｍｅｓｔｅｒｏ）、フルベストラント、４－［７－（２，２－ジメチル－１－オキソプロポキシ－４－メチル－２－［４－［２－（１－ピペリジニル）エトキシ］フェニル］－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－フェニル－２，２－ジメチルプロパノアート、４，４’－ジヒドロキシベンゾフェノン－２，４－ジニトロフェニル－ヒドラゾン、及びＳＨ６４６を包含する。

【０２１９】

他のホルモン剤は、アロマターゼ阻害剤（例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾール、及びテトラゾール）、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）類似体、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール、及びミフェプリストンを包含する。

【０２２０】

「アンドロゲン受容体モジュレータ」は、メカニズムにかかわらず、受容体へのアンドロゲンの結合を妨害又は阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレータの例は

、フィナステリド及び他の５α－レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾール、及びアビラテロンアセテートを包含する。

【０２２１】

「レチノイド受容体モジュレータ」は、メカニズムにかかわらず、受容体へのレチノイドの結合を妨害又は阻害する化合物を指す。かかるレチノイド受容体モジュレータの例は、ベキサロテン、トレチノイン、１３－シス－レチノイン酸、９－シス－レチノイン酸、α－ジフルオロメチルオルニチン、ＩＬＸ２３－７５５３、トランス－Ｎ－（４’－ヒドロキシフェニル）レチンアミド、及びＮ－４－カルボキシフェニルレチンアミドを包含する。

【０２２２】

「細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤」は、主として細胞の機能を直接妨害するか又は細胞有糸分裂を阻害又は妨害することにより、細胞死を引き起こすか又は細胞増殖を阻害する化合物を指し、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素活性化化合物、微小管阻害剤／微小管安定化剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤、代謝拮抗物質；生物応答調節剤；ホルモン／抗ホルモン治療剤、造血成長因子、モノクローナル抗体標的化治療剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤を包含する。

【０２２３】

細胞傷害剤の例は、制限なされることなく、セルテネフ、カケクチン、クロランブシル、シクロホスファミド、イフォスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード、チオテパ、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、ダカルバジン、プロカルバジン、プレドニムスチン、ジブロモダルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチン、オキザリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、インプロスルファントシラート、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス－アミンジクロロ（２－メチル－ピリジン）白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、ＧＰＸ１００、（トランス、トランス、トランス）－ビス－ミュー－（ヘキサン－１，６－ジアミン）－ミュー－［ジアミン－白金（ＩＩ）］ビス［ジアミン（クロロ）白金（ＩＩ）］テトラクロリド、ジアリジジニル（ｄｉａｒｉｚｉｄｉｎｙｌ）スペルミン、三酸化ヒ素、１－（１１－ドデシルアミノ－１０－ヒドロキシウンデシル）－３，７－ジメチルキサンチン、ゾルビシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、アントラセンジオン、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（ｐｌｉｃａｔｏｍｙｃｉｎ）、ビサントレン、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド、バルルビシン、アムルビシン、アンチネオプラストン、３’－デアミノ－３’－モルホリノ－１３－デオキソ－１０－ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルビシン、エリナフィド、ＭＥＮ１０７５５、及び４－デメトキシ－３－デアミノ－３－アジリジニル－４－メチルスルホニル－ダウノルビシン（ＷＯ００／５００３２参照）を包含する。

【０２２４】

低酸素活性化化合物の１つの例は、チラパザミンである。

【０２２５】

プロテオソーム阻害剤の例は、制限されることなく、ラクタシスチン及びボルテゾミブを包含する。

【０２２６】

微小管阻害剤／微小管安定化剤の例は、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン（ｖｉｎｚｏｌｉｄｉｎｅ）、ビノレルビン、硫酸ビンデシン、３’，４’－ジデヒドロ－４’－デオキシ－８’－ノルビンカロイコブラスチン、ポドフィロトキシン（例えばエトポシド（ＶＰ－１６）及びテニポシド（ＶＭ－２６））、パクリタキセル、ドセタキソール、リゾキシン、ドラスタチン、ミボブリンイセチオナート、アウリス

タチン、セマドチン、ＲＰＲ１０９８８１、ＢＭＳ１８４４７６、ビンフルニン、クリプトフィシン、２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロビンブラスチン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｌ－バリル－Ｌ－バリル－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル－Ｌ－プロリル－Ｌ－プロリン－ｔ－ブチルアミド、ＴＤＸ２５８、エポチロン（例えば米国特許第６，２８４，７８１及び６，２８８，２３７号参照）、及び、ＢＭＳ１８８７９７を包含する。

【０２２７】

トポイソメラーゼラーゼ阻害剤のいくつかの例は、トポテカン、ハイカプタミン（ｈｙｃａｐｔａｍｉｎｅ）、イリノテカン、ルビテカン、６－エトキシプロピオニル－３’，４’－Ｏ－エキソ－ベンジリデン－シャールトルーシン、９－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－ニトロピラゾロ［３，４，５－ｋｌ］アクリジン－２－（６Ｈ）プロパンアミン、１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：ｂ，７］－インドリジノ［１，２ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）ジオン、ルルトテカン（ｌｕｒｔｏｔｅｃａｎ）、７－［２－（Ｎ－イソプロピルアミノ）エチル］－（２０Ｓ）カンプトテシン、ＢＮＰ１３５０、ＢＮＰＩ１１００、ＢＮ８０９１５、ＢＮ８０９４２、エトポシドホスファート、テニポシド、ソブゾキサン、２’－ジメチルアミノ－２’－デオキシ－エトポシド、ＧＬ３３１、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－９－ヒドロキシ－５，６－ジメチル－６Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］カルバゾール－１－カルボキシアミド、アスラクライン（ａｓｕｌａｃｒｉｎｅ）、（５ａ，５ａＢ，８ａａ，９ｂ）－９－［２－［Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－５－［４－ヒドロオキシ－３，５－ジメトキシフェニル］－５，５ａ，６，８，８ａ，９－ヘキソヒドロフロ（３’，４’：６，７）ナフト（２，３－ｄ）－１，３－ジオキソール－６－オン、２，３－（メチレンジオキシ）－５－メチル－７－ヒドロキシ－８－メトキシベンゾ［ｃ］－フェナントリジニウム、６，９－ビス［（２－アミノエチル）アミノ］ベンゾ［ｇ］イソキノリン－５，１０－ジオン、５－（３－アミノプロピルアミノ）－７，１０－ジヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシエチルアミノメチル）－６Ｈ－ピラゾロ［４，５，１－ｄｅ］アクリジン－６－オン、Ｎ－［１－［２（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－７－メトキシ－９－オキソ－９Ｈ－チオキサンテン－４－イルメチル］ホルムアミド、Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アクリジン－４－カルボキシアミド、６－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－ヒドロキシ－７Ｈ－インデノ［２，１－ｃ］キノリン－７－オン、及び、ジメスナである。

【０２２８】

有糸分裂キネシン、及び特にヒト有糸分裂キネシンＫＳＰ、の阻害剤の例は、ＰＣＴ公開ＷＯ０１／３０７６８、ＷＯ０１／９８２７８、ＷＯ０３／０５０，０６４、ＷＯ０３／０５０，１２２、ＷＯ０３／０４９，５２７、ＷＯ０３／０４９，６７９、ＷＯ０３／０４９，６７８、及びＷＯ０３／３９４６０、及び係属中のＰＣＴ出願第ＵＳ０３／０６４０３（２００３年３月４日出願）、ＵＳ０３／１５８６１（２００３年５月１９日出願）、ＵＳ０３／１５８１０（２００３年５月１９日出願）、ＵＳ０３／１８４８２（２００３年６月１２日出願）、及びＵＳ０３／１８６９４（２００３年６月１２日出願）に記載されている。１つの実施態様においては、有糸分裂キネシンの阻害剤は、制限されることなく、ＫＳＰの阻害剤、ＭＫＬＰ１の阻害剤、ＣＥＮＰ－Ｅの阻害剤、ＭＣＡＫの阻害剤、Ｋｉｆｌ４の阻害剤、Ｍｐｈｏｓｐｈ１の阻害剤、及びＲａｂ６－ＫＩＦＬの阻害剤を包含する。

【０２２９】

「ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤」の例は、制限されることなく、ＳＡＨＡ、ＴＳＡ、オキサムフラチン、ＰＸＤ１０１、ＭＧ９８、バルプロ酸、及びスクリプタイドを包含する。他のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤に関するさらなる参考文献は、以下の文書に見出されてよい；ミラー（Ｍｉｌｌｅｒ，Ｔ．Ａ．）ら著、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．）」、２００３年、第４６巻、第２４号

、ｐ．５０９７－５１１６。
【０２３０】
「有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤」は、制限されることなく、オーロラキナーゼの阻害剤、ポロ様キナーゼの阻害剤（ＰＬＫ；特にＰＬＫ－１の阻害剤）、ｂｕｂ－１の阻害剤、及びｂｕｂ－Ｒ１の阻害剤を包含する。「オーロラキナーゼ阻害剤」の１つの例は、ＶＸ－６８０である。
【０２３１】
「抗増殖剤」は、アンチセンスＲＮＡ及びＤＮＡオリゴヌクレオチド、例えばＧ３１３９、ＯＤＮ６９８、ＲＶＡＳＫＲＡＳ、ＧＥＭ２３１、及びＩＮＸ３００１；及び、代謝拮抗物質、例えばエノシタビン、カルモフール、テガフール、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクフォスファート、フォステアビン（ｆｏｓｔｅａｂｉｎｅ）ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフール、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、２’－デオキシ－２’－メチリデンシチジン、２’－フルオロメチレン－２’－デオキシシチジン、Ｎ－［５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾフリル）スルホニル］－Ｎ’－（３，４－ジクロロフェニル）尿素、Ｎ６－［４－デオキシ－４－［Ｎ２－［２（Ｅ），４（Ｅ）－テトラデカジエノイル］グリシルアミノ］－Ｌ－グリセロ－Ｂ－Ｌ－マンノ－ヘプトピラノシル］アデニン、アプリジン、エクチナサイジン、トロキサシタビン、４－［２－アミノ－４－オキソ－４，６，７，８－テトラヒドロ－３Ｈ－ピリミジノ［５，４－ｂ］［１，４］チアジン－６－イル－（Ｓ）－エチル］－２，５－チエノイル－Ｌ－グルタミン酸、アミノプテリン、５－フルオロウラシル、フロキシウリジン、メトトレキセート、ｌｅｕｃｏｖａｒｉｎｅ、ヒドロキシ尿素、チオグアニン（６－ＴＧ）、メルカプトプリン（６－ＭＰ）、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、クラドリビン（２－ＣＤＡ）、アスパラギナーゼ、ゲムシタビン、アラノシン、１１－アセチル－８－（カルバモイルオキシメチル）－４－ホルミル－６－メトキシ－１４－オキサ－１，１１－ジアザテトラシクロ（７．４．１．０．０）－テトラデカ－２，４，６－トリエン－９－イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デキシラゾキサン（ｄｅｘｒａｚｏｘａｎｅ）、メチオニナーゼ、２’－シアノ－２’－デオキシ－Ｎ４－パルミトイル－１－Ｂ－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン、及び３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンを包含する。
【０２３２】
モノクローナル抗体標的化治療薬の例は、癌細胞特異又は標的細胞特異モノクローナル抗体へ結合した、細胞傷害剤又は放射性同位元素を有する治療剤を包含する。例は、ベクサール（Ｂｅｘｘａｒ）を包含する。
【０２３３】
「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤」は、３－ヒドロキシ－３－メチルグルタリル－ＣｏＡレダクターゼの阻害剤を指す。使用してもよいＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の例は、制限されることなく、ロバスタチン（メバコール（ＭＥＶＡＣＯＲ）（登録商標）；米国特許第４，２３１，９３８、４，２９４，９２６、及び４，３１９，０３９号参照）、シンバスタチン（ゾコール（ＺＯＣＯＲ）（登録商標）；米国特許第４，４４４，７８４、４，８２０，８５０、及び４，９１６，２３９号参照）、プラバスタチン（プラバコール（ＰＲＡＶＡＣＨＯＬ）（登録商標）；米国特許第４，３４６，２２７、４，５３７，８５９、４，４１０，６２９、５，０３０，４４７、及び５，１８０，５８９号参照）、フルバスタチン（レスコール（ＬＥＳＣＯＬ）（登録商標）；米国特許第５，３５４，７７２、４，９１１，１６５、４，９２９，４３７、５，１８９，１６４、５，１１８，８５３、５，２９０，９４６、及び５，３５６，８９６号参照）、及びアトルバスタチン（リピトール（ＬＩＰＩＴＯＲ）（登録商標）；米国特許第５，２７３，９９５、４，６８１，８９３、５，４８９，６９１、及び５，３４２，９５２号参照）を包含する。これらの、及び、本方法において使用されてもよい付加的なＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の構造式は、ヤルパニ（Ｍ．Ｙａｌｐａｎｉ）著、「コレステロール・ロワリング

・ドラッグズ（Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ　Ｌｏｗｅｒｉｎｇ　Ｄｒｕｇｓ）（コレステロール低下薬）」、ケミストリー・アンド・インダストリー（Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ＆Ｉｎｄｕｓｔｒｙ）、１９９６年２月５日、ｐ．８５－８９の第８７頁、及び、米国特許第４，７８２，０８４及び４，８８５，３１４号に記載されている。本明細書において使用される用語、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤は、全ての薬学的に許容されるラクトン及びオープン酸型（すなわち、ラクトン環が開裂されて遊離酸を形成する場合）、並びに塩及びエステル型の化合物であり、かつＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害活性を有するものであり、それ故、かかる塩、エステル、オープン酸、及びラクトン型の使用は、本発明の範囲内に包含される。

【０２３４】

「プレニル－タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」は、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ酵素の任意の１つ又は任意の組合せを阻害する化合物を指し、ファルネシル－タンパク質トランスフェラーゼ（ＦＰＴアーゼ）、ゲラニルゲラニル－タンパク質トランスフェラーゼＩ型（ＧＧＰＴアーゼ－Ｉ）、及び、ゲラニルゲラニル－タンパク質トランスフェラーゼＩＩ型（ＧＧＰＴアーゼ－ＩＩ、またＲａｂ　ＧＧＰＴアーゼとも呼ばれる）を包含する。

【０２３５】

プレニル－タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の例は、以下の出版物及び特許に見出すことができる：ＷＯ９６／３０３４３、ＷＯ９７／１８８１３、ＷＯ９７／２１７０１、ＷＯ９７／２３４７８、ＷＯ９７／３８６６５、ＷＯ９８／２８９８０、ＷＯ９８／２９１１９、ＷＯ９５／３２９８７、米国特許第５，４２０，２４５号、米国特許第５，５２３，４３０号、米国特許第５，５３２，３５９号、米国特許第５，５１０，５１０号、米国特許第５，５８９，４８５号、米国特許第５，６０２，０９８号、欧州特許公開第０　６１８　２２１号、欧州特許公開第０　６７５　１１２号、欧州特許公開第０　６０４　１８１号、欧州特許公開第０　６９６　５９３号、ＷＯ９４／１９３５７、ＷＯ９５／０８５４２、ＷＯ９５／１１９１７、ＷＯ９５／１２６１２、ＷＯ９５／１２５７２、ＷＯ９５／１０５１４、米国特許第５，６６１，１５２号、ＷＯ９５／１０５１５、ＷＯ９５／１０５１６、ＷＯ９５／２４６１２、ＷＯ９５／３４５３５、ＷＯ９５／２５０８６、ＷＯ９６／０５５２９、ＷＯ９６／０６１３８、ＷＯ９６／０６１９３、ＷＯ９６／１６４４３、ＷＯ９６／２１７０１、ＷＯ９６／２１４５６、ＷＯ９６／２２２７８、ＷＯ９６／２４６１１、ＷＯ９６／２４６１２、ＷＯ９６／０５１６８、ＷＯ９６／０５１６９、ＷＯ９６／００７３６、米国特許第５，５７１，７９２号、ＷＯ９６／１７８６１、ＷＯ９６／３３１５９、ＷＯ９６／３４８５０、ＷＯ９６／３４８５１、ＷＯ９６／３００１７、ＷＯ９６／３００１８、ＷＯ９６／３０３６２、ＷＯ９６／３０３６３、ＷＯ９６／３１１１１、ＷＯ９６／３１４７７、ＷＯ９６／３１４７８、ＷＯ９６／３１５０１、ＷＯ９７／００２５２、ＷＯ９７／０３０４７、ＷＯ９７／０３０５０、ＷＯ９７／０４７８５、ＷＯ９７／０２９２０、ＷＯ９７／１７０７０、ＷＯ９７／２３４７８、ＷＯ９７／２６２４６、ＷＯ９７／３００５３、ＷＯ９７／４４３５０、ＷＯ９８／０２４３６、及び米国特許第５，５３２，３５９号。血管新生に対するプレニル－タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の１つの例については、「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・キャンサー（Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊ．ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ）」、１９９９年、第３５巻、第９号、ｐ．１３９４－１４０１参照。

【０２３６】

「血管形成阻害剤」は、メカニズムにかかわらず、新たな血管の形成を阻害する化合物を指す。血管形成阻害剤の例は、制限されることなく、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ受容体Ｆｌｔ－１（ＶＥＧＦＲ１）及びＦｌｋ－１／ＫＤＲ（ＶＥＧＦＲ２）の阻害剤、上皮由来、線維芽細胞由来、又は血小板由来の成長因子の阻害剤、ＭＭＰ（マトリックスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン阻害剤、インターフェロン－α、インターロイキン－１２、エリスロポエチン（エポエチン－α）、顆粒球－ＣＦＳ（フィルグラスチン）、顆粒球、マクロファージ－ＣＳＦ（サルグラモスチン）、ペン

トサン多硫酸塩、アスピリン及びイブプロフェンのような非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）並びに、セレコキシブ及びロフェコキシブのような選択的シクロオキシ－ゲナーゼ－２阻害剤を含めた、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ」、１９９２年、第８９巻、ｐ．７３８４；「ジャーナル・オブ・ザ・ナショナル・キャンサー・インスチチュート（ＪＮＣＩ）」、１９８２年、第６９巻、ｐ．４７５；「アーカイブズ・オブ・オフサルモロジー（Ａｒｃｈ．Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ．）」、１９９０年、第１０８巻、ｐ．５７３；「ディ・アナトミカル・レコード（Ａｎａｔ．Ｒｅｃ．）」、１９９４年、第２３８巻、ｐ．６８；「フェブス・レターズ（ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ）」、１９９５年、第３７２巻、ｐ．８３；「クリニカル・オルソペディックス（Ｃｌｉｎ．Ｏｒｔｈｏｐ．）」、１９９５年、第３１３巻、ｐ．７６；「ジャーナル・オブ・モレキュラー・エンドクリノロジー（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．）」、１９９６年、第１６巻、ｐ．１０７；「ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Ｊｐｎ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．）」、１９９７年、第７５巻、ｐ．１０５；「キャンサー・リサーチ」、１９９７年、第５７巻、ｐ．１６２５；「セル」、１９９８年、第９３巻、ｐ．７０５；「インターナショナル・ジャーナル・オブ・モレキュラー・メディズン（Ｉｎｔｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．）」、１９９８年、第２巻、ｐ．７１５；「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．）」、１９９９年、第２７４巻、ｐ．９１１６）、ステロイド系抗炎症剤（例えばコルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニソン、プレドニソロン、メチルプレド、ベタメタゾン）、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチンＡ－４、スクアラミン、６－Ｏ－クロロアセチル－カルボニル）－フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン－１、アンギオテンシンＩＩアンタゴニスト（フェルナンデス（Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ）ら著、「ザ・ジャーナル・オブ・ラボラトリー・アンド・クリニカル・メディスン（Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．）」、１９８５年、第１０５巻、ｐ．１４１－１４５参照）、及びＶＥＧＦに対する抗体（「ネイチャー・バイオテクノロジー（Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）」、１９９９年１０月、第１７巻、ｐ．９６３－９６８；キム（Ｋｉｍ）ら著、「ネイチャー」、１９９３年、第３６２巻、ｐ．８４１－８４４；ＷＯ００／４４７７７；及び、ＷＯ００／６１１８６参照）を包含する。

【０２３７】

血管新生を調節又は阻害し、かつ本発明化合物と組合せて使用してもよい他の治療薬は、凝固及び線溶系を調節又は阻害する薬剤を包含する（「クリニカル・ケミストリー・アンド・ラボラトリー・メディスン（Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｌａ．Ｍｅｄ．）」、２０００年、第３８巻、ｐ．６７９－６９２の総説を参照）。凝固及び線溶経路を調節又は阻害する、かかる薬剤の例は、制限されることなく、ヘパリン（「トロンボーシス・アンド・ヘモスタシス（Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔ．）」、１９９８年、第８０巻、ｐ．１０－２３）、低分子ヘパリン、及びカルボキシペプチダーゼU阻害剤（活性型のトロンビン活性化線溶抑制因子［ＴＡＦＩａ］の阻害剤としても公知）（「トロンボーシス・リサーチ（Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ　Ｒｅｓ．）」、２００１年、第１０１巻、ｐ．３２９－３５４参照）を包含する。ＴＡＦＩａ阻害剤は、ＰＣＴ公開ＷＯ０３／０１３，５２６、及び米国特許出願番号６０／３４９，９２５号（２００２年１月１８日出願）に記載されている。

【０２３８】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」は、細胞周期チェックポイントシグナルを変換するプロテインキナーゼを阻害し、それにより癌細胞をＤＮＡ損傷剤に対し感受性化する化合物を指す。かかる薬剤は、ＡＴＲ、ＡＴＭ、Ｃｈｋ１及びＣｈｋ２キナーゼの阻害剤、及び、ｃｄｋ及びｃｄｃキナーゼ阻害剤を包含し、特に、７－ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、ＣＹＣ２０２（サイクラセル（Ｃｙｃｌａｃｅｌ））、及びＢＭＳ－３８７０３２に代表される。

【０２３９】

「受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）を妨害する薬剤」は、ＲＴＫを、それ故、発癌及び腫瘍進行に関与するメカニズムを阻害する化合物を指す。かかる薬剤は、ｃ－Ｋｉｔ、Ｅｐｈ、ＰＤＧＦ、Ｆｌｔ３、及びｃ－Ｍｅｔの阻害剤を包含する。さらなる薬剤は、ブーム・ジェンセン（Ｂｕｍｅ－Ｊｅｎｓｅｎ）及びハンター（Ｈｕｎｔｅｒ）著、「ネイチャー」、２００１年、第４１１巻、ｐ．３５５－３６５により記述された、ＲＴＫの阻害剤を包含する。

【０２４０】

「細胞増殖及び生存シグナリング経路の阻害剤」は、細胞表面受容体と、これらの表面受容体の下流のシグナル伝達カスケードとを阻害する医薬品を指す。かかる薬剤は、ＥＧＦＲの阻害剤（例えばゲフィチニブ及びエルロチニブ）、ＥＲＢ－２の阻害剤（例えばトラツズマブ）、ＩＧＦＲの阻害剤、ＣＤ２０の阻害剤（リツキシマブ）、サイトカイン受容体の阻害剤、ＭＥＴの阻害剤、ＰＩ３Ｋの阻害剤（例えばＬＹ２９４００２）、セリン／スレオニンキナーゼ（制限されることなく、Ａｋｔの阻害剤、例えば（ＷＯ０３／０８６４０４、ＷＯ０３／０８６４０３、ＷＯ０３／０８６３９４、ＷＯ０３／０８６２７９、ＷＯ０２／０８３６７５、ＷＯ０２／０８３１３９、ＷＯ０２／０８３１４０、及びＷＯ００２／０８３１３８に開示されたものを包含する）、Ｒａｆキナーゼの阻害剤（例えばＢＡＹ－４３－９００６）、ＭＥＫの阻害剤（例えば、ＣＩ－１０４０及びＰＤ－０９８０５９）、及びｍＴＯＲの阻害剤（例えばワイス（Ｗｙｅｔｈ）ＣＣＩ－７７９及びアリアド（Ａｒｉａｄ）ＡＰ２３５７３）を包含する。かかる薬剤は、低分子阻害剤化合物及び、抗体アンタゴニストを包含する。

【０２４１】

「アポトーシス誘導剤」は、ＴＮＦ受容体ファミリーメンバー（ＴＲＡＩＬ受容体を含む）の活性化剤を包含する。

【０２４２】

本発明はまた、選択的なＣＯＸ－２阻害剤である、ＮＳＡＩＤとの併用も包含する。本明細書では、選択的ＣＯＸ－２阻害剤であるＮＳＡＩＤは、細胞又はミクロソームアッセイにより評価される、ＣＯＸ－１のＩＣ$_{50}$に対するＣＯＸ－２のＩＣ$_{50}$の比率によって測定されるとき、少なくとも１００倍の、ＣＯＸ－１に対するＣＯＸ－２阻害特異性を有するものとして定義される。かかる化合物は、制限されることなく、米国特許５，４７４，９９５、米国特許５，８６１，４１９、米国特許６，００１，８４３、米国特許６，０２０，３４３、米国特許５，４０９，９４４、米国特許５，４３６，２６５、米国特許５，５３６，７５２、米国特許５，５５０，１４２、米国特許５，６０４，２６０、米国特許５，６９８，５８４、米国特許５，７１０，１４０、ＷＯ９４／１５９３２、米国特許５，３４４，９９１、米国特許５，１３４，１４２、米国特許５，３８０，７３８、米国特許５，３９３，７９０、米国特許５，４６６，８２３、米国特許５，６３３，２７２、及び米国特許５，９３２，５９８に開示されているものを包含する。

【０２４３】

本治療法において特に有用であるＣＯＸ－２の阻害剤は、３－フェニル－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（５Ｈ）－フラノン；及び５－クロロ－３－（４－メチルスルホニル）フェニル－２－（２－メチル－５－ピリジニル）ピリジン；又は、薬学的に許容されるその塩である。

【０２４４】

ＣＯＸ－２の特異的阻害剤として記載されており、それ故本発明において有用な化合物は、制限されることなく、パレコキシブ、セレブレックス（ＣＥＬＥＢＲＥＸ（登録商標））及びベクストラ（ＢＥＸＴＲＡ（登録商標））、又は薬学的に許容されるそれらの塩を包含する。

【０２４５】

血管形成阻害剤の他の例は、制限されることなく、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、ＩＭ８６２、５－メトキシ－４－［２－メチル－３－（３－メチル－２－ブテニル）オキシラニル］－１－オキサスピロ［２，５］オクト－６－イル（クロロアセチ

ル）カルバメート、アセチルジナナリン（ａｃｅｔｙｌｄｉｎａｎａｌｉｎｅ）、５－アミノ－１－［［３，５－ジクロロ－４－（４－クロロベンゾイル）フェニル］メチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシアミド、ＣＭ１０１、スクワラミン、コンブレタスタチン、ＲＰＩ４６１０、ＮＸ３１８３８、硫酸化マンノペンタオースホスファート、７，７－（カルボニル－ビス［イミノ－Ｎ－メチル－４，２－ピロロカルボニルイミノ［Ｎ－メチル－４，２－ピロール］－カルボニルイミノ］－ビス－（１，３－ナフタレンジスルホナート）、及び、３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチレン］－２－インドリノン（ＳＵ５４１６）を包含する。

【０２４６】

前記に使用されたように、「インテグリン阻害剤」は、生理的リガンドの、$\alpha_v\beta_3$インテグリンへの結合を選択的に拮抗するか、阻害するか、又は反対に作用する化合物；生理的リガンドの、$\alpha_v\beta_5$インテグリンへの結合を選択的に拮抗するか、阻害するか、又は打消す化合物；生理的リガンドの、$\alpha_v\beta_3$インテグリン及び$\alpha_v\beta_5$インテグリン双方への結合を拮抗するか、阻害するか、又は反対に作用する化合物；及び、毛細血管内皮細胞上に発現された特定のインテグリンの活性を拮抗するか、阻害するか、又は反対に作用する化合物を指す。当該用語はまた、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$、及び$\alpha_6\beta_4$インテグリンのアンタゴニストも指す。当該用語はまた、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$、及び$\alpha_6\beta_4$インテグリンの任意の組合せのアンタゴニストも指す。

【０２４７】

チロシンキナーゼ阻害剤のいくつかの具体的な例は、Ｎ－（トリフルオロメチルフェニル）－５－メチルイソオキサゾール－４－カルボキシアミド、３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチリデニル］インドリン－２－オン、１７－（アリルアミノ）－１７－デメトキシゲルダナマイシン、４－（３－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－７－メトキシ－６－［３－（４－モルホリニル）プロポキシル］キナゾリン、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）－４－キナゾリンアミン、ＢＩＢＸ１３８２、２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－（ヒドロキシメチル）－１０－ヒドロキシ－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン、ＳＨ２６８、ゲニステイン、イマチニブ（ＳＴＩ５７１）、ＣＥＰ２５６３、４－（３－クロロフェニルアミノ）－５，６－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンメタンスルホネート、４－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、４－（４’－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、ＳＵ６６６８、ＳＴＩ５７１Ａ、Ｎ－４－クロロフェニル－４－（４－ピリジルメチル）－１－フタラジンアミン、及びＥＭＤ１２１９７４を包含する。

【０２４８】

抗癌化合物以外の化合物との併用もまた、本方法に包含される。例えば、本願にクレームされた化合物と、ＰＰＡＲ－γ（すなわち、ＰＰＡＲ－ガンマ）アゴニスト及びＰＰＡＲ－δ（すなわち、ＰＰＡＲ－デルタ）アゴニストとの併用は、いくつかの悪性疾患の治療において有用である。ＰＰＡＲ－γ及びＰＰＡＲ－δは、核のペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体γ及びδである。ＰＰＡＲ－γの、内皮細胞上での発現、及びその血管新生における関与は、文献に報告されている（「ジャーナル・オブ・カルディオバスキュラー・ファーマコロジー（Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．）」、１９９８年、第３１巻、ｐ．９０９－９１３；「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．）」、１９９９年、第２７４巻、ｐ．９１１６－９１２１；「インベスティゲイティブ・オフサルモロジー・アンド・ビジュアル・サイエンス（Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．）」、２０００年、第４１巻、ｐ．２３０９－２３１７参照）。より最近では、ＰＰＡＲ－γアゴニストが、ＶＥＧＦに対する血管新生応答をインビトロで阻害することが開示されている；トログリタゾン及

びマレイン酸ロシグリタゾンの双方は、マウスにおいて、網膜血管新生の発生を阻害する（「アーカイブズ・オブ・オフサルモロジー」、２００１年、第１１９巻、ｐ．７０９－７１７）。ＰＰＡＲ－γアゴニスト及びＰＰＡＲ－γ／αアゴニストの例は、制限されることなく、チアゾリジンジオン（例えばＤＲＦ２７２５、ＣＳ－０１１、トログリタゾン、ロシグリタゾン、及びピオグリタゾン）、フェノフィブラート、ゲンフィブロジル、クロフィブラート、ＧＷ２５７０、ＳＢ２１９９９４、ＡＲ－Ｈ０３９２４２、ＪＴＴ－５０１、ＭＣＣ－５５５、ＧＷ２３３１、ＧＷ４０９５４４、ＮＮ２３４４、ＫＲＰ２９７、ＮＰ０１１０、ＤＲＦ４１５８、ＮＮ６２２、ＧＩ２６２５７０、ＰＮＵ１８２７１６、ＤＲＦ５５２９２６、２－［（５，７－ジプロピル－３－トリフルオロメチル－１，２－ベンゾイソオキサゾール－６－イル）オキシ］－２－メチルプロピオン酸（ＵＳＳＮ　０９／７８２，８５６に開示された）、及び２（Ｒ）－７－（３－（２－クロロ－４－（４－フルオロフェノキシ）フェノキシ）プロポキシ）－２－エチルクロマン－２－カルボン酸（ＵＳＳＮ　６０／２３５，７０８及び６０／２４４，６９７に開示された）を包含する。

【０２４９】

本発明の別の実施態様は、本開示化合物の、癌の治療のための遺伝子療法と組合せた使用である。癌を治療するための遺伝学的戦略の概要に関しては、ホール（Ｈａｌｌ）ら（「アメリカン・ジャーナル・オブ・ヒューマン・ジェネティクス（Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ，Ｇｅｎｅｔ．）」、１９９７年、第６１巻、ｐ．７８５－７８９）、及びクーフェ（Ｋｕｆｅ）ら（「キャンサー・メディスン（Ｃａｎｃｅｒ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）（癌医療）」、第５版、ＢＣデッカー（Ｄｅｃｋｅｒ）、ハミルトン、２０００年、ｐ．８７６－８８９）を参照のこと。遺伝子療法は、任意の腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用可能である。かかる遺伝子の例は、制限されることなく、組換えウイルス媒介性の遺伝子導入により送達可能であるｐ５３（例えば、米国特許第６，０６９，１３４号参照）、Ｄｕｃ－４、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＲＢ、ＷＴ１、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ｕＰＡ／ｕＰＡＲアンタゴニスト（「Ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　ｏｆ　ａ　ｕＰＡ／ｕＰＡＲ　Ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ　Ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｓ　Ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　Ｔｕｍｏｒ　Ｇｒｏｗｔｈ　ａｎｄ　Ｄｉｓｓｅｍｉｎａｔｉｏｎ　ｉｎ　Ｍｉｃｅ（ｕＰＡ／ｕＰＡＲアンタゴニストのアデノウイルス媒介送達は、血管新生依存性の腫瘍増殖及び播種をマウスにおいて抑制する）」、ジーン・セラピー（Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ）、１９９８年８月、第５巻、第８号、ｐ．１１０５－１３）、及びインターフェロンガンマ（「ジャーナル・オブ・イムノロジー（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．）」、２０００年、第１６４巻、ｐ．２１７－２２２）を包含する。

【０２５０】

本発明化合物はまた、生来多剤耐性（ＭＤＲ）、特に、トランスポーター蛋白質の高レベルの発現に関与しているＭＤＲの阻害剤と併用して投与されてもよい。かかるＭＤＲ阻害剤は、ｐ－糖蛋白質（Ｐ－ｇｐ）の阻害剤、例えばＬＹ３３５９７９、ＸＲ９５７６、ＯＣ１４４－０９３、Ｒ１０１９２２、ＶＸ８５３、及びＰＳＣ８３３（バルスポダール）を包含する。

【０２５１】

本発明化合物は、本発明化合物の、単独の又は放射線療法との使用の結果として生じるかもしれない急性、遅発性、遅延相、及び予測性嘔吐を含めた、悪心又は嘔吐を治療するために、抗嘔吐薬と一緒に用いてもよい。嘔吐の予防又は治療のためには、本発明化合物は、他の抗嘔吐薬、特にニューロキニン－１受容体アンタゴニスト；５ＨＴ３受容体アンタゴニスト、例えばオンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、及びザチセトロン；ＧＡＢＡＢ受容体アゴニスト、例えばバクロフェン；コルチコステロイド、例えばデカドロン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ）（デキサメタゾン）、ケナログ（Ｋｅｎａｌｏｇ）、アリストコート（Ａｒｉｓｔｏｃｏｒｔ）、ナサライド（Ｎａｓａｌｉｄｅ）、プレフェリド（Ｐｒｅｆｅｒｉｄ）、ベネコルテン（Ｂｅｎｅｃｏｒｔｅｎ）、又は他の、米国特許第２，７８９，１１８、２，９９０，４０１、３，０４８，５８１、３，１２６，３７５

、３，９２９，７６８、３，９９６，３５９、３，９２８，３２６、及び３，７４９，７１２号に開示されたもの；抗ドーパミン作動薬、例えばフェノチアジン類（例えばプロクロペラジン、フルフェナジン、チオリダジン、及びメソリダジン）、メトクロプラマイド、又はドロナビノールと一緒に使用されてもよい。１つの実施態様においては、ニューロキニン－１受容体アンタゴニスト、５ＨＴ３受容体アンタゴニスト、及びコルチコステロイドから選択される抗嘔吐薬が、本化合物の投与の結果として生じるかもしれない嘔吐の治療又は予防のためのアジュバントとして投与される。

【０２５２】

本発明化合物との併用使用のためのニューロキニン－１受容体アンタゴニストは、例えば、米国特許第５，１６２，３３９、５，２３２，９２９、５，２４２，９３０、５，３７３，００３、５，３８７，５９５、５，４５９，２７０、５，４９４，９２６、５，４９６，８３３、５，６３７，６９９、５，７１９，１４７号；欧州特許公開番号ＥＰ　０３６０　３９０、０　３９４　９８９、０　４２８　４３４、０　４２９　３６６、０４３０　７７１、０　４３６　３３４、０　４４３　１３２、０　４８２　５３９、０４９８　０６９、０　４９９　３１３、０　５１２　９０１、０　５１２　９０２、０５１４　２７３、０　５１４　２７４、０　５１４　２７５、０　５１４　２７６、０５１５　６８１、０　５１７　５８９、０　５２０　５５５、０　５２２　８０８、０５２８　４９５、０　５３２　４５６、０　５３３　２８０、０　５３６　８１７、０５４５　４７８、０　５５８　１５６、０　５７７　３９４、０　５８５　９１３、０５９０　５１２、０　５９９　５３８、０　６１０　７９３、０　６３４　４０２、０６８６　６２９、０　６９３　４８９、０　６９４　５３５、０　６９９　６５５、０６９９　６７４、０　７０７　００６、０　７０８　１０１、０　７０９　３７５、０７０９　３７６、０　７１４　８９１、０　７２３　９５９、０　７３３　６３２、及び０　７７６　８９３；ＰＣＴ国際特許公開番号ＷＯ９０／０５５２５、９０／０５７２９、９１／０９８４４、９１／１８８９９、９２／０１６８８、９２／０６０７９、９２／１２１５１、９２／１５５８５、９２／１７４４９、９２／２０６６１、９２／２０６７６、９２／２１６７７、９２／２２５６９、９３／００３３０、９３／００３３１、９３／０１１５９、９３／０１１６５、９３／０１１６９、９３／０１１７０、９３／０６０９９、９３／０９１１６、９３／１００７３、９３／１４０８４、９３／１４１１３、９３／１８０２３、９３／１９０６４、９３／２１１５５、９３／２１１８１、９３／２３３８０、９３／２４４６５、９４／００４４０、９４／０１４０２、９４／０２４６１、９４／０２５９５、９４／０３４２９、９４／０３４４５、９４／０４４９４、９４／０４４９６、９４／０５６２５、９４／０７８４３、９４／０８９９７、９４／１０１６５、９４／１０１６７、９４／１０１６８、９４／１０１７０、９４／１１３６８、９４／１３６３９、９４／１３６６３、９４／１４７６７、９４／１５９０３、９４／１９３２０、９４／１９３２３、９４／２０５００、９４／２６７３５、９４／２６７４０、９４／２９３０９、９５／０２５９５、９５／０４０４０、９５／０４０４２、９５／０６６４５、９５／０７８８６、９５／０７９０８、９５／０８５４９、９５／１１８８０、９５／１４０１７、９５／１５３１１、９５／１６６７９、９５／１７３８２、９５／１８１２４、９５／１８１２９、９５／１９３４４、９５／２０５７５、９５／２１８１９、９５／２２５２５、９５／２３７９８、９５／２６３３８、９５／２８４１８、９５／３０６７４、９５／３０６８７、９５／３３７４４、９６／０５１８１、９６／０５１９３、９６／０５２０３、９６／０６０９４、９６／０７６４９、９６／１０５６２、９６／１６９３９、９６／１８６４３、９６／２０１９７、９６／２１６６１、９６／２９３０４、９６／２９３１７、９６／２９３２６、９６／２９３２８、９６／３１２１４、９６／３２３８５、９６／３７４８９、９７／０１５５３、９７／０１５５４、９７／０３０６６、９７／０８１４４、９７／１４６７１、９７／１７３６２、９７／１８２０６、９７／１９０８４、９７／１９９４２、及び９７／２１７０２；及び英国特許公開番号２２６６　５２９、２　２６８　９３１、２　２６９　１７０、２　２６９　５９０、２２７１　７７４、２　２９２　１４４、２　２９３　１６８、２　２９３　１６９、及

び２　３０２　６８９に充分に記載されている。かかる化合物の調製は、上述の特許及び出版物において充分に記載されている。

【０２５３】

１つの実施態様においては、本発明化合物との併用使用のためのニューロキニン－１受容体アンタゴニストは、２－（Ｒ）－（１－（Ｒ）－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）エトキシ）－３－（Ｓ）－（４－フルオロフェニル）－４－（３－（５－オキソ－１Ｈ，４Ｈ－１，２，４－トリアゾロ）メチル）モルホリン、又は、薬学的に許容されるその塩から選ばれ、それは、米国特許第５，７１９，１４７号に記載されている。

【０２５４】

本発明化合物はまた、貧血症の治療において有用な薬剤とともに投与されてよい。かかる貧血症治療薬は、例えば、持続性の赤血球形成受容体活性化剤（例えばエポエチン・アルファ）である。

【０２５５】

本発明化合物はまた、好中球減少症の治療において有用な薬剤とともに投与されてよい。かかる好中球減少症治療薬は、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）のような、好中球の産生及び機能を調節する造血成長因子である。Ｇ－ＣＳＦの例は、フィルグラスチムを包含する。

【０２５６】

本発明化合物はまた、レバミソール、カルメット－ゲラン桿菌（ｂａｃｉｌｌｕｓ　Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ）、オクトレオチド、イソプリノシン、及びザダキシン（Ｚａｄａｘｉｎ）のような、免疫強化薬とともに投与してもよい。

【０２５７】

本発明化合物はまた、ビスホスホネート（ビスホスホナート、ジホスホナート、ビスホスホン酸、及びジホスホン酸を包含するべく理解される）と併用して、骨癌を含む癌の治療又は予防のために有用であってよい。ビホスホネートの例は、制限されることなく：エチドロネート（ダイドロネル（Ｄｉｄｒｏｎｅｌ））、パミドロネート（アレディア（Ａｒｅｄｉａ））、アレンドロネート（フォサマックス（Ｆｏｓａｍａｘ））、リセドロネート（アクトネル（Ａｃｔｏｎｅｌ））、ゾレドロネート（ゾメタ（Ｚｏｍｅｔａ））、イバンドロネート（ボニバ（Ｂｏｎｉｖａ））、インカドロネート又はシマドロネート、クロドロネート、ＥＢ－１０５３、ミノドロネート、ネリドロネート、ピリドロネート（ｐｉｒｉｄｒｏｎａｔｅ）、及びチルドロネートを包含し、任意の及び全ての、その薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、及び混合物を包含する。

【０２５８】

本発明化合物はまた、アロマターゼ阻害剤と組合せて、乳癌を治療又は予防するために有用であってもよい。アロマターゼ阻害剤の例は、制限されることなく、アナストロゾール、レトロゾール、及びエキセメスタンを包含する。

【０２５９】

本発明化合物はまた、ｓｉＲＮＡ治療薬との併用において、癌を治療又は予防するために有用であってよい。

【０２６０】

本発明化合物はまた、新生細胞の最終分化を誘導する化合物との併用において、癌を治療又は予防するために有用であってよい。好適な分化剤は、１以上の以下の参考文献に開示された化合物を包含する。

【０２６１】

ａ）極性化合物（マークス（Ｍａｒｋｓ）ら著（１９８７年）；フレンド（Ｆｒｉｅｎｄ，Ｃ．）、シェア（Ｓｃｈｅｒ，Ｗ）、ホランド（Ｈｏｌｌａｎｄ，Ｊ．Ｗ．）、及びサトー（Ｓａｔｏ，Ｔ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＵＳＡ）」、１９７１年、第６８巻、ｐ．３７８－３８２；タナカ（Ｔａｎａｋａ，Ｍ．）、レビー（Ｌｅｖｙ，Ｊ．）、テラダ（Ｔｅｒａｄａ，Ｍ．

）、ブレスロー（Ｂｒｅｓｌｏｗ，Ｒ．）、リフキンド（Ｒｉｆｋｉｎｄ，Ｒ．Ａ．）、及びマークス（Ｍａｒｋｓ，Ｐ．Ａ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＵＳＡ）」、１９７５年、第７２巻、ｐ．１００３－１００６；ルービン（Ｒｅｕｂｅｎ，Ｒ．Ｃ．）、ワイフ（Ｗｉｆｅ，Ｒ．Ｌ．）、ブレスロー（Ｂｒｅｓｌｏｗ，Ｒ．）、リフキンド（Ｒｉｆｋｉｎｄ，Ｒ．Ａ．）、及びマークス（Ｍａｒｋｓ，Ｐ．Ａ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＵＳＡ）」、１９７６年、第７３巻、ｐ．８６２－８６６）；

ｂ）ビタミンＤ誘導体及びレチノイン酸（アベ（Ａｂｅ，Ｅ）、ミヤウラ（Ｍｉｙａｕｒａ，Ｃ．）、サカガミ（Ｓａｋａｇａｍｉ，Ｈ．）、タケダ（Ｔａｋｅｄａ，Ｍ．）、コンノ（Ｋｏｎｎｏ，Ｋ．）、ヤマザキ（Ｙａｍａｚａｋｉ，Ｔ．）、ヨシカ（Ｙｏｓｈｉｋａ，Ｓ．）、及びスダ（Ｓｕｄａ，Ｔ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＵＳＡ）」、１９８１年、第７８巻、ｐ．４９９０－４９９４；シュワルツ（Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｅ．Ｌ．）、スノディ（Ｓｎｏｄｄｙ，Ｊ．Ｒ．）、クロイター（Ｋｒｅｕｔｔｅｒ，Ｄ．）、ラスムセン（Ｒａｓｍｕｓｓｅｎ，Ｈ．）、及びサルトレリ（Ｓａｒｔｏｒｅｌｌｉ，Ａ．Ｃ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ディ・アメリカン・アソシエーション・フォー・キャンサー・リサーチ（Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ａｓｓｏｃ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．）」、１９８３年、第２４巻、ｐ．１８；タネナガ（Ｔａｎｅｎａｇａ，Ｋ．）、ホズミ（Ｈｏｚｕｍｉ，Ｍ．）、及びサカガミ（Ｓａｋａｇａｍｉ，Ｙ．）著、「キャンサー・リサーチ（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．）」、１９８０年、第４０巻、ｐ．９１４－９１９）；

ｃ）ステロイドホルモン（ロテム（Ｌｏｔｅｍ，Ｊ．）及びサクス（Ｓａｃｈｓ，Ｌ．）著、「インターナショナル・ジャーナル・オブ・キャンサー（Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ）」、１９７５年、第１５巻、ｐ．７３１－７４０）；

ｄ）成長因子（サクス（Ｓａｃｈｓ，Ｌ．）著、「ネイチャー（ロンドン）（Ｎａｔｕｒｅ（Ｌｏｎｄ．））」、１９７８年、第２７４巻、ｐ．５３５、メトカーフ（Ｍｅｔｃａｌｆ，Ｄ．）著、「サイエンス（Ｓｃｉｅｎｃｅ）」、１９８５年、第２２９巻、ｐ．１６－２２）；

ｅ）プロテアーゼ（シェア（Ｓｃｈｅｒ，Ｗ）、シェア（Ｓｃｈｅｒ，Ｂ．Ｍ．）、及びワクスマン（Ｗａｘｍａｎ，Ｓ．）、「エクスペリメンタル・ヘマトロジー（Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．）」、１９８３年、第１１巻、ｐ．４９０－４９８；シェア（Ｓｃｈｅｒ，Ｗ）、シェア（Ｓｃｈｅｒ，Ｂ．Ｍ．）、及びワクスマン（Ｗａｘｍａｎ，Ｓ．）、「バイオケミストリー・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Ｂｉｏｃｈｅｍ．＆Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．）」、１９８２年、第１０９巻、ｐ．３４８－３５４）；

ｆ）腫瘍プロモータ（フーバーマン（Ｈｕｂｅｒｍａｎ，Ｅ．）及びカラハム（Ｃａｌｌａｈａｍ，Ｍ．Ｆ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＵＳＡ）」、１９７９年、第７６巻、ｐ．１２９３－１２９７；ロッテム（Ｌｏｔｔｅｍ，Ｊ．）及びサクス（Ｓａｃｈｓ，Ｌ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＵＳＡ）」、１９７９年、第７６巻、ｐ．５１５８－５１６２）；及び

ｇ）ＤＮＡ又はＲＮＡ合成の阻害剤（シュワルツ（Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｅ．Ｌ）及びサルトレリ（Ｓａｒｔｏｒｅｌｌｉ，Ａ．Ｃ．）著、「キャンサー・リサーチ」、１９８２年、第４２巻、ｐ．２６５１－２６５５、テラダ（Ｔｅｒａｄａ，Ｍ．）、エプナー（Ｅｐｎｅｒ，Ｅ．）、ナデル（Ｎｕｄｅｌ，Ｕ．）、サーモン（Ｓａｌｍｏｎ，Ｊ．）、フィバク（Ｆｉｃａｃｈ，Ｅ．）、リフキンド（Ｒｉｆｋｉｎｄ，Ｒ．Ａ．）、及びマークス（Ｍａｒｋｓ，Ｐ．Ａ．）著、「プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ（ＵＳＡ）」、１９７８年、第７５巻、ｐ．２７９５－２７９９；モーリン（Ｍｏｒｉｎ，Ｍ．Ｊ．）及びサルトレリ（Ｓａｒｔｏｒｅｌｌｉ，Ａ．Ｃ．）著、「キャンサー・リサーチ」、１９８４年、第４４巻、ｐ．２８０７－２８１２；

シュワルツ（Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｅ．Ｌ）、ブラウン（Ｂｒｏｗｎ，Ｂ．Ｊ．）、ニーレンバーグ（Ｎｉｅｒｅｎｂｅｒｇ，Ｍ．）、マーシュ（Ｍａｒｓｈ，Ｊ．Ｃ．）、及びサルトレリ（Ｓａｒｔｏｒｅｌｌｉ，Ａ．Ｃ．）著、「キャンサー・リサーチ」、１９８３年、第４３巻、ｐ．２７２５－２７３０；スガノ（Ｓｕｇａｎｏ，Ｈ．）、フルサワ（Ｆｕｒｕｓａｗａ，Ｍ．）、カワグチ（Ｋａｗａｇｕｃｎｉ，Ｔ．）、及びイカワ（Ｉｋａｗａ，Ｙ．）著、「ビブリオテカ・ヘマトロジカ（Ｂｉｂｌ．Ｈｅｍａｔｏｌ．）」、１９７３年、第３９巻、ｐ．９４３－９５４；エバート（Ｅｂｅｒｔ，Ｐ．Ｓ．）、ウォーズ（Ｗａｒｓ，Ｉ．）、及びブエル（Ｂｕｅｌｌ，Ｄ．Ｎ．）著、「キャンサー・リサーチ」、１９７６年、第３６巻、ｐ．１８０９－１８１３；ハヤシ（Ｈａｙａｓｈｉ，Ｍ．）、オカベ（Ｏｋａｂｅ，Ｊ．）、及びホズミ（Ｈｏｚｕｍｉ，Ｍ．）著、「ガン（Ｇａｎｎ）」、１９７９年、第７０巻、ｐ．２３５－２３８）。

【０２６２】

本発明化合物はまた、γ－セクレターゼ阻害剤と併用して、癌を治療するため、又は予防するために有用であってよい。

【０２６３】

また本クレームの範囲に含まれるのは、癌を治療する方法であって、治療上有効な量の式Ｉの化合物を、放射線療法と組合せて、及び／又は、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル－タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、ＰＰＡＲ－γアゴニスト、ＰＰＡＲ－δアゴニスト、生来多剤耐性の阻害剤、抗嘔吐薬、貧血症の治療において有用な薬剤、好中球減少症の治療において有用な薬剤、免疫強化薬、細胞増殖及び生存シグナリングの阻害剤、ビスホスホネート、アロマターゼ阻害剤、ｓｉＲＮＡ治療薬、γ－セクレターゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）を妨害する薬剤、及び細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤から選ばれる、第２の化合物と組合せて投与することを含んでなる方法である。

【０２６４】

本発明化合物はまた、以下の治療薬との併用において有用である：アバレリックス（プレナキシス・デポ（Ｐｌｅｎａｘｉｓ　ｄｅｐｏｔ）（登録商標））；アルデスロイキン（プロカイン（Ｐｒｏｋｉｎｅ）（登録商標））；アルデスロイキン（プロロイキン（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ）（登録商標））；アレムツズマブ（キャンパス（Ｃａｍｐａｔｈ）（登録商標））；アリトレチノイン（パンレチン（Ｐａｎｒｅｔｉｎ）（登録商標））；アロプリノール（ザイロプリム（Ｚｙｌｏｐｒｉｍ）（登録商標））；アルトレタミン（ヘキサレン（Ｈｅｘａｌｅｎ）（登録商標））；アミフォスチン（エチヨル（Ｅｔｈｙｏｌ）（登録商標））；アナストロゾール（アリミデックス（Ａｒｉｍｉｄｅｘ）（登録商標））；三酸化ヒ素（トリセノックス（Ｔｒｉｓｅｎｏｘ）（登録商標））；アスパラギナーゼ（エルスパル（Ｅｌｓｐａｒ）（登録商標））；アザシチジン（ビダザ（Ｖｉｄａｚａ）（登録商標））；ベバシズマブ（アバスチン（Ａｖａｓｔｉｎ）（登録商標））；ベキサロテン・カプセル（タルグレチン（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ）（登録商標））；　ベキサロテン・ゲル（タルグレチン（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ）（登録商標））；　ブレオマイシン（ブレノキサン（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ）（登録商標））；ボルテゾミブ（ベルケード（Ｖｅｌｃａｄｅ）（登録商標））；ブスルファン・静脈内（ブスルフェックス（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ）（登録商標））；ブスルファン・経口（マイレラン（Ｍｙｌｅｒａｎ）（登録商標））；カルステロン（メトサーブ（Ｍｅｔｈｏｓａｒｂ）（登録商標））；カペシタビン（ゼローダ（Ｘｅｌｏｄａ）（登録商標））；カルボプラチン（パラプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ）（登録商標））；カルムスチン（ＢＣＮＵ（登録商標）、ＢｉＣＮＵ（登録商標））；カルムスチン（グリアデル（Ｇｌｉａｄｅｌ）（登録商標））；インプラント型ポリフェプロサン２０カルムスチン（グリアデル・ウエファー（Ｇｌｉａｄｅｌ　Ｗａｆｅｒ）（登録商標））；セレコキシブ（セレブレックス（（Ｃｅｌｅｂｅｘ）（登録商標））；セツキシマブ（アービタックス（Ｅｒｂｉｔｕｘ）（登録商標））；クロラ

ンブシル（ロイケラン（Ｌｅｕｋｅｒａｎ）（登録商標））；シスプラチン（プラチノール（Ｐｌａｔｉｎｏｌ）（登録商標））；クラドリビン（ロイスタチン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ）（登録商標）、２－ＣｄＡ（登録商標））；クロファラビン（クロラール（Ｃｌｏｌａｒ）（登録商標））；シクロホスファミド（サイトキサン（Ｃｙｔｏｘａｎ）（登録商標）、ネオサール（Ｎｅｏｓａｒ）（登録商標））；シクロホスファミド（サイトキサン注射薬（Ｃｙｔｏｘａｎ　Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）（登録商標））；シクロホスファミド（サイトキサン・タブレット（Ｃｙｔｏｘａｎ　Ｔａｂｌｅｔ）（登録商標））；シタラビン（サイトサール－Ｕ（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ）（登録商標））；リポソーム化シタラビン（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））；デカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））；ダクチノマイシン、アクチノマイシンＤ（コスメゲン（Ｃｏｓｍｅｇｅｎ）（登録商標））；ダルベポエチン・アルファ（アラネスプ（Ａｒｎｅｓｐ）（登録商標））；リポソーム化ダウノルビシン（ＤａｎｕｏＸｏｍｅ（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（ダウノルビシン（Ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ）（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（セルビジン（Ｃｅｒｂｉｄｉｎｅ）（登録商標））；デニロイキン・ｄｉｆｔｉｔｏｘ（オンタック（Ｏｎｔａｋ）（登録商標））；デクスラゾキサン（ザインカード（Ｚｉｎｅｃａｒｄ）（登録商標））；ドセタキセル（タキソテール（Ｔａｘｏｔｅｒｅ）（登録商標））；ドキソルビシン（アドリアマイシンＰＦＳ（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ　ＰＦＳ）（登録商標））；ドキソルビシン（アドリアマイシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ）（登録商標）、ルベックス（Ｒｕｂｅｘ）（登録商標））；ドキソルビシン（アドリアマイシンＰＦＳ注射薬（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ　ＰＦＳ　Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）（登録商標））；リポソーム化ドキソルビシン（ドキシル（Ｄｏｘｉｌ）（登録商標））；プロピオン酸ドロモスタノロン（ドロモスタノロン（ＤＲＯＭＯＳＴＡＮＯＬＯＮＥ）（登録商標））；プロピオン酸ドロモスタノロン（マステロン注射薬（ＭＡＳＴＥＲＯＮＥ　ＩＮＪＥＣＴＩＯＮ）（登録商標））；エリオットのＢ溶液（エリオットのＢ溶液（Ｅｌｌｉｏｔｔ’ｓ　Ｂ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ）（登録商標））；エピルビシン（エレンス（Ｅｌｌｅｎｃｅ）（登録商標））；エポエチン・アルファ（エポジェン（ｅｐｏｇｅｎ）（登録商標））；エルロチニブ（タルセバ（Ｔａｒｃｅｖａ）（登録商標））；エストラムスチン（Ｅｍｃｙｔ（登録商標））；エトポシドリン酸塩（エトポフォス（Ｅｔｏｐｏｐｈｏｓ）（登録商標））；エトポシド、ＶＰ－１６（ベペシド（Ｖｅｐｅｓｉｄ）（登録商標））；エキセメスタン（アロマシン（Ａｒｏｍａｓｉｎ）（登録商標））；フィルグラスチム（ノイポゲン（Ｎｅｕｐｏｇｅｎ）（登録商標））；フロクスウリジン（動脈内）（ＦＵＤＲ（登録商標））；フルダラビン（フルダラ（Ｆｌｕｄａｒａ）（登録商標））；フルオロウラシル、５－ＦＵ（アドルシル（Ａｄｒｕｃｉｌ）（登録商標））；フルベストラント（ファスロデックス（Ｆａｓｌｏｄｅｘ）（登録商標））；ゲフィチニブ（イレッサ（Ｉｒｅｓｓａ）（登録商標））；ゲムシタビン（ゲムザール（Ｇｅｍｚａｒ）（登録商標））；ゲムツズマブ・オゾガマイシン（マイロターグ（Ｍｙｌｏｔａｒｇ）（登録商標））；ゴセレリン酢酸塩（ゾラデックス・インプラント（Ｚｏｌａｄｅｘ　Ｉｍｐｌａｎｔ）（登録商標））；ゴセレリン酢酸塩（ゾラデックス（Ｚｏｌａｄｅｘ）（登録商標））；ヒストレリン酢酸塩（ヒストレリン・インプラント（Ｈｉｓｔｒｅｌｉｎ　ｉｍｐｌａｎｔ）（登録商標））；ヒドロキシウレア（ハイドレア（Ｈｙｄｒｅａ）（登録商標））；イブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン（Ｚｅｖａｌｉｎ）（登録商標））；イダルビシン（イダマイシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ）（登録商標））；イフォスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））；イマチニブメシル酸塩（グリベック（Ｇｌｅｅｖｅｃ）（登録商標））；インターフェロンアルファ２ａ（ロフェロンＡ（Ｒｏｆｅｒｏｎ　Ａ）（登録商標））；インターフェロンアルファ－２ｂ（イントロンＡ（Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ）（登録商標））；イリノテカン（カンプトサール（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ）（登録商標））；レナリドマイド（レブリミド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ）（登録商標））；レトロゾール（フェマーラ（Ｆｅｍａｒａ）（登録商標））；ロイコボリン（ウェルコボリン（Ｗｅｌｌｃｏｖｏｒｉｎ）（登録商標）、ロイコボリン（Ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ）（登録商標））；酢酸ロイプロリド（エリガード（Ｅｌｉｇａｒｄ）（登録商標））；レバミソール（エ

ルガミゾール（Ｅｒｇａｍｉｓｏｌ）（登録商標））；ロムスチン、ＣＣＮＵ（ＣｅｅＢＵ（登録商標））；メクロレタミン・ナイトロジェンマスタード（マスタルゲン（Ｍｕｓｔａｒｇｅｎ）（登録商標））；酢酸メゲストロール（メゲース（Ｍｅｇａｃｅ）（登録商標））；メルファラン、Ｌ－ＰＡＭ（アルケラン（Ａｌｋｅｒａｎ）（登録商標））；メルカプトプリン、６－ＭＰ（プリネトール（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ）（登録商標））；メスナ（メスネックス（Ｍｅｓｎｅｘ）（登録商標））；メスナ（メスネックス錠（Ｍｅｓｎｅｘ ｔａｂｓ）（登録商標））；メトトレキサート（メトトレキセート（Ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）（登録商標））；メトキサレン（ウヴァデクス（Ｕｖａｄｅｘ）（登録商標））；マイトマイシンＣ（ミュータマイシン（Ｍｕｔａｍｙｃｉｎ）（登録商標））；ミトタン（リソドレン（Ｌｙｓｏｄｒｅｎ）（登録商標））；ミトキサントロン（ノバントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ）（登録商標））；フェンプロピオン酸ナンドロロン（デュラボリン－５０（Ｄｕｒａｂｏｌｉｎ－５０）（登録商標））；ネララビン（アラノン（Ａｒｒａｎｏｎ）（登録商標））；ノフェツモマブ（ヴァールマ（Ｖｅｒｌｕｍａ）（登録商標））；オプレルベキン（ニューメガ（Ｎｅｕｍｅｇａ）（登録商標））；オキサリプラチン（エロキサチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ）（登録商標））；パクリタキセル（パクセン（Ｐａｘｅｎｅ）（登録商標））；パクリタキセル（タキソール（Ｔａｘｏｌ）（登録商標））；パクリタキセル・タンパク質結合粒子（アブラキサン（Ａｂｒａｘａｎｅ）（登録商標））；パリフェルミン（ケピバンス（Ｋｅｐｉｖａｎｃｅ）（登録商標））；パミドロネート（アレディア（Ａｒｅｄｉａ）（登録商標））；ペグアデマーゼ（アダジェン（Ａｄａｇｅｎ）（ウシ・ペグアデマーゼ（Ｐｅｇａｄｅｍａｓｅ Ｂｏｖｉｎｅ））（登録商標））；ペグアスパラガーゼ（オンキャスパー（Ｏｎｃａｓｐａｒ）（登録商標））；ペグフィルグラスチム（ニューラスタ（Ｎｅｕｌａｓｔａ）（登録商標））；ペメトレキセド２ナトリウム（アリムタ（Ａｌｉｍｔａ）（登録商標））；ペントスタチン（ナイペント（Ｎｉｐｅｎｔ）（登録商標））；ピポブロマン（バーサイト（Ｖｅｒｃｙｔｅ）（登録商標））；プリカマイシン、ミトラマイシン（ミトラシン（Ｍｙｔｈｒａｃｉｎ）（登録商標））；ポルフィマー・ナトリウム（フォトフリン（Ｐｈｏｔｏｆｒｉｎ）（登録商標））；プロカルバジン（マツラン（Ｍａｔｕｌａｎｅ）（登録商標））；キナクリン（アタブリン（Ａｔａｂｒｉｎｅ）（登録商標））；ラスブリカーゼ（エリテック（Ｅｌｉｔｅｋ）（登録商標））；リツキシマブ（リツキサン（Ｒｉｔｕｘａｎ）（登録商標））；サルグラモスチン（リューカイン（Ｌｅｕｋｉｎｅ）（登録商標））；サルグラモスチン（プロカイン（Ｐｒｏｋｉｎｅ）（登録商標））；ソラフェニブ（ネクサバール（Ｎｅｘａｖａｒ）（登録商標））；ストレプトゾシン（ザノサール（Ｚａｎｏｓａｒ）（登録商標））；スニチニブ・マレイン酸塩（スーテント（Ｓｕｔｅｎｔ）（登録商標））；タルク（スクレロゾール（Ｓｃｌｅｒｏｓｏｌ）（登録商標））；タモキシフェン（ノルバデックス（Ｎｏｌｖａｄｅｘ）（登録商標））；テモゾロミド（テモダール（Ｔｅｍｏｄａｒ）（登録商標））；テニポシド、ＶＭ－２６（ヴァモン（Ｖｕｍｏｎ）（登録商標））；テストラクトン（テスラク（Ｔｅｓｌａｃ）（登録商標））；チオグアニン、６－ＴＧ（チオグアニン（Ｔｈｉｏｇｕａｎｉｎｅ）（登録商標））；チオテパ（チオプレックス（Ｔｈｉｏｐｌｅｘ）（登録商標））；トポテカン（ハイカムチン（Ｈｙｃａｍｔｉｎ）（登録商標））；トレミフェン（フェアストン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ）（登録商標））；トシツモマブ（ベキサール（Ｂｅｘｘａｒ）（登録商標））；トシツモマブ／Ｉ－１３１ トシツモマブ（ベキサール（Ｂｅｘｘａｒ）（登録商標））；トラツズマブ（ハーセプチン（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ）（登録商標））；トレチノイン、ＡＴＲＡ（ベサノイド（Ｖｅｓａｎｏｉｄ）（登録商標））；ウラシル・マスタード（ウラシル・マスタード・カプセル（Ｕｒａｃｉｌ Ｍｕｓｔａｒｄ Ｃａｐｓｕｌｅｓ）（登録商標））；バルルビシン（バルスター（Ｖａｌｓｔａｒ）（登録商標））；ビンブラスチン（ベルバン（Ｖｅｌｂａｎ）（登録商標））；ビンクリスチン（オンコビン（Ｏｎｃｏｖｉｎ）（登録商標））；ビノレルビン（ナベルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ）（登録商標））；ビノレルビン（ナベルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ）（登録商標））；ゾレドロネート（ゾメタ（Ｚｏｍｅｔａ）（登録商標））；及びゾレドロン酸（ゾメタ（Ｚｏｍｅｔａ）（登

録商標））。

【０２６５】

本明細書に記載されたリン化合物との組合せにおける、これら全てのアプローチの使用は、本発明の範囲内である。

【０２６６】

投薬量及び投薬スケジュール

本発明のリン誘導体を利用する投薬レジメンは、タイプ、種、年齢、体重、性別、及び、治療される癌のタイプ；治療されるべき疾患の重さ（すなわち病期）；投与経路；患者の腎及び肝機能；及び、用いられる特定の化合物又はその塩、を含めた多様な因子に従って選択可能である。通常の技術の医師又は獣医師は、治療するために、例えば疾患の進行を予防するか、（完全に又は部分的に）阻害するか、又は止めるために、必要な薬剤の有効量を容易に決定し処方することが可能である。

【０２６７】

経口投与には、好適な１日用量は、例えば、１日１回、１日２回、又は１日３回、連続して（毎日）又は断続的に（例えば、週３～５日）、経口的に投与される、約２～４０００ｍｇ／ｍ^{2}の間である。例えば、所望の疾患を治療するために用いる場合、リン化合物の用量は、１日当たり約２ｍｇ～約２０００ｍｇの間で変動可能である。

【０２６８】

リン誘導体は、１日１回投与する（ＱＤ）か、又は、１日２回（ＢＩＤ）及び１日３回（ＴＩＤ）のように、複数の日用量に分けてもよい。１日１回の投与には、好適に調製された医薬品は、それ故、必要な日用量の全てを含有することになる。１日２回の投与には、好適に調製された医薬品は、それ故、必要な日用量の半分を含有することになる。１日３回の投与には、好適に調製された医薬品は、それ故、必要な日用量の三分の一を含有することになる。

【０２６９】

さらに、投与は連続的、すなわち毎日か、又は断続的であることが可能である。本明細書で用いる用語「断続的」又は「断続的に」は、規則的又は不規則的な間隔で、停止すること及び開始することを意味する。例えば、ＨＤＡＣ阻害剤の断続的な投与は、週当たり１～６日の投与であってよく、又は周期的な投与（例えば、毎日投与を連続２～８週間、次いで投与なしの休止期間を１週間まで）を意味してもよく、或いは１日おきの投与を意味してもよい。

【０２７０】

典型的には、静脈内製剤は、約１．０ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの間の濃度のリン誘導体を含有するものが調製されてよい。１つの実施態様においては、充分な体積の静脈内製剤は、１日に１人の患者に対し、合計１日用量が約１と約１５００ｍｇ／ｍ^{2}の間となるように投与されてもよい。

【０２７１】

皮下製剤は、好ましくは当該技術分野における技術上周知の方法に従って、約５と約１２の間の範囲のｐＨにおいて調製され、また、以下に記載されるように、好適な緩衝剤及び等浸透圧性薬剤も包含する。それらは、１日用量のＨＤＡＣ阻害剤を、１日１回以上の皮下投与、例えば毎日１回、２回、又は３回で送達するべく製剤し得る。

【０２７２】

本化合物はまた、適当な鼻腔内ビヒクルの局所的使用による鼻腔内投与か、又は経皮経路により、当業者に周知の経皮的皮膚パッチの形態のものを用いて投与可能である。経皮送達系の形態で投与するためには、用量投与は、もちろん、薬剤投与レジメンを通して間欠的よりもむしろ連続的となるであろう。

【０２７３】

当業者には、本明細書に記載した種々の投与様式、用量、及び投薬計画が、単に具体的な実施態様を示すのみであって、本発明の広い範囲を制限するものとして解釈されるべきでないことが明らかであるはずである。用量及び投薬計画についての、任意の置換、変更

、及び組合せは、本発明の範囲内に含まれる。

【０２７４】

用語「投与」及びその変形（例えば、化合物を「投与すること」）は、本発明化合物に関し、当該化合物又は当該化合物のプロドラッグを、治療を必要とする動物の系内へ投入することを意味する。本発明化合物又はそのプロドラッグが１以上の他の活性成分（例えば、細胞傷害剤など）と組合せて提供される場合、「投与」及びその変形は、各々、当該化合物又はそのプロドラッグと、他の薬剤との、同時の及び連続した投入を包含するものと理解される。

【０２７５】

本明細書において用いる場合、用語「組成物」は、指定された量の指定された成分を含んでなる生成物、並びに指定された量の指定された成分の組合せから、結果として直接又は間接的に得られる任意の生成物を包含することを意図している。

【０２７６】

医薬組成物

本発明化合物及び、その誘導体、フラグメント、類似体、同族体、薬学的に許容される塩、又は水和物を、薬学的に許容される担体又は賦形剤と一緒に、経口投与に適した医薬組成物へ取り込むことができる。かかる組成物は、典型的には、治療上有効な量の上記の任意の化合物と、薬学的に許容される担体とを含んでなる。１つの実施態様においては、有効量は、適当な新生細胞の最終分化を選択的に誘導するために有効であり、かつ患者において毒性を引き起す量よりも少ない量である。

【０２７７】

担体又は希釈剤として一般に使用される任意の不活性な賦形剤、例えば、ゴム、デンプン、糖、セルロース物質、アクリラート、又はそれらの混合物を、本発明の製剤に使用してもよい。好ましい希釈剤は、微結晶セルロースである。当該組成物はさらに、崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）及び潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を含んでなってもよく、加えて、結合剤、緩衝剤、プロテアーゼ阻害剤、界面活性剤、可溶化剤、可塑剤、乳化剤、安定化剤、増粘剤、甘味剤、被膜剤、又はそれらの任意の組合せの中から選ばれる１以上の添加剤を含んでなってもよい。さらに、本発明の組成物は、制御放出又は即時放出製剤の形状であってもよい。

【０２７８】

１つの実施態様においては、医薬組成物は経口的に投与され、したがって経口投与に適した形態、すなわち、固体又は液体の製剤として製剤化される。好適な固形経口製剤は、タブレット、カプセル、ピル、顆粒、及びペレットなどを包含する。好適な液体経口製剤は、溶液、懸濁液、分散剤、エマルジョン、油などを包含する。本発明の１つの実施態様においては、当該組成物はカプセル中に製剤される。この実施態様によれば、本発明組成物は、リン誘導体活性化合物及び不活性な担体又は希釈剤に加えて、硬ゼラチンカプセルを含んでなる。

【０２７９】

本明細書で用いるとき、「薬学的に許容される担体」は、無菌の発熱性物質なしの水のような、医薬的投与に適合する任意の及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤、及び吸収遅延薬などを包含することを意図している。好適な担体は、参考として本明細書に含まれている、この分野における標準的な参考テキスト、「レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンセズ（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）レミントンの薬学）」の最新版に記載されている。かかる担体又は希釈剤の好ましい例は、制限されることなく、水、食塩水、リンガー液、デキストロース溶液、及び５％ヒト血清アルブミンを包含する。リポソーム及び非水性ビヒクル、例えば固定油もまた使用してよい。医薬的活性物質のためのかかる媒質及び薬剤の使用は、当該技術分野において周知である。任意の通常の媒質及び薬剤が活性化合物に不適合でない限り、組成物におけるそれらの使用が期待される。補足的な活性化合物もまた、当該組成物中に取り入れてよい。

【０２８０】
固形の担体／希釈剤は、制限されることなく、ゴム、デンプン（例えば、コーンスターチ、α－デンプン）、糖（例えば、ラクトース、マンニトール、スクロース、デキストロース）、セルロース物質（例えば、微結晶セルロース）、アクリラート（例えば、ポリメチルアクリラート）、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、又はそれらの混合物を包含する。
【０２８１】
液体製剤用には、薬学的に許容される担体は、水性又は非水性の、溶液、懸濁液、エマルジョン、又は油でよい。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及び注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルである。水性担体は、食塩水及び緩衝媒体を含め、水、アルコール性／水性の溶液、エマルジョン、又は懸濁液を包含する。油の例は、石油、動物、植物、又は合成起源のもの、例えば、ラッカセイ油、ダイズ油、鉱物油、オリーブ油、ヒマワリ油、及び魚肝油である。溶液又は懸濁液はまた、以下の成分：無菌の希釈剤、例えば注射用の水、食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベン；酸化防止剤、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）；緩衝液、例えばアセタート、シトラート、又はホスファート、及び張度の調整のための薬剤、例えば塩化ナトリウム又はデキストロース、を含有し得る。ｐＨは、塩酸又は水酸化ナトリウムのような、酸又は塩基を用いて調整可能である。
【０２８２】
加えて、当該組成物はさらに、結合剤（例えば、アラビアゴム、コーンスターチ、ゼラチン、カルボマー、エチルセルロース、グアーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン）、崩壊剤（例えば、コーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸、二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、グアーガム、デンプングリコール酸ナトリウム、プリモゲル（Ｐｒｉｍｏｇｅｌ），種々のｐＨ及びイオン強度の緩衝液（例えば、トリス－ＨＣｌ、アセタート、ホスファート）、表面への吸収を防止するための添加剤、例えばアルブミン又はゼラチン、洗浄剤（例えば、ツイーン２０、ツイーン８０、プルロニック（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ）Ｆ６８、胆汁酸塩）、プロテアーゼ阻害剤、界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、浸透増強剤、可溶化剤（例えば、グリセロール、ポリエチレングリセロール）、流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、ナトリウムメタバイスルファイト、ブチル化ヒドロキシアニソール）、安定化剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、増粘剤（例えば、カルボマー、コロイド状二酸化ケイ素、エチルセルロース、グアーガム）、甘味剤（例えば、スクロース、アスパルテーム、クエン酸）、着香剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ香料）、保存剤（例えば、チメロサール、ベンジルアルコール、パラベン）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）、流動化剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）、可塑剤（例えば、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル）、乳化剤（例えば、カルボマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム）、ポリマーコーティング（例えば、ポリオキサマー又はポロキサミン）、コーティング及び被膜剤（例えばエチルセルロース、アクリラート、ポリメタクリラート）、及び／又はアジュバントを含んでなってもよい。
【０２８３】
１つの実施態様においては、活性化合物は、例えば制御放出製剤のように、移植片及びマイクロカプセル化された送達系を含めて、身体からの迅速な排除に対し当該化合物を保護することができる担体と共に調製される。生分解性の、生物適合性ポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリアンヒドリド、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸が使用可能である。かかる製剤の調製のための方法は、当業者には

明らかであろう。当該物質はまた、アルザ・コーポレーション（Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）及びノバ・ファーマシューティカルズ・インク（Ｎｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）から市販もされている。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体により感染細胞へ標的化されたリポソームを含む）もまた、薬学的に許容される担体として使用可能である。これらは、当業者に周知の方法、例えば米国特許第４，５２２，８１１号に記載された方法に従って調製可能である。

【０２８４】

経口用組成物を、投与の容易さ及び投薬量の均一性のため、単位剤形に製剤することは特に有利である。本明細書に使用された単位剤形は、治療されるべき患者のための単位服用量として好適な、物理的に別個の単位を指し；各単位は、所望の治療効果を生じるべく計算された、予め決められた量の活性化合物を、必要な医薬担体と共に含有する。本発明の単位剤形に関する仕様は、活性化合物の固有の特性及び達成されるべき特定の治療効果と、かかる活性化合物を個体の治療のために調剤する技術における固有の限界とによって指示され、かつ直接的に依存する。

【０２８５】

当該医薬組成物は、容器、パック、又はディスペンサー内に、投与のための説明書と一緒に含まれてよい。

【０２８６】

本発明化合物を、治療の１日目に静脈内投与し、２日目及びそれ以降の全ての日に連続して経口投与してもよい。

【０２８７】

本発明化合物は、疾病の進行を防止すること、又は腫瘍増殖を安定化させるために投与してもよい。

【０２８８】

活性化合物を含有する医薬組成物の調製は、当該技術分野において充分に理解されており、例えば、混合、造粒、又はタブレット形成プロセスによる。活性治療成分はしばしば、薬学的に許容されかつ活性成分に適合する、賦形剤と混合される。経口投与用には、活性薬剤は、この目的のための慣例的な添加剤、例えば、ビヒクル、安定化剤、又は不活性な希釈剤と混合され、慣例的な方法により、投与に好適な形状、例えば、上記に詳述された、タブレット、コートされたタブレット、硬又は軟ゼラチンカプセル、水性、アルコール性、又は油性の溶液などへ転換される。

【０２８９】

患者へ投与される化合物の量は、当該患者において扱いにくい毒性を生じることになる量よりも少ない。いくつかの実施態様においては、患者へ投与される化合物の量は、患者の血漿中に、当該化合物の毒性レベルに等しいか又は上回る化合物濃度を生じる量よりも少ない。１つの実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約１０ｎＭに維持される。別の実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約２５ｎＭに維持される。別の実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約５０ｎＭに維持される。別の実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約１００ｎＭに維持される。別の実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約５００ｎＭに維持される。別の実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約１０００ｎＭに維持される。別の実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約２５００ｎＭに維持される。別の実施態様においては、患者の血漿中の当該化合物の濃度は、約５０００ｎＭに維持される。本発明の実施において、患者へ投与されるべき最適な化合物の量は、使用いる特定の化合物及び、治療される癌のタイプに依存するであろう。

【０２９０】

本発明はまた、癌を治療又は予防するために有用な医薬組成物であって、治療上有効な量の式Ｉの化合物と：エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル

－タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、ＰＰＡＲ－γアゴニスト、ＰＰＡＲ－δアゴニスト、細胞増殖及び生存シグナリングの阻害剤、ビスホスホネート、アロマターゼ阻害剤、ｓｉＲＮＡ治療薬、γ－セクレターゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）を妨害する薬剤、及び細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤から選ばれる、第２の化合物とを含んでなる、前記組成物を包含する。

【０２９１】

インビトロの方法：

本発明はまた、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを誘導し、それによりかかる細胞の増殖を阻害するための、本発明のリン誘導体を用いた方法を提供する。当該方法は、インビボ又はインビトロにおいて実行可能である。

【０２９２】

１つの実施態様においては、本発明は、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導し、それによりかかる細胞の増殖を阻害するためのインビトロの方法であって、当該細胞を、本明細書に記載した任意の１つ以上のリン誘導体の有効量と接触させることによる該方法を提供する。

【０２９３】

１つの特別な実施態様においては、本発明は、新生細胞の最終分化を選択的に誘導し、それによりかかる細胞の増殖を阻害するためのインビトロの方法に関する。当該方法は、当該細胞を、好適な条件下に、本明細書に記載した１つ以上のリン化合物の有効量と接触させることを含んでなる。

【０２９４】

別の実施態様においては、本発明は、新生細胞の細胞増殖停止を選択的に誘導し、それによりかかる細胞の増殖を阻害するインビトロの方法に関する。当該方法は、当該細胞を、好適な条件下に、本明細書に記載した１つ以上のリン化合物の有効量と接触させることを含んでなる。

【０２９５】

別の実施態様においては、本発明は、新生細胞のアポトーシスを選択的に誘導し、それによりかかる細胞の増殖を阻害するインビトロの方法に関する。当該方法は、当該細胞を、好適な条件下に、本明細書に記載した１つ以上のリン化合物の有効量と接触させることを含んでなる。

【０２９６】

別の実施態様においては、腫瘍において腫瘍細胞の最終分化を誘導するインビトロの方法であって、当該細胞を本明細書に記載した任意の１つ以上のリン化合物の有効量と接触させることを含んでなる該方法に関する。

【０２９７】

本発明の方法はインビトロで実行され得るが、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導し、かつＨＤＡＣを阻害する方法のための好ましい実施態様は、該細胞をインビボにおいて、すなわち、治療を必要とする新生細胞又は腫瘍細胞をもつ患者に対し当該化合物を投与することにより、接触させることを含んでなるものと期待される。

【０２９８】

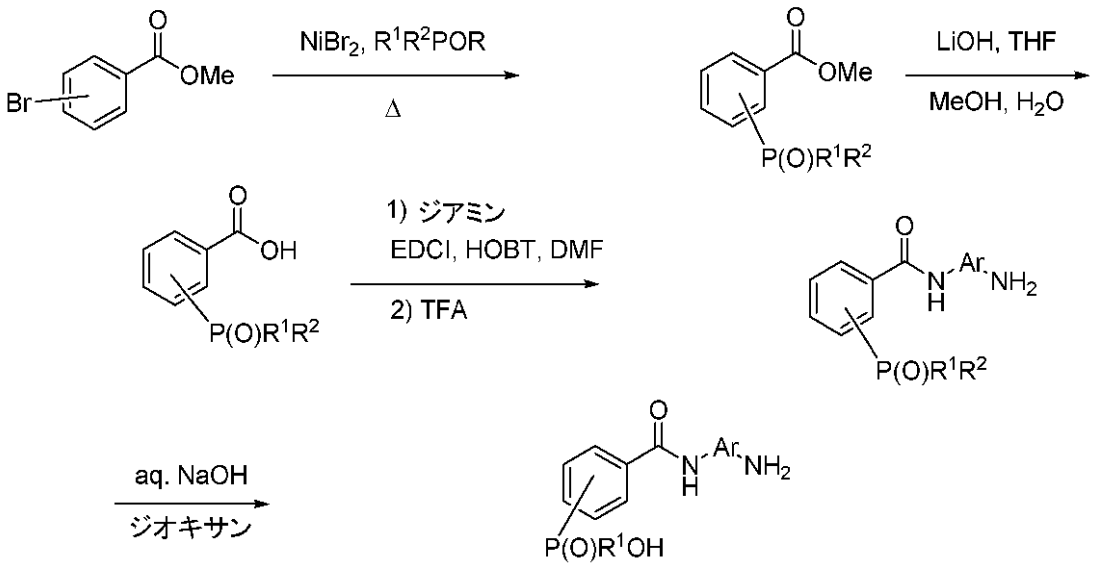
したがって、本発明は、患者において新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導し、それによりかかる細胞の増殖を当該患者において阻害するためのインビボの方法であって、本明細書に記載した任意の１種以上のリン誘導体の有効量を当該患者に投与することによる方法を提供する。

【０２９９】

１つの特別の実施態様においては、本発明は、新生細胞の最終分化を選択的に誘導し、それにより、かかる細胞の増殖を患者において阻害する方法に関する。当該方法は、本明細書に記載した１つ以上のリン誘導体の有効量を当該患者に投与することを含んでなる。

【０３００】
別の実施態様においては、本発明は、新生細胞の細胞増殖停止を選択的に誘導し、それにより、かかる細胞の増殖を患者において阻害する方法に関する。当該方法は、本明細書に記載した１種以上のリン誘導体の有効量を当該患者に投与することを含んでなる。
【０３０１】
別の実施態様においては、本発明は、新生細胞のアポトーシスを選択的に誘導し、それにより、かかる細胞の増殖を患者において阻害する方法に関する。当該方法は、本明細書に記載した１種以上のリン誘導体の有効量を当該患者に投与することを含んでなる。
【０３０２】
別の実施態様においては、本発明は、新生細胞の増殖により特徴づけられる腫瘍をもつ患者を治療する方法に関する。当該方法は、本明細書に記載した１つ以上のリン誘導体を当該患者に投与することを含んでなる。化合物の量は、選択的に、かかる新生細胞の最終分化を誘導し、細胞増殖停止を誘導し、及び／又はアポトーシスを誘導し、それによりそれらの増殖を阻害するために有効である。
【０３０３】
本発明は、以下の実験の詳細のセクションの実施例において例示される。本セクションは、本発明の理解を助けるべく説明されるものであり、以降のクレームにおいて示された本発明を、いかなる方法においても制限するものと解釈されるべきではない。
【０３０４】
実験の詳細のセクション
【実施例】
【０３０５】
実施例１－合成
本発明化合物は、以下に例示されるような、下記の合成スキームに概説された一般的な方法により調製された。以下のスキームにおいて、Ａｒはアリール又はヘテロアリールを表わす。
【０３０６】
Ａ／Ｂ．　アリールホスホナート／ホスフィナートの調製
スキーム１及びスキーム２は、アリール－リン結合を作成するための、ニッケル触媒によるカップリングの使用、及びそれに続く、薬学的に有用な化合物への転換を例示する。
【０３０７】
【化３４】

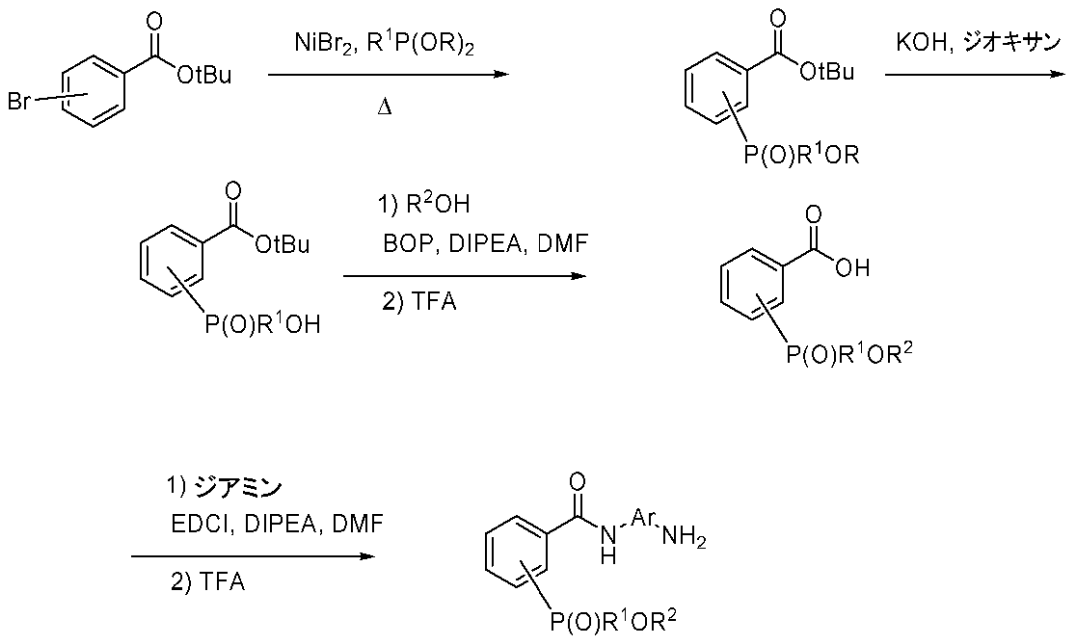
スキーム1



【０３０８】

【化３５】

スキーム2



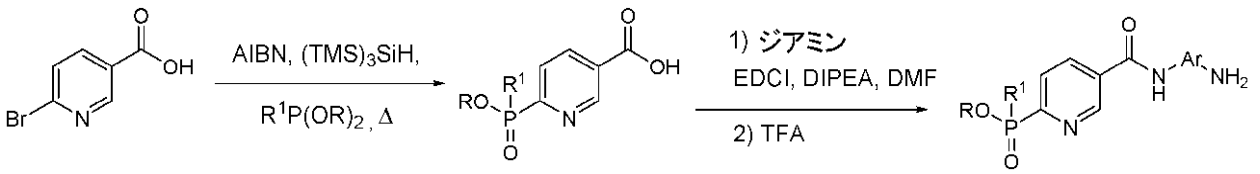
【０３０９】

スキーム３は、ヘテロアリール－リン結合を作成するための合成経路、及びそれに続く、薬学的に有用な化合物への転換を例示する。

【０３１０】

【化３６】

スキーム3



【０３１１】

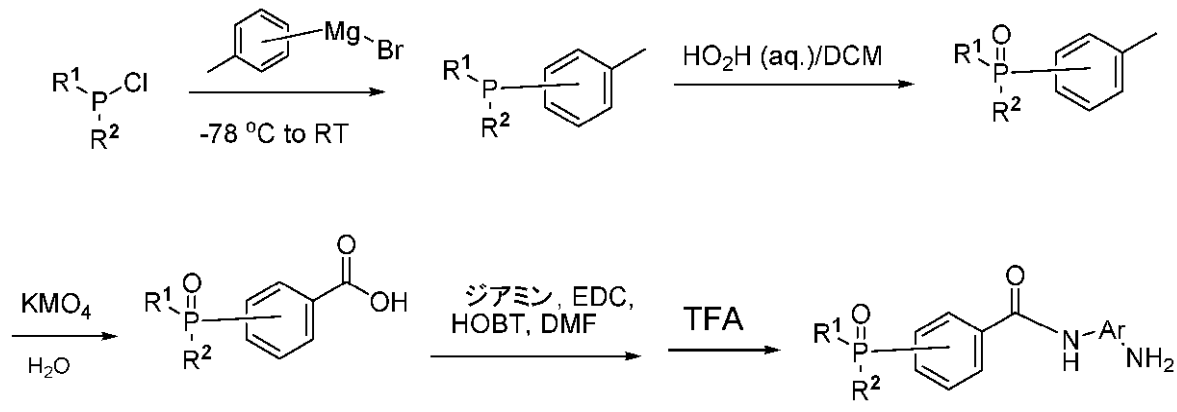
Ｃ．　アリールホスフィンオキシドの調製

スキーム４は、アリールホスフィンオキシドに到達するために用いた合成経路を例示する。

【０３１２】

【化３７】

スキーム4



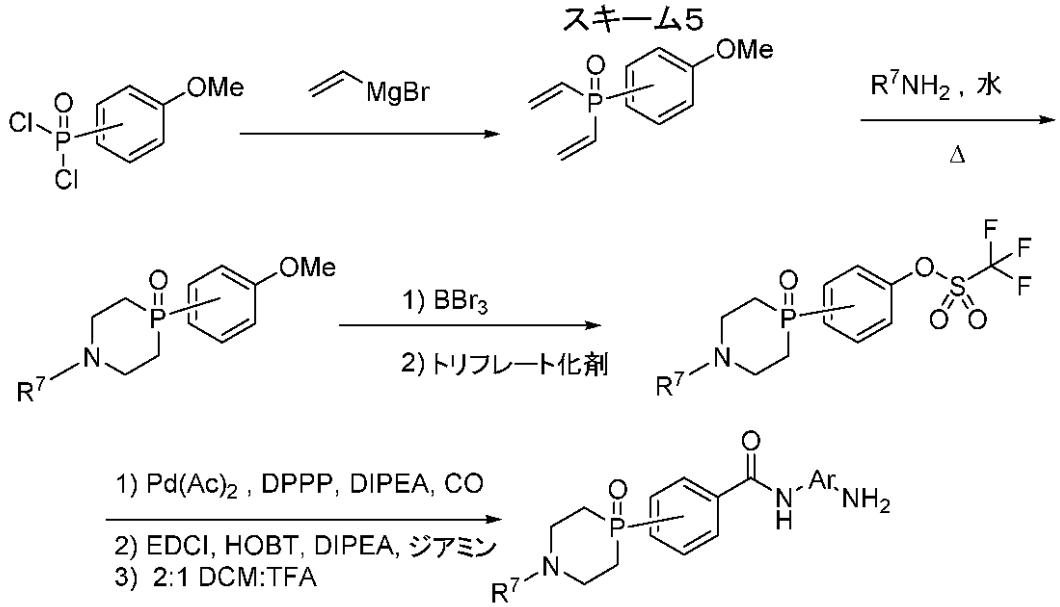
【０３１３】

スキーム５は、アリールホスフィンオキシドのための代替えの合成経路を例示する。

【０３１４】

【化３８】

スキーム5



【０３１５】

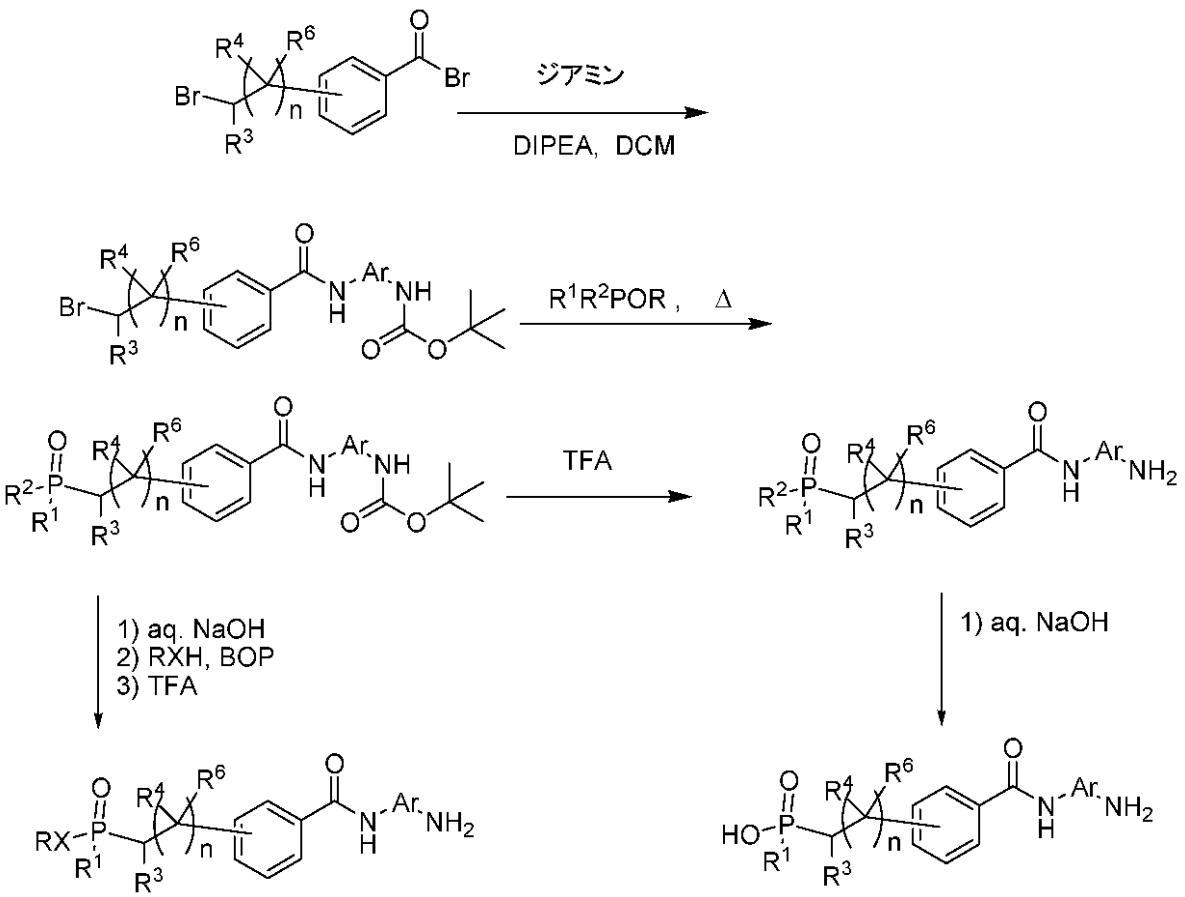
Ｄ／Ｅ．　アリキルホスホナート／ホスフィナートの調製

スキーム６は、リン炭素結合を作成するための、アルブーゾフ（Ａｒｂｕｚｏｕ）カップリングの使用、及びそれに続く、薬学的に有用な化合物への転換を例示する。

【０３１６】

【化３９】

スキーム6



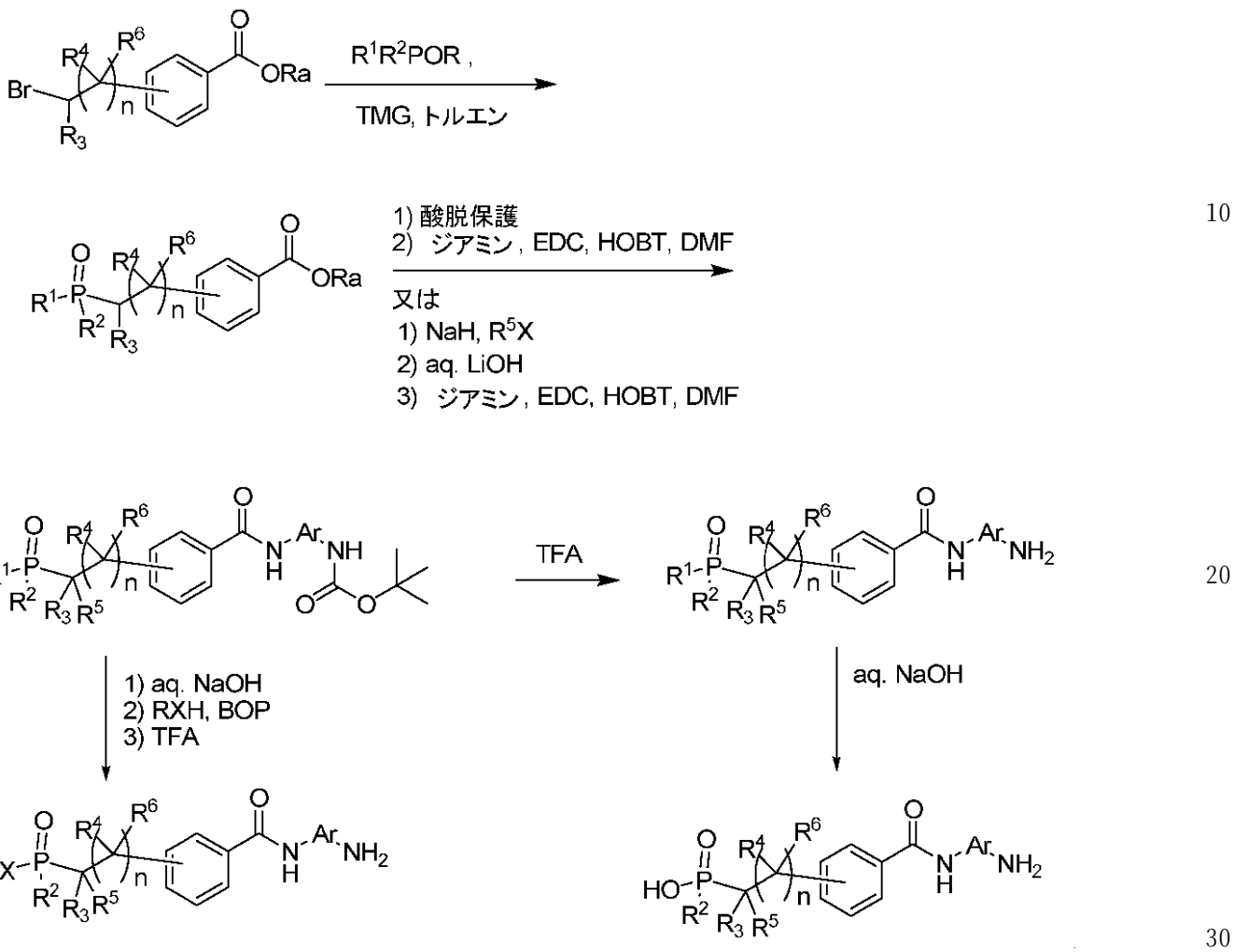
【０３１７】

スキーム７は、より早い順番で行われるアルブーゾフカップリング、並びにα－置換を取り入れることにより、アリキルホスホナート又はホスフィナートに到達するための代替えの合成経路を例示する。

【０３１８】

【化４０】

スキーム7



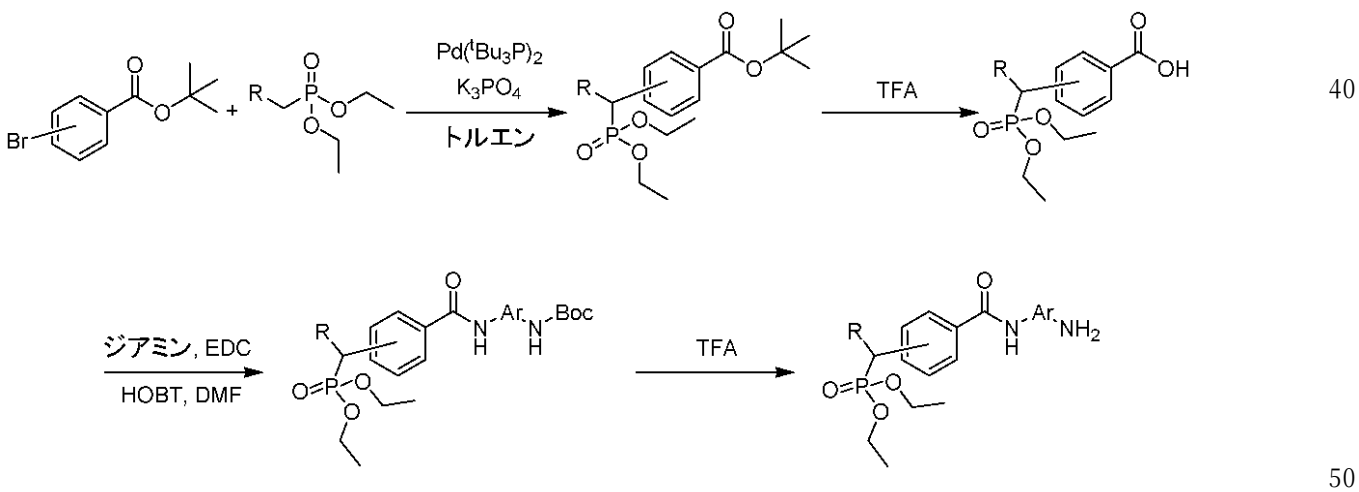
【０３１９】

スキーム８は、α－置換により、アルキルホスホナートに到達するための代替えの合成経路を例示する。

【０３２０】

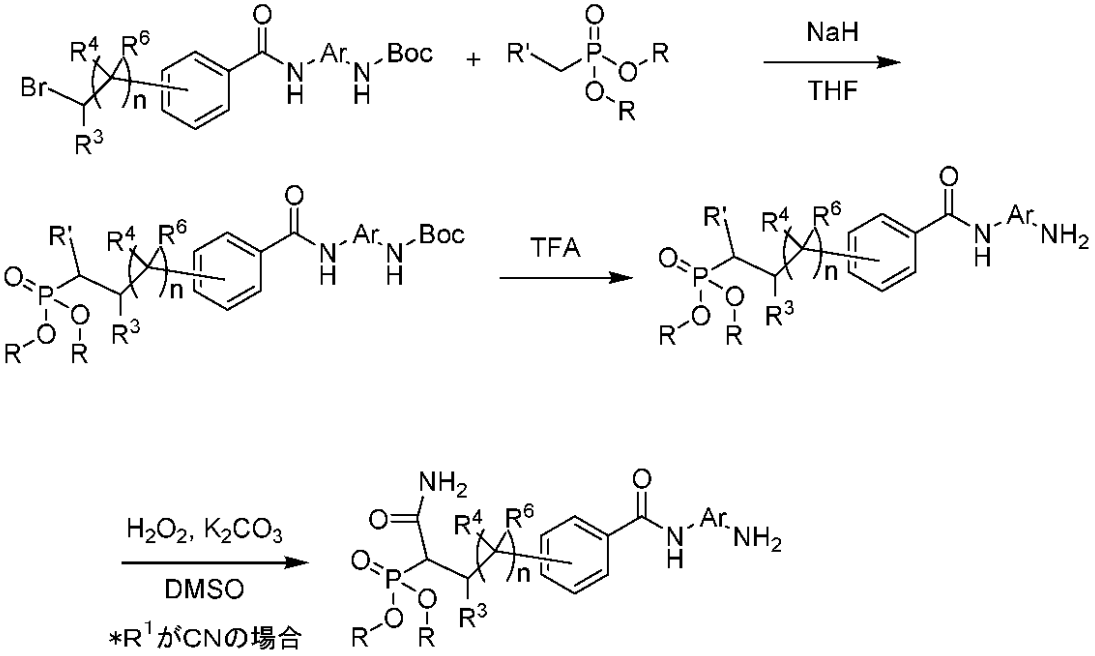
【化４１】

スキーム8



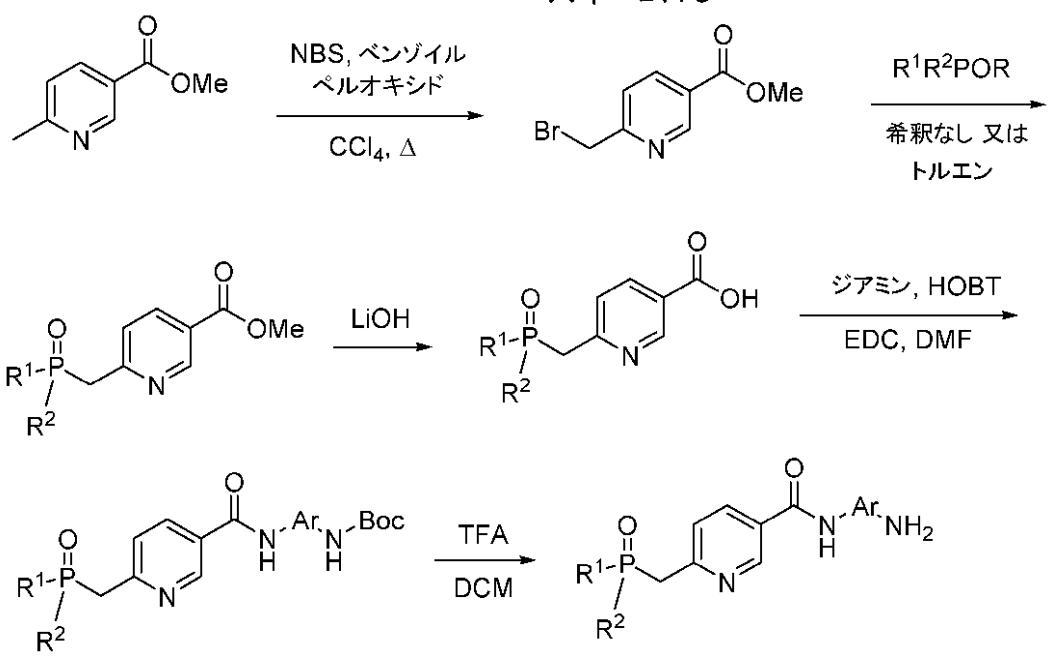
【０３２１】
スキーム９は、β－置換を含む、ホスホナートへの代替えの合成経路を例示する。
【０３２２】
【化４２】

スキーム9



【０３２３】
スキーム１０は、メチル６－メチルニコチネートから誘導される、ホスホナート及びホスフィナートへの代替えの合成経路を例示する。
【０３２４】
【化４３】

スキーム10



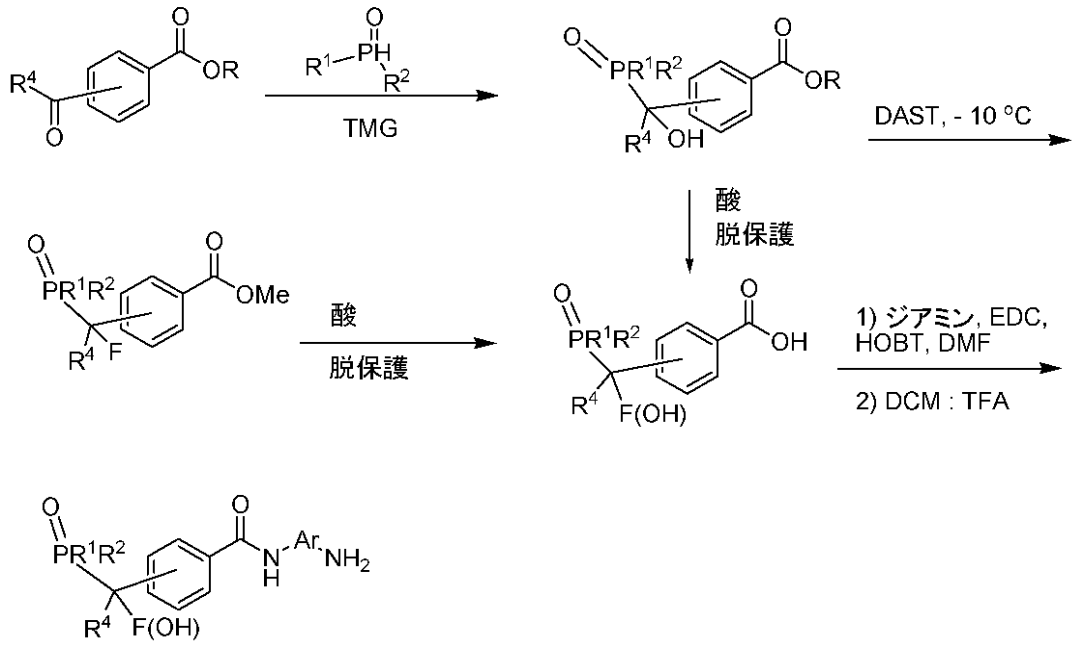
【０３２５】
Ｆ／Ｇ．　α－Ｆ、－ＯＨ、又は－ＮＲ$_1$Ｒ$_2$置換アルキルホスホナート／ホスフィナートの調製
スキーム１１は、α－Ｆ又は－ＯＨ置換された、アルキルホスホナート又はホスフィナー

トに到達するために用いる合成経路を例示する。

【０３２６】

【化４４】

スキーム11



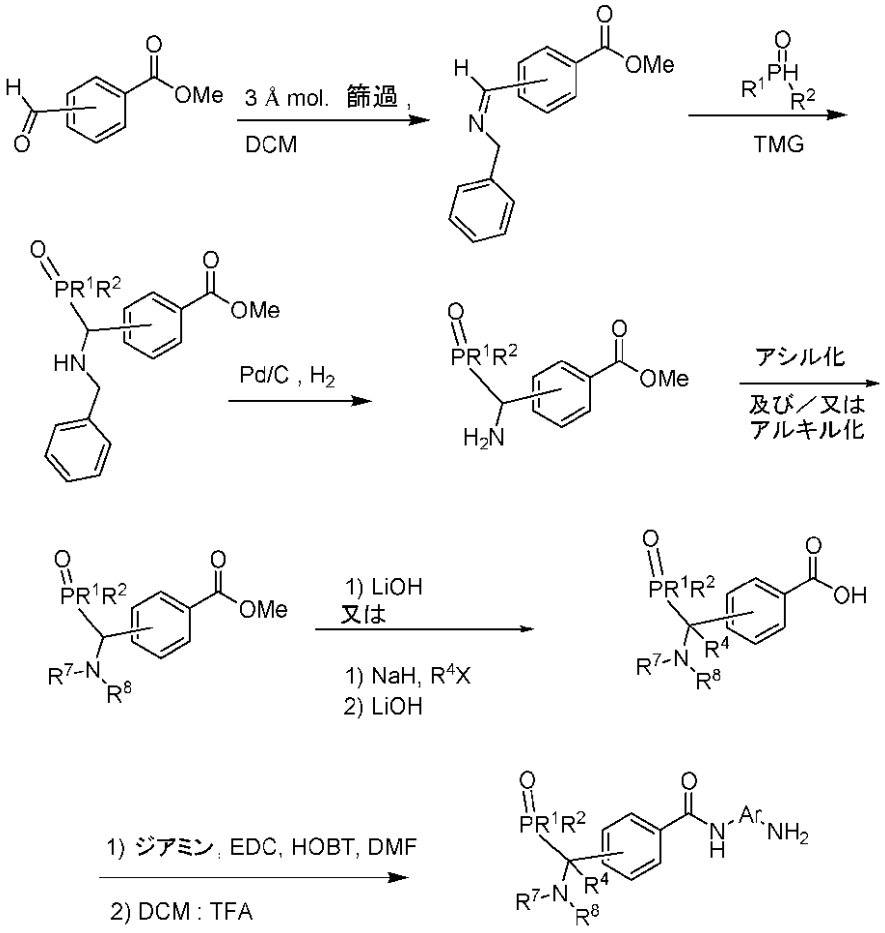
【０３２７】

スキーム１２は、α－アミノ基をもつアルキルホスホナート又はホスフィナートに到達するために用いる代替えの合成経路を例示する。

【０３２８】

【化４５】

スキーム12



【０３２９】

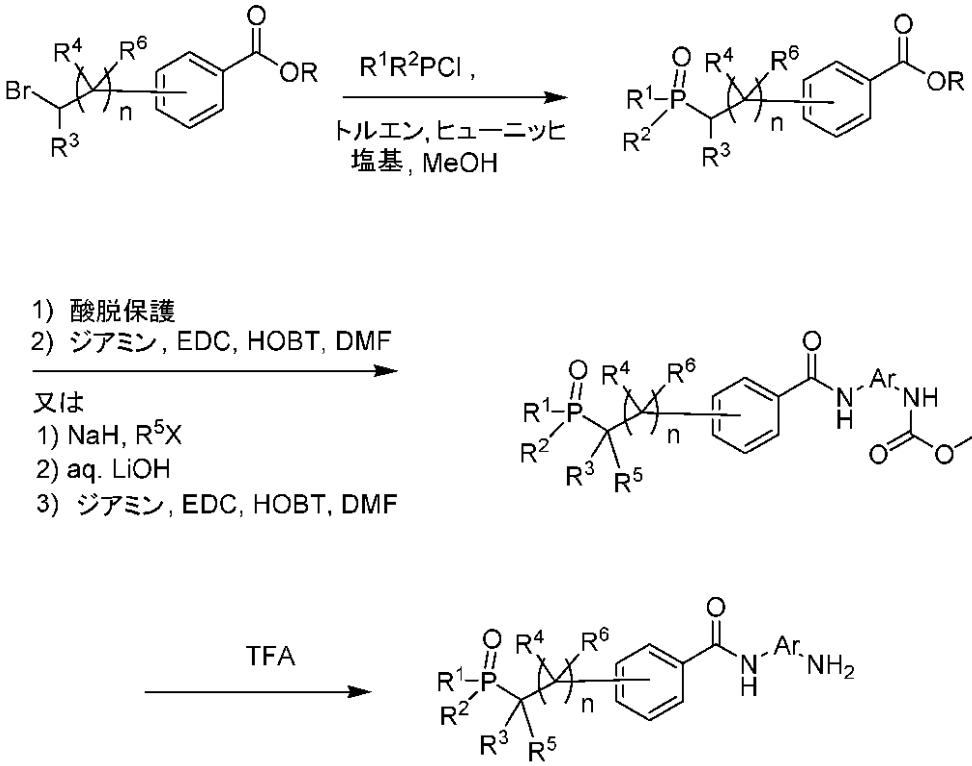
Ｈ．　アルキルホスフィンオキシドの調製

スキーム１３は、アルキルホスフィンオキシドに到達するために用いる合成経路を例示する。

【０３３０】

【化４６】

スキーム13



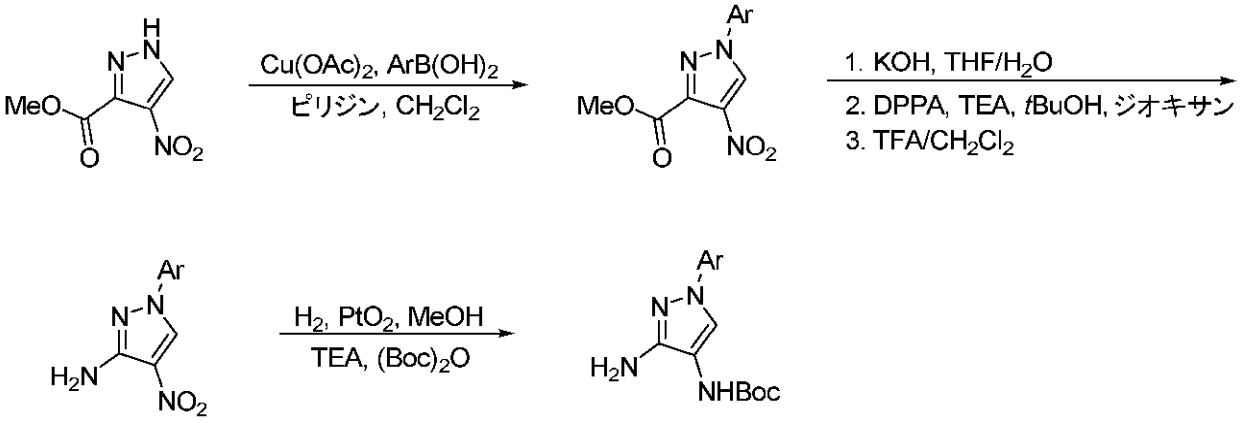
【０３３１】

Ｉ．　スキーム１４は、Ｎ－アリールピラゾールの合成を例示する。

【０３３２】

【化４７】

スキーム14



【０３３３】

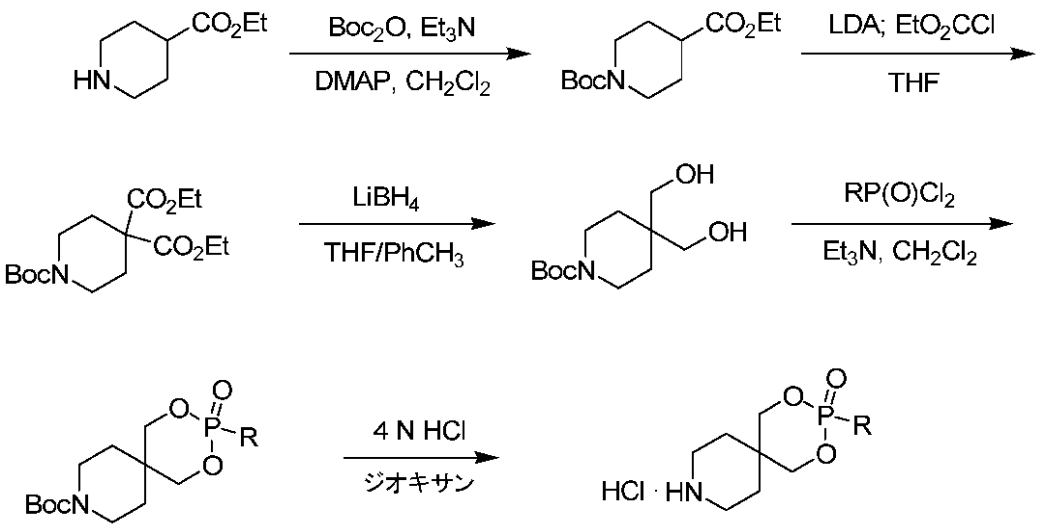
Ｊ／Ｋ／Ｌ．　スピロ環型ホスホナート、β－アミノホスフィンオキシド、及びホスホペペリジンの調製

スキーム１５は、ホスホナート含有スピロ環型アミン中間体に到達するために用いる合成経路を例示する。

【０３３４】

【化４８】

スキーム15



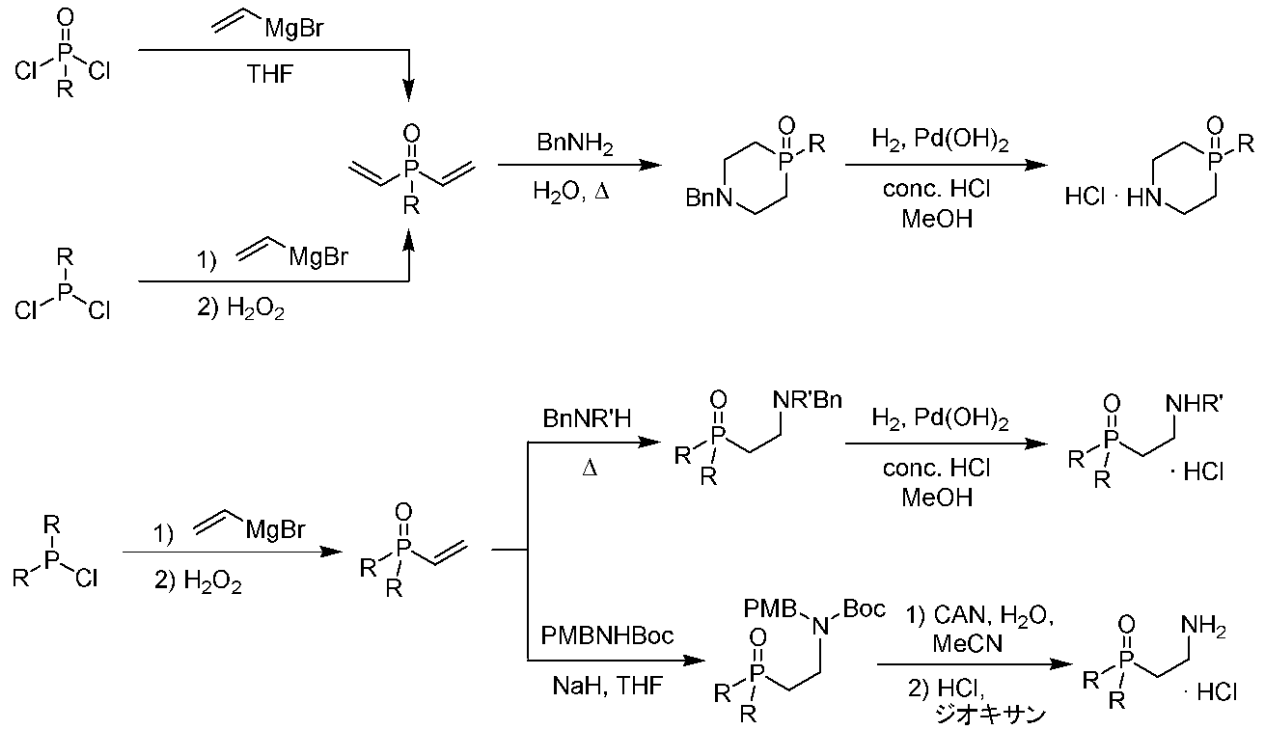
【０３３５】

スキーム１６は、β－アミノホスフィンオキシド中間体に到達するために用いる合成経路を例示する。

【０３３６】

【化４９】

スキーム16



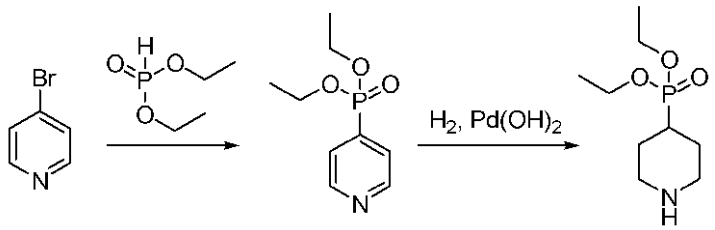
【０３３７】

スキーム１７は、ジエチルピペリジン－４－イルホスホナートに到達するために用いる合成経路を例示する。

【０３３８】

【化５０】

スキーム17



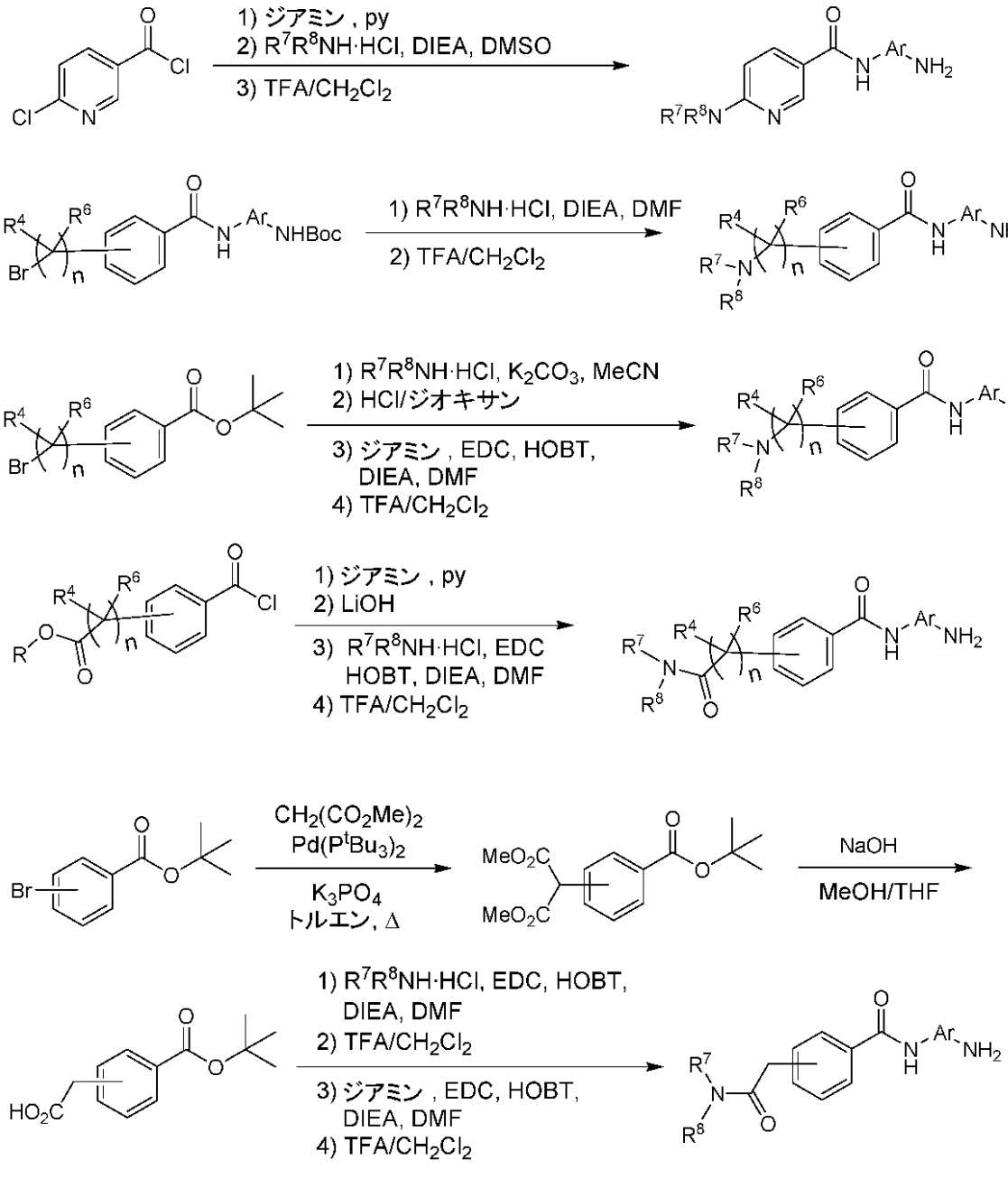
【０３３９】

スキーム１８は、スキーム１５－１７で調製したアミンの、ニコチンアミド、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ベンズアミド、及びフェニルアセトアミド誘導体に到達するために用いる合成経路を例示する。

【０３４０】

【化５１】

スキーム18



【０３４１】

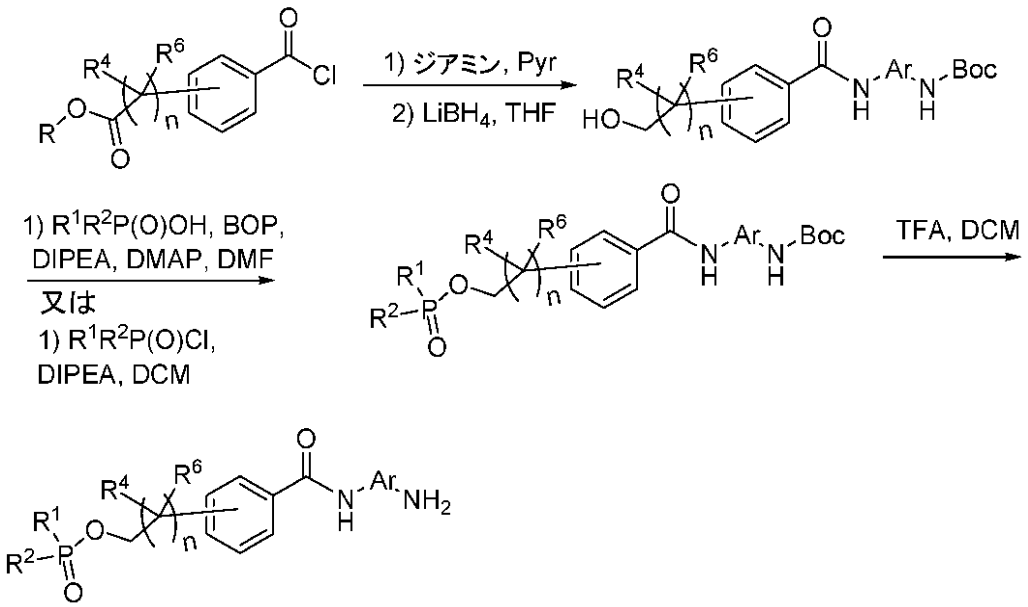
Ｍ．　アルキルオキシホスホナート／ホスフィナート／ホスファートの調製

スキーム１９は、アルキルアルコールから誘導される、ホスホナート、ホスフィナート、又はホスファートへの合成経路を例示する。

【０３４２】

【化５２】

スキーム19



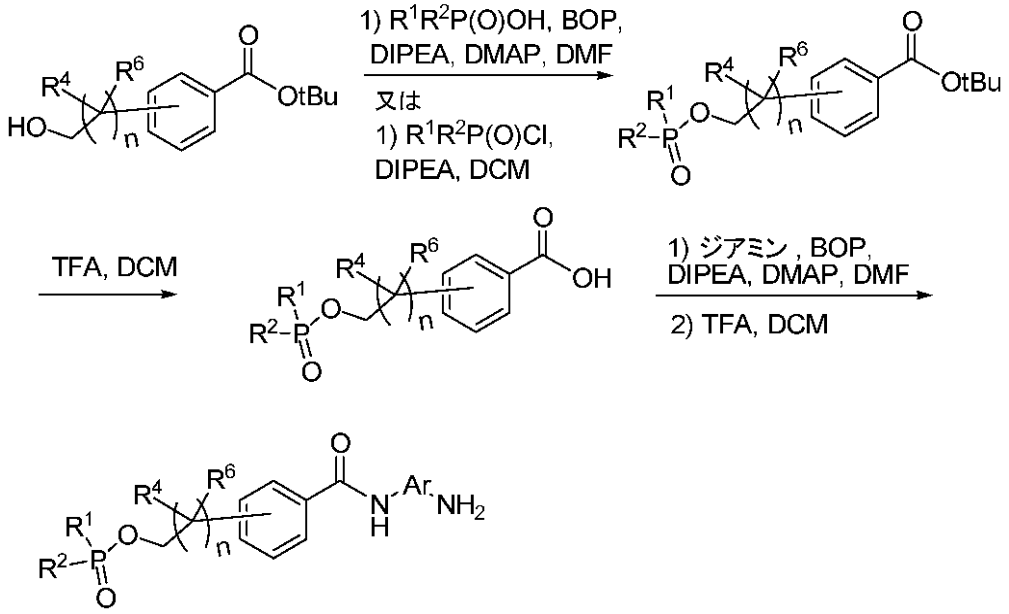
【０３４３】

スキーム２０は、アルキルアルコールから誘導される、ホスホナート、ホスフィナート、又はホスファートへの代替えの合成経路を例示する。

【０３４４】

【化５３】

スキーム20



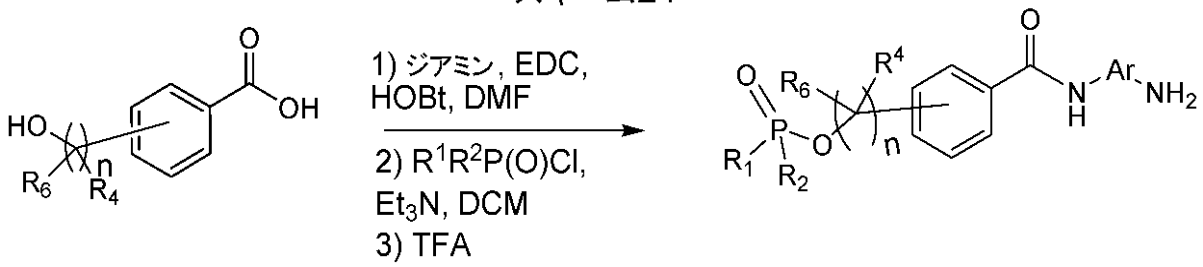
【０３４５】

スキーム２１は、アルコールから誘導される、ホスホナート、ホスフィナート、又はホスファートへの代替えの合成経路を例示する。

【０３４６】

【化５４】

スキーム21



【０３４７】

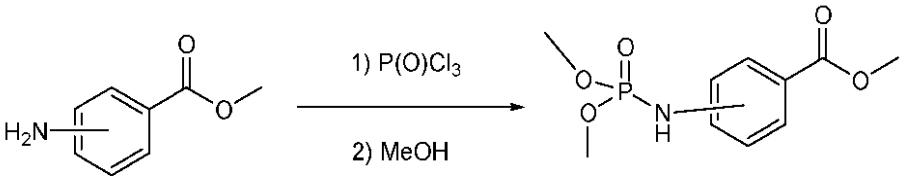
Ｎ．　アリールアミノホスホンアミド／ホスフィンアミド／ホスホラミドの調製

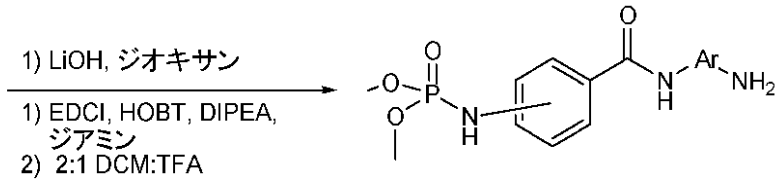
スキーム２２は、アニリノホスホナートの合成を例示する。

【０３４８】

【化５５】

スキーム22





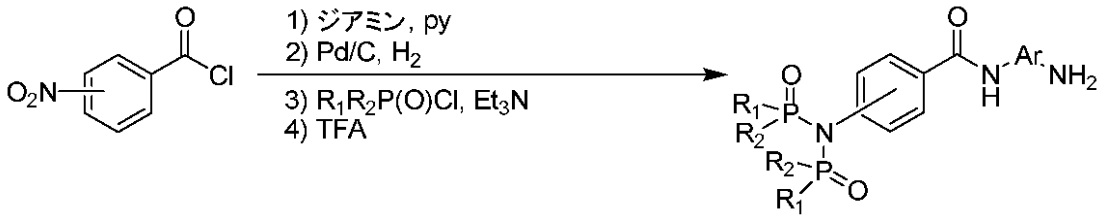
【０３４９】

スキーム２３は、アニリンホスフィナートの合成を例示する。

【０３５０】

【化５６】

スキーム23



【０３５１】

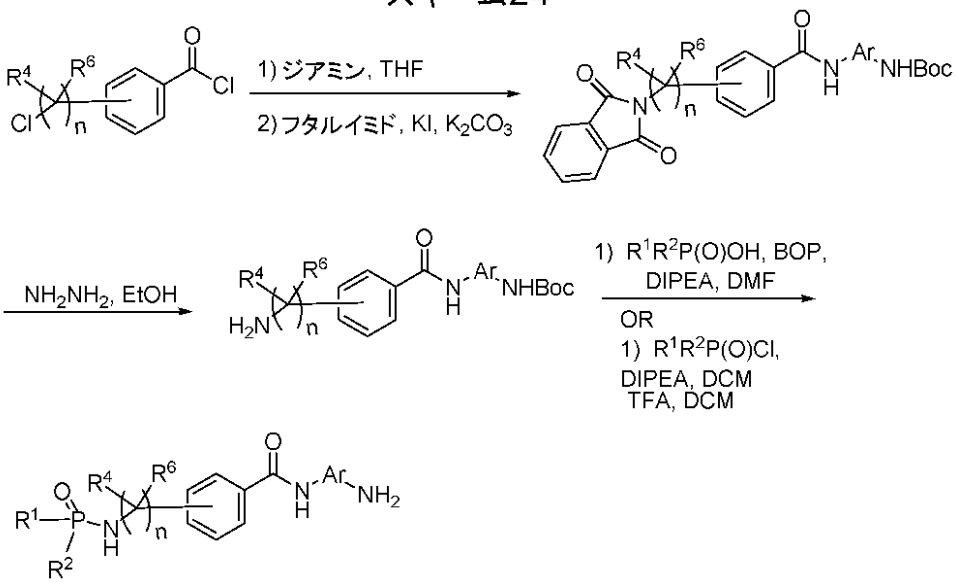
Ｏ．　アルキルアミノホスホンアミド／ホスフィンアミド／ホスホラミドの調製

スキーム２４は、アルキルアミンから誘導される、ホスホンアミド、ホスフィンアミド、又はホスホラミドの合成経路を例示する。

【０３５２】

【化５７】

スキーム24



【０３５３】

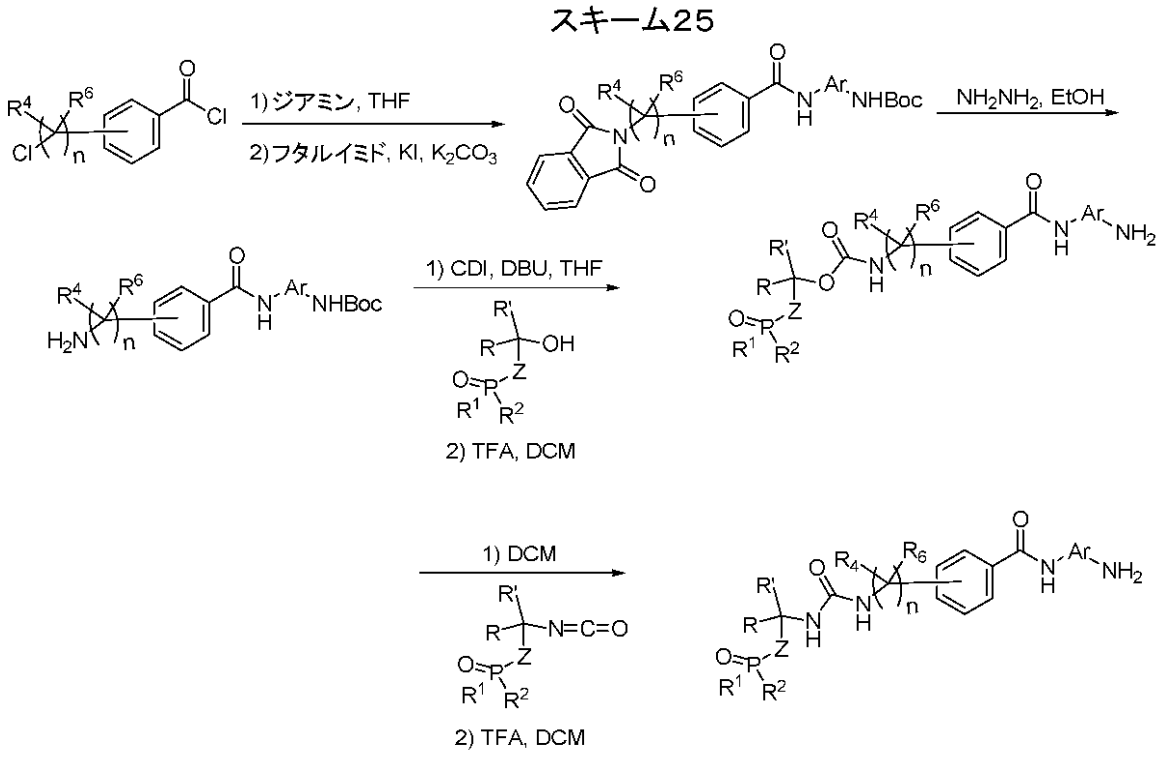
Ｐ．　アルキルアミノ－リン含有カルバメート／尿素の調製

スキーム２５は、アルキルアミンから誘導される、リン含有尿素／カルバメートへの合成経路を例示する。

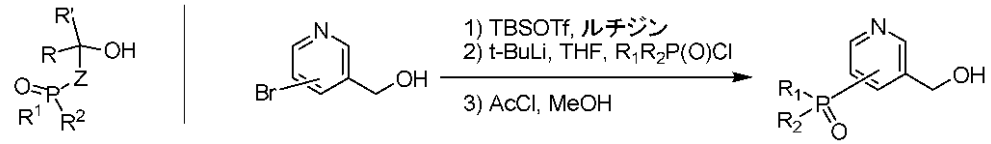
【０３５４】

【化５８】

スキーム25



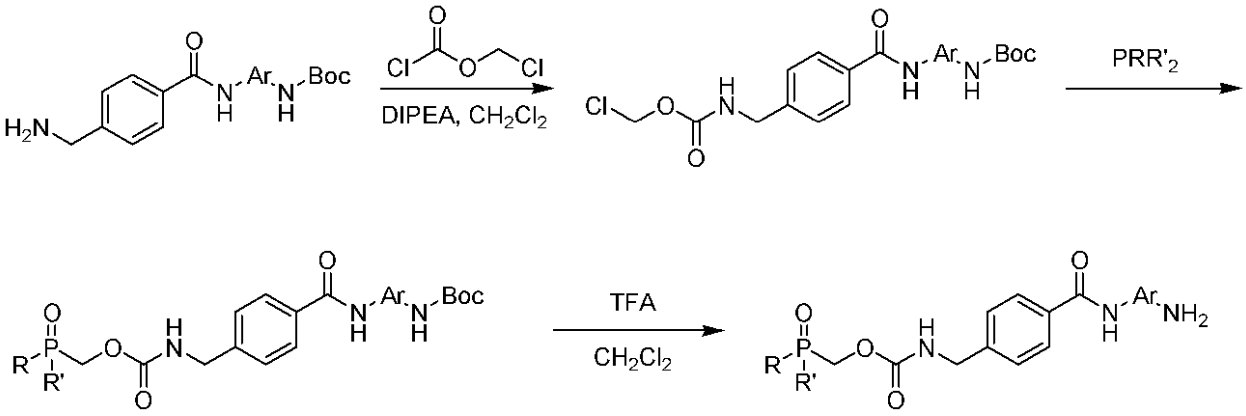
合成例:



Z= アリール, ヘテロアリール
アルキル, シクロアルキル

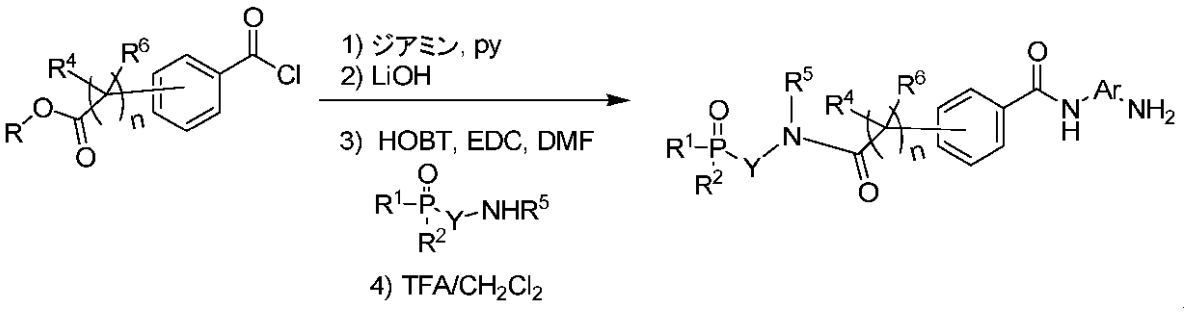
【０３５５】
スキーム２６は、アルキルアミンから誘導される、リン含有カルバメートへの、代替えの合成経路を例示する。
【０３５６】
【化５９】

スキーム26



【０３５７】
Ｑ．　リン含有アミドの調製
スキーム２７は、リン含有アミドへの合成経路を例示する。
【０３５８】
【化６０】

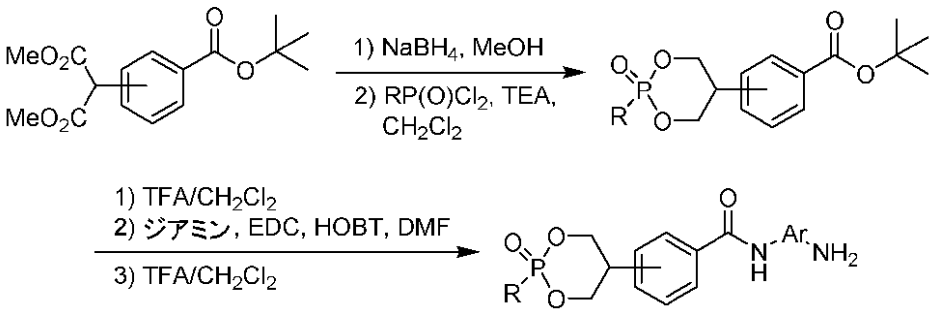
スキーム27



【０３５９】
Ｒ．　環状ホスホナートの調製
スキーム２８は、環状ホスホナートを調製するために用いる合成経路を例示する。
【０３６０】

【化６１】

スキーム28



【０３６１】

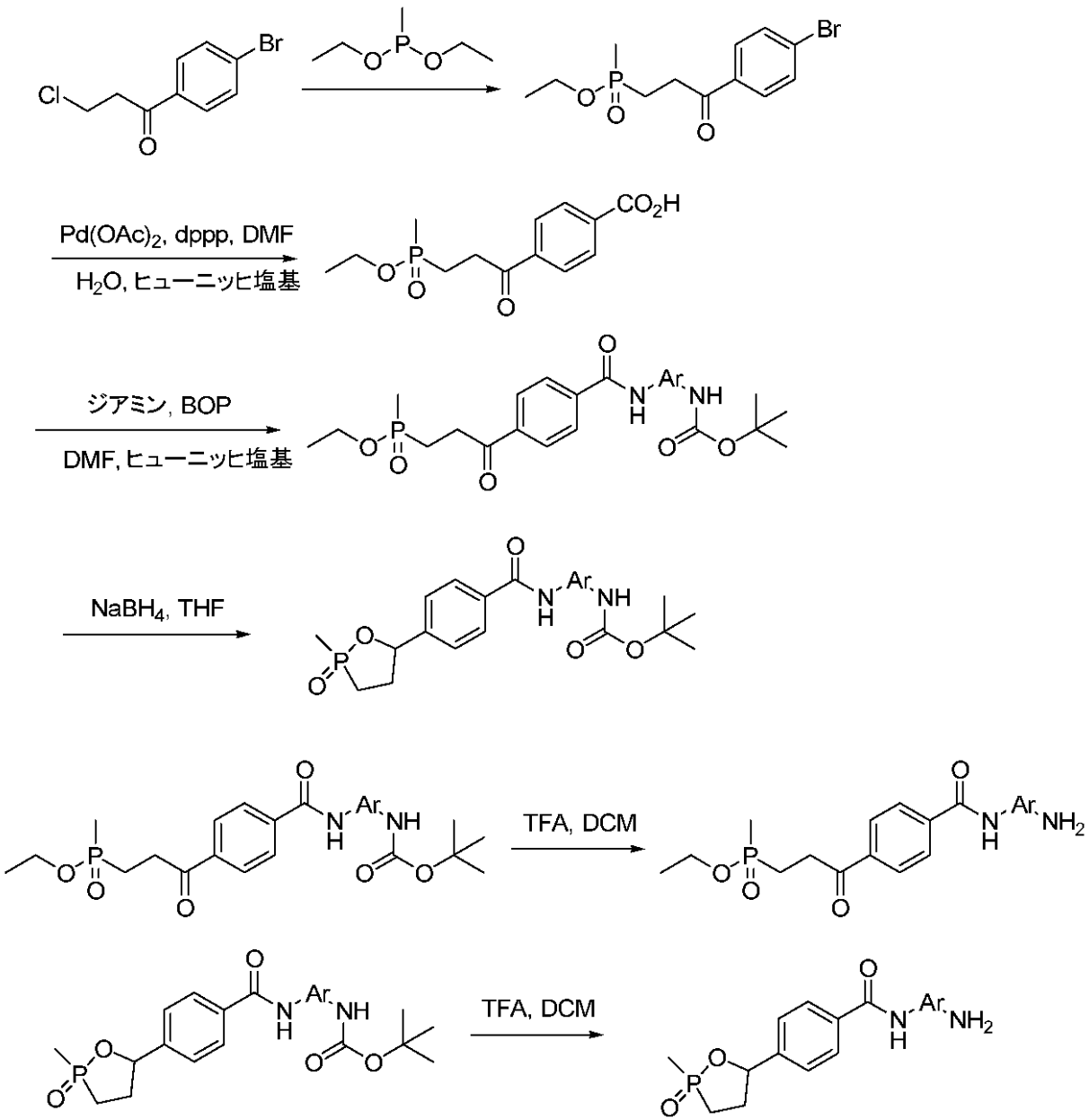
Ｓ．　ケトホスフィナート及び環状ホスフィナートの調製

スキーム２９は、ケトホスフィナート、環状ホスフィホナートを調製するために用いる合成経路を例示する。

【０３６２】

【化６２】

スキーム29



【０３６３】

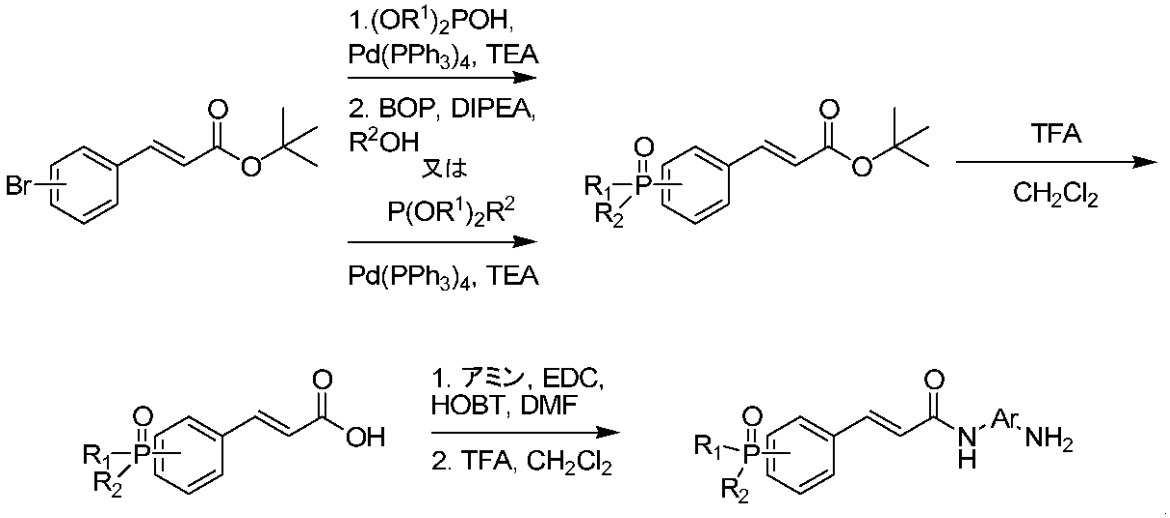
Ｔ．　α，β－不飽和ベンズアミドの調製

スキーム３０は、一連のα，β－不飽和ベンズアミドの合成を例示する。

【０３６４】

【化６３】

スキーム30



【０３６５】

実験のセクション

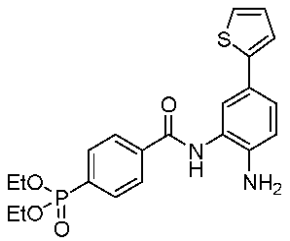
以下の実施例は、本発明の範囲内の実施態様をさらに記載及び実証する。実施例は例示のみを目的として示されており、その多くの変更が本発明の精神及び範囲から離れることなく可能であることから、本発明を制限するものと理解されない。

【０３６６】

Ａ．のための方法。アリールホスホナートの調製。

【０３６７】

【化６４】



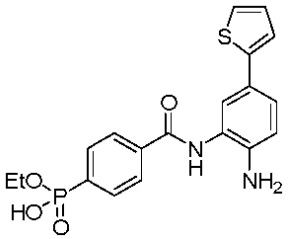
【０３６８】

ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート。

４－（ジエトキシホスホリル）安息香酸（市販、５０ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（４４．６ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（３１．５ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（６７．７ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）の混合物をＤＭＦ（０．５８ｍＬ）中に取り、１６時間攪拌した。この混合物に約５ｍＬのＴＦＡを添加し、これを１時間攪拌し、そして濃縮した。生成物をＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りのH_2O中、３０－９０％ＭｅＣＮ）により精製し、所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．８７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，３．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．０，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），３．９７－４．１６（ｍ，４Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．０４Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４３１（ＭＨ＋），測定値４３１（ＭＨ＋）。

【０３６９】

【化６５】



【０３７０】

エチル水素［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート。

ジエチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］ホスホナート（２４．２ｍｇ、０．０５６２ｍｍｏｌ）（２４．２ｍｇ、０．０５６２ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１４０ｕＬ）、及び５ＮのＮａＯＨ水溶液（１４０ｕＬ）の懸濁液を、８０℃（油浴温度）で１時間加熱した。反応をＴＦＡ（～１４０ｕＬ）でクエンチし、そして濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りのH_2O中、２５－８０％ＭｅＣＮ）により精製し、所望の生成物を得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．７７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．６－３．５４（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．０４Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４０３（ＭＨ＋），測定値４０３（ＭＨ＋）。

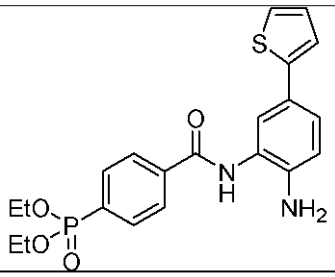
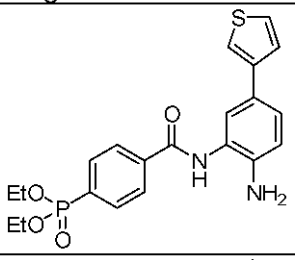
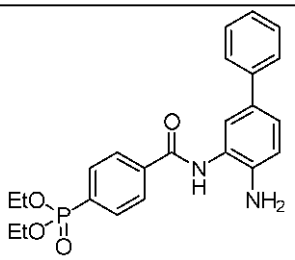
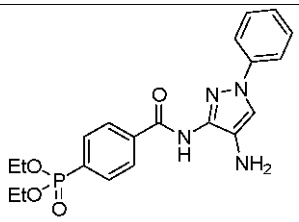
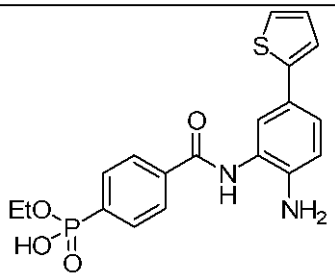
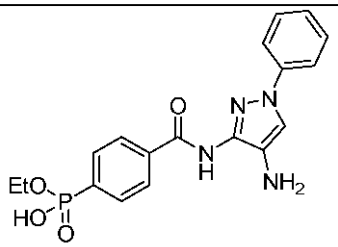
【０３７１】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０３７２】

【表１】

表1．A;アリールホスホナート

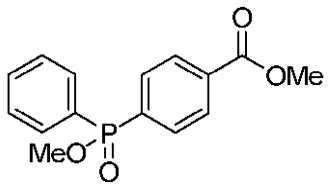
化合物番号		名称	MS	塩形態
1		ジエチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]ホスホナート	計算値 431 (MH^+), 測定値 431 (MH^+)	TFA 塩
2		ジエチル[4-({[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]ホスホナート	計算値 431 (MH^+), 測定値 431 (MH^+)	遊離塩基
3		ジエチル (4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)ホスホナート	計算値 425 (MH^+), 測定値 425 (MH^+)	遊離塩基
4		ジメチル(4-{[(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)ホスホナート	計算値 415 (MH^+), 測定値 415 (MH^+)	TFA 塩
5		エチル水素[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]ホスホナート	計算値 403 (MH^+), 測定値 403 (MH^+)	TFA 塩
6		エチル水素(4-{[(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)ホスホナート	計算値 387 (MH^+), 測定値 387 (MH^+)	TFA 塩

【０３７３】

Ｂ．のための方法。アリールホスフィナートの調製。

【０３７４】

【化６６】



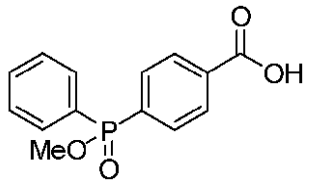
【０３７５】

メチル４－［メトキシ（フェニル）ホスホリル］ベンゾアート。

関連する方法（「ヘルベティカ・キミカ・アクタ（Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ）」、２００４年、第８７巻、ｐ．８２５）から、メチル４－ブロモベンゾアート（６７６ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）、無水$NiBr_2$（３４．３ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）、及び$PhP(OMe)_2$（０．５００ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）の混合物を圧力容器へ添加し、１６０℃（油浴温度）で２時間加熱した。反応を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）、食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濃縮して、～８００ｍｇの透明な無色の油を得て、これを静置して固化させた。生成物をＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中、１５－５０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、所望の生成物を得た：ＭＳ：計算値２９１（ＭＨ＋），測定値２９１（ＭＨ＋）。

【０３７６】

【化６７】



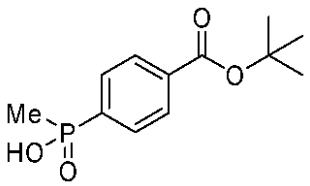
【０３７７】

４－［メトキシ（フェニル）ホスホリル］安息香酸。

メチル４－［メトキシ（フェニル）ホスホリル］ベンゾアート（２０２ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（２．７８ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．６９６ｍＬ）中に希釈し、ＬｉＯＨ（０．６９６ｍＬ、水中３Ｍ溶液、２．０９ｍｍｏｌ）で処理し、２時間撹拌した。反応を、１ＮのＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濃縮して、透明な無色の油を得て、これをクルードで次の工程に使用した：ＭＳ：計算値２７７（ＭＨ＋），測定値２７７（ＭＨ＋）。

【０３７８】

【化６８】



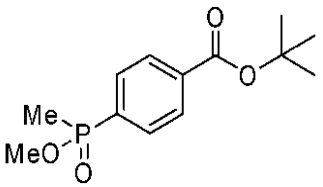
【０３７９】

［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］メチルホスフィン酸。

ｔｅｒｔ－ブチル４－［エトキシ（メチル）ホスホリル］安息香酸（５１０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中で０．２５Ｍとし、この撹拌中の溶液に対し、水酸化カリウム（５．３８ｍＬ、５．３８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で１０分間撹拌した。反応混合物を１当量のＨＣｌ水溶液で中和し、真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨで希釈し、無機塩を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。ＭＳ：計算値２５７（ＭＨ＋），測定値２５７（ＭＨ＋）。

【０３８０】

【化６９】



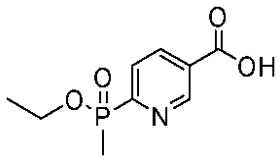
【０３８１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［メトキシ（メチル）ホスホリル］ベンゾアート。

４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］メチルホスフィン酸（５００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ中で０．２５Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、ＭｅＯＨ（１００ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（１．０ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７５０ｍｇ、５．８５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１０分間攪拌し、次いで水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を再び希釈ＨＣｌ水溶液（２回）、食塩水で洗浄し、次いで無水$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をＭＰＬＣ（５－５０％　ＥｔＯＡｃ：ＤＣＭ）により精製した、ＭＳ：計算値２７１（ＭＨ＋），測定値２７１（ＭＨ＋）。

【０３８２】

【化７０】



【０３８３】

６－［エトキシ（メチル）ホスホリル］ニコチン酸。

６－ブロモニコチン酸（１５０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及びジエチルメチルホスホナイト（１．２１ｇ、８．９１ｍｍｏｌ）をトルエン中に溶解し、溶液をアルゴンで数分間パージした。混合物を還流させ、トルエン中の、ＡＩＢＮ（４０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びトリストリメチルシリルシラン（２２０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の溶液を、シリンジポンプにより４時間にわたり滴下添加した。イニシエーターを、シリンジポンプにより４時間にわたり添加した。得られた混合物を１６時間還流し、次にそれを真空中で濃縮し、ＭＰＬＣ（０－５０％　ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ）により精製した。ＭＳ：計算値２３０（ＭＨ＋），測定値２３０（ＭＨ＋）。

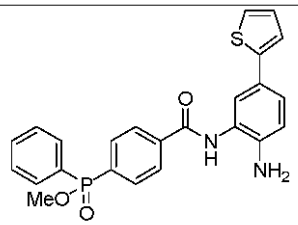
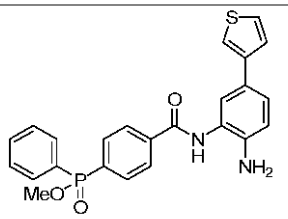
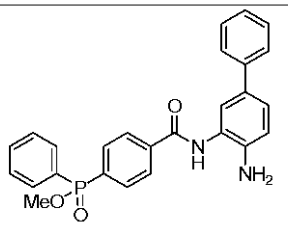
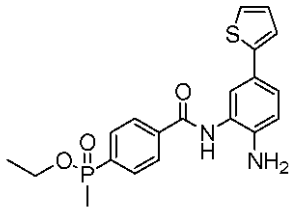
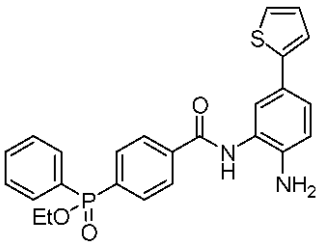
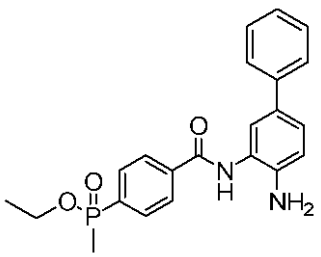
【０３８４】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０３８５】

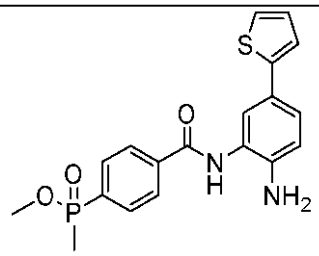
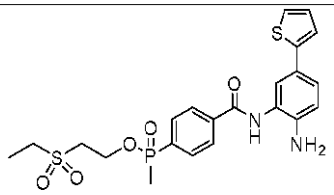
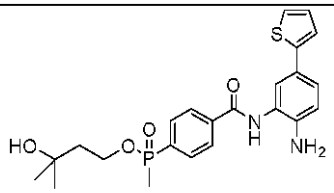
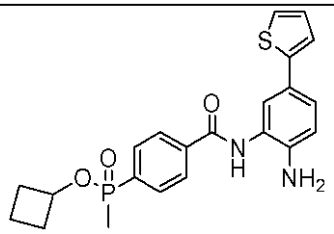
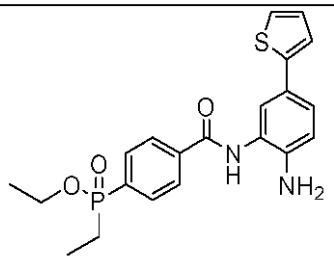
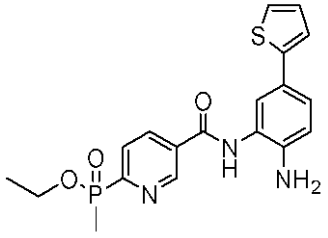
【表２－１】

表2. B;アリールホスフィナート

化合物番号	R	名称	MS	塩形態
1		メチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]フェニルホスフィナート	計算値449 (MH^+), 測定値449 (MH^+)	遊離塩基
2		メチル [4-({[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]フェニルホスフィナート	計算値449 (MH^+), 測定値449 (MH^+)	遊離塩基
3		メチル (4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)フェニルホスフィナート	計算値443 (MH^+), 測定値443 (MH^+)	遊離塩基
4		エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルホスフィナート	計算値401 (MH^+), 測定値401 (MH^+)	遊離塩基
5		エチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]フェニルホスフィナート	計算値463 (MH^+), 測定値463 (MH^+)	遊離塩基
6		エチル (4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル} フェニル)メチルホスフィナート	計算値394 (MH^+), 測定値395 (MH^+)	遊離塩基

【０３８６】

【表２－２】

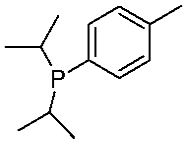
7		メチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルホスフィナート	計算値 387 (MH^+), 測定値 387 (MH^+)	遊離塩基
8		2-(エチルスルホニル)エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルホスフィナート	計算値 493 (MH^+), 測定値 493 (MH^+)	遊離塩基
9		3-ヒドロキシ -3-メチルブチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルホスフィナート	計算値 459 (MH^+), 測定値 459 (MH^+)	遊離塩基
10		シクロブチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルホスフィナート	計算値 427 (MH^+), 測定値 427 (MH^+)	遊離塩基
11		エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルホスフィナート	計算値 415 (MH^+), 測定値 415 (MH^+)	遊離塩基
12		エチル[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]メチルホスフィナート	計算値 402 (MH^+), 測定値 402 (MH^+)	遊離塩基

【０３８７】

Ｃ．のための方法。アリールホスフィンオキシドの調製。

【０３８８】

【化７１】



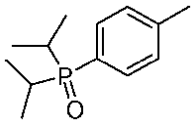
【０３８９】

ジイソプロピル－ｐ－トリル－ホスファン。

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のジイソプロピルクロロホスフィン（２ｍＬ、１２．５７ｍｍｏｌ）の溶液に対し、－７８℃において、４－トリルマグネシウムブロミド（１２．５７ｍＬ、１２．５７ｍｍｏｌ）を滴下添加した。－７８℃において１時間後、反応混合物を室温に温めた。溶媒を除去し、この物質をさらなる精製なしに使用した。ＭＳ：計算値２０９（ＭＨ＋），測定値２０９（ＭＨ＋）。

【０３９０】

【化７２】



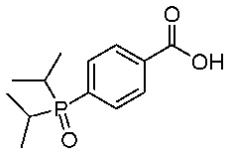
【０３９１】

１－（ジイソプロピル－ホスフィノイル）－４－メチル－ベンゼン。

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のジイソプロピル－ｐ－トリル－ホスファン（２．６ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ）の溶液に対し、０℃において、過酸化水素（４．０８ｍＬ、１３．３１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を室温に温めた。反応をＤＣＭで希釈し、水、食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。この物質を、さらなる精製なしに使用した。ＭＳ：計算値２２５（ＭＨ＋），測定値２２５（ＭＨ＋）。

【０３９２】

【化７３】



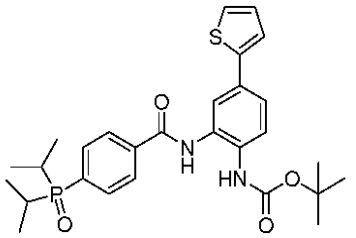
【０３９３】

４－（ジイソプロピル－ホスフィノイル）－安息香酸。

水（２１ｍＬ）中の１－（ジイソプロピル－ホスフィノイル）－４－メチル－ベンゼン（２．８ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ）の溶液に対し、８０℃において、水（１２５ｍＬ）中の過マンガン酸カリウム（４．７４ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間にわたり徐々に、かつ注意深く添加した。得られた溶液を、１００℃で１８時間攪拌した。褐色のスラリーをセライトの小型プラグを通して高温濾過した。濾液をエーテルで洗浄し、１ＮのＨＣｌで酸性化し、$CHCl_3$／ＭｅＯＨで抽出した。$CHCl_3$／ＭｅＯＨ分画を脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。この物質を、さらなる精製なしに使用した。ＭＳ：計算値４３２（ＭＨ＋），測定値４３２（ＭＨ＋）。

【０３９４】

【化７４】



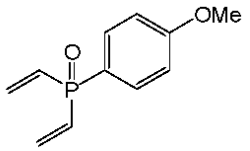
【０３９５】

｛２－［４－（ジイソプロピル－ホスフィノイル）－ベンゾイルアミノ］－４－チオフェン－２－イル－フェニル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル。

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、４－（ジイソプロピル－ホスフィノイル）－安息香酸（７００ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９５９ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、及びＨＯＢＴ（５５８ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＥＤＣ（７９２ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。得られた固体を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄して所望の物質を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，６００ＭＨｚ）δ１０．０２（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０８（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．０Ｈｚ，６Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝１６．０７．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値５２７（ＭＨ＋），測定値５２７（ＭＨ＋）。

【０３９６】

【化７５】



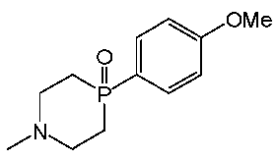
【０３９７】

（４－メトキシフェニル）（ジビニル）ホスフィンオキシド。

（４－メトキシフェニル）ホスホニックジクロリド（２．００ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）を、１：１のＴＨＦ：エーテル中で０．１Ｍとし、－７８℃で攪拌した。この攪拌中の溶液に対し、ビニルマグネシウムブロミド（１７．８ｍＬ、１７．７８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を滴下添加した。混合物を１時間攪拌し、次いで２ＭのＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、濃縮して所望の生成物を得た。ＭＳ：計算値２０９（ＭＨ＋），測定値２０９（ＭＨ＋）

【０３９８】

【化７６】



【０３９９】

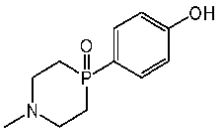
４－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－１，４－アザホスフィナン４－オキシド。

（４－メトキシフェニル）（ジビニル）ホスフィンオキシド（１．２２ｇ、５．８８ｍ

ｍｏｌ）及びメチルアミン（０．５３ｍＬ、６．１８ｍｍｏｌ、水中４０％）を、９０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いでＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物を脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮して所望の生成物を得た。ＭＳ：計算値２４０（ＭＨ＋），測定値２４０（ＭＨ＋）

【０４００】

【化７７】



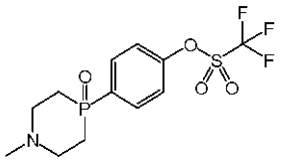
【０４０１】

４－（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）フェノール。

４－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－１，４－アザホスフィナン４－オキシド（１．０５ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ中で０．１６Ｍとし、－７８℃で攪拌した。この攪拌中の溶液に対し、ＢＢｒ３（２．０９ｇ、８．３４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を、１６時間にわたり徐々に室温に温めた。沈澱を濾過し、次いで水中に溶解した。ｐＨを、２ＮのＨＣｌ水溶液を用いてｐＨ＝７に調整した。沈澱を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、４：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨ中に懸濁し、２０分間攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、所望の生成物を得た。ＭＳ：計算値２２６（ＭＨ＋），測定値２２６（ＭＨ＋）

【０４０２】

【化７８】



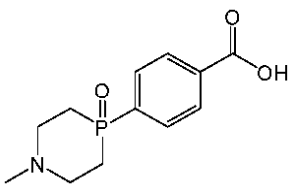
【０４０３】

４－（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）フェニルトリフルオロメタンスルホナート。

４－（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）フェノール（０．５０ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ中で０．５Ｍとし、Ｎ－フェニル－ビス（トリフルオロメタンスルホンアミド（１．１９ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を、続いてＴＥＡ（０．６２ｍＬ、４．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間攪拌し、次いで沈澱を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りの水中、２０－９５％ＭｅＣＮ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中にとり、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１回）で洗浄し、次いで脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮して、所望の生成物を遊離塩基として得た。ＭＳ：計算値３５８（ＭＨ＋），測定値３５８（ＭＨ

【０４０４】

【化７９】



【０４０５】

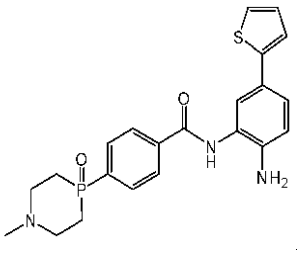
４－（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）安息香酸。

４－（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）フェニルトリフルオロメタンスルホナート（０．１８ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、４：１のＤＭＦ：

水中で０．２５Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、酢酸パラジウム（７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＰ（２５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物は、一酸化炭素を２０分間バブリングすることにより完全に脱気した。ＤＩＰＥＡ（１３０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を添加し、ＣＯバルーンを取り付けた。得られた混合物を７０℃で１６時間攪拌した。混合物を次に室温に冷却し、さらなる精製なしに次の反応を行なった。ＭＳ：計算値２５４（ＭＨ＋），測定値２５４（ＭＨ＋）。

【０４０６】

【化８０】



【０４０７】

Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）メチル］ベンズアミド。

４－（１－メチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－４－イル）安息香酸（１２８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１７６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１１６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（９３ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１９６ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を合わせ、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を再び水（２回）で洗浄し、次いで脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮した。残渣をＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中、０－８％ＭｅＯＨ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、次いで真空中で濃縮した。残渣を、２：１のＤＣＭ：ＴＦＡで希釈し、室温で１時間攪拌した。混合物を次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮して標題化合物を得た：ＭＳ：計算値４２６（ＭＨ＋），測定値４２６（ＭＨ＋）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD－d_4，６００ＭＨｚ）δ８．１８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，５Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，２Ｈ）。

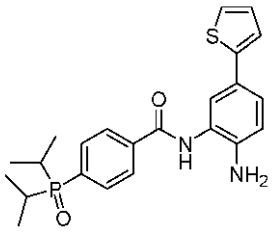
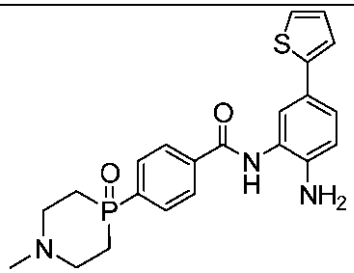
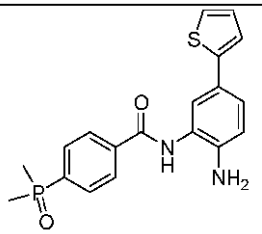
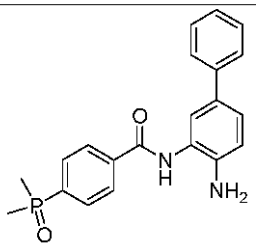
【０４０８】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０４０９】

【表３】

表3. C;アリールホスフィンオキシド

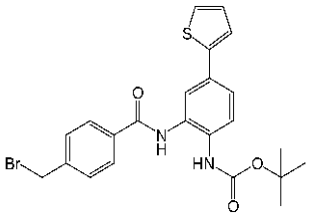
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニル)-4-(ジイソプロピル-ホスフィノイル)-ベンズアミド	計算値 427 (MH+), 測定値 427	遊離塩基
2		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(1-メチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-4-イル)メチル]ベンズアミド	計算値 426 (MH+), 測定値 426	遊離塩基
3		N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニル)-4-(ジメチル-ホスフィノイル)-ベンズアミド	計算値 371 (MH+), 測定値 371	遊離塩基
4		N-(2-アミノ-5-フェン-2-イル-フェニル)-4-(ジメチル-ホスフィノイル)-ベンズアミド	計算値 365 (MH+), 測定値 365	遊離塩基

【０４１０】

Ｄ．のための方法。アルキルホスホナートの調製。

【０４１１】

【化８１】



【０４１２】

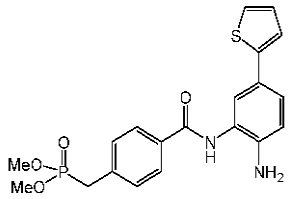
［２－（４－ブロモメチル－ベンゾイルアミノ）－４－チオフェン－２－イル－フェニル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル。

４－ブロモメチル－ベンゾイルブロミド（０．７０ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ中で０．２１Ｍとし、－７８℃に冷却した。この攪拌中の溶液に対し、（２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．７３ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を、続いてＤＩＰＥＡ（０．９８ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温に温め、１８時間攪拌した。反応混合物を次に、０．１ＮのＨＣｌで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液、食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮して標題化合物を得た：^1H NMR（DMSO－d_6，600MHz）δ9.90（s，1H），8.72（s，1H），7.94（d，J＝7.8Hz，2H），7.78－7.80（m，1H），7.57－7.62（m，3H），7.47－7.51（m，2H），7.42－7.44（m，1H），7.09－7.12（m，1H），4.77（s，2H），1.43（s，9H）。

【0413】

【化82】



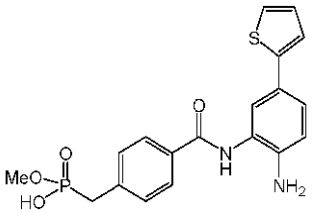
【0414】

［4－（2－アミノ－5－チオフェン－2－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジメチルエステル。

［2－（4－ブロモメチル－ベンゾイルアミノ）－4－チオフェン－2－イル－フェニル］カルバミン酸tert－ブチルエステル（0.20g、0.41mmol）を、無水トルエン中で2.0Mとし、この攪拌中の溶液に対し、トリメチルホスファイト（0.06g、0.45mmol）を添加した。得られた反応混合物を密閉し、100℃で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層をさらに食塩水で洗浄し、次いで脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮した。残渣を、DMF：MeOH中に溶解し、HPLC（0.025%TFA入りの水中、45－95%MeCN）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、真空中で濃縮した。残渣を、2：1のDCM：TFA中に溶解し、室温で攪拌した。1時間後、混合物を真空中で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮して標題化合物を得た：^1H NMR（DMSO－d_6，600MHz）δ9.68（s，1H），7.92（d，J＝8.4Hz，2H），7.45（s，1H），7.37－7.41（m，2H），7.32－7.34（m，1H），7.26－7.29（m，1H），7.21－7.23（m，1H），7.01－7.04（m，1H），6.78（d，J＝8.4Hz，2H），5.14（s，2H），3.60（d，J＝11.4Hz，6H），3.37（d，J＝22.2Hz，2H）．MS：計算値417（MH＋），測定値417（MH＋）

【0415】

【化83】



【0416】

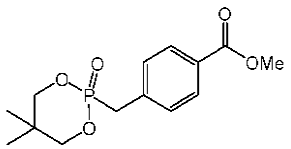
［4－（2－アミノ－5－チオフェン－2－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸モノメチルエステル。

［4－（2－アミノ－5－チオフェン－2－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－ホスホン酸ジメチルエステル（35mg、0.066mmol）を、ジオキサン中で0.25Mとし、この攪拌中の溶液に対し、5Nの水酸化ナトリウム水溶液（26μL、0.132mmol）を添加した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、次にDMFで希釈し、TFAで酸性化し、HPLC（0.025%TFA入りの水中、0－60%MeC

Ｎ）により精製して標題化合物を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，６００ＭＨｚ）δ９．８０（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，３Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝２１．６Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ：計算値４０３（ＭＨ＋），測定値４０３（ＭＨ＋）

【０４１７】

【化８４】



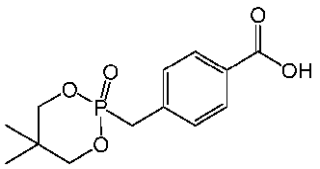
【０４１８】

４－（５，５－ジメチル－２－オキソ－２λ^{5}－［１，３，２］ジオキサホスフィナン－２－イルメチル）－安息香酸メチルエステル。

４－ブロモメチル－安息香酸メチルエステル（０．５０ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を、無水トルエン中で２．０Ｍとし、この混合物に対し、５，５－ジメチル－［１，３，２］ジオキサホスフィナン２－オキシド（０．６６ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）を、続いてＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－グアニジン（０．２５ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を次に、１ＮのＨＣｌ水溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を再び１ＮのＨＣｌ水溶液、食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、次いで真空中で濃縮した。残渣を、ＭＰＬＣ（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中、０－７０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た：ＭＳ：計算値２９９（ＭＨ＋），測定値２９９（ＭＨ＋）

【０４１９】

【化８５】



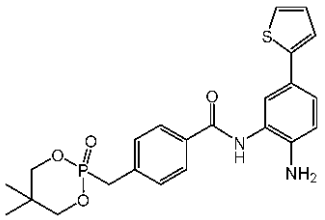
【０４２０】

４－（５，５－ジメチル－２－オキソ－２λ^{5}－［１，３，２］ジオキサホスフィナン－２－イルメチル）－安息香酸。

４－（５，５－ジメチル－２－オキソ－２λ^{5}－［１，３，２］ジオキサホスフィナン－２－イルメチル）－安息香酸メチルエステル（０．２３ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中で０．２５Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、３ＮのＬｉＯＨ（０．０５ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）水溶液を添加した。得られた混合物を室温で４時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、さらなる精製なしに直接、次のカップリングを行なった：ＭＳ：計算値２８５（ＭＨ＋），測定値２８５（ＭＨ＋）。

【０４２１】

【化８６】



【０４２２】

Ｎ－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－４－（５，５－ジメチル－２－オキソ－２λ^{5}－［１，３，２］ジオキサホスフィナン－２－イルメチル）－ベンズアミド。

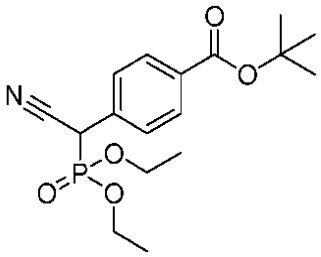
４－（５，５－ジメチル－２－オキソ－２λ^{5}－［１，３，２］ジオキサホスフィナン－２－イルメチル）－安息香酸（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（８１ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（５４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１３６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を合わせ、ＤＭＦ（１．４ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を、直接、ＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りの水中、２０－８５％ＭｅＣＮ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、真空中で濃縮した。残渣を、１０：１のＤＣＭ：ＴＦＡで希釈し、室温で２時間攪拌した。混合物を次に真空中で濃縮して、標題化合物を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，６００ＭＨｚ）δ９．８５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．９２（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｂｒ－ｓ，２Ｈ），３．８７－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０８（ｓ，３Ｈ），０．８４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４５７（ＭＨ＋），測定値４５７（ＭＨ＋）。

【０４２３】

α－置換アルキルホスホナートの調製。

【０４２４】

【化８７】



【０４２５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［シアノ（ジエトキシホスホリル）メチル］ベンゾアート。

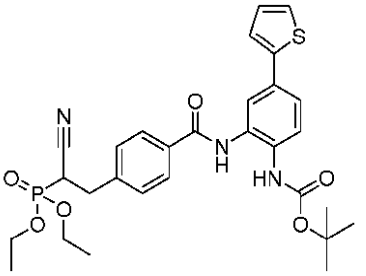
ジエチルシアノメチルホスホナート（０．３５ｍｌ、２．１６４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモベンゾアート（０．５０９６ｇ、１．９８２ｍｍｏｌ）、ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０．０５１ｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（１．２３８１ｇ、５．８３ｍｍｏｌ）、及びトルエン（６ｍｌ）を、フラスコ内で合わせた。窒素を、反応を通して約２分間バブルし、反応を脱酸素した。反応を、１００℃において完了まで（３－２４時間）加熱した。反応を、セライトを通して濾過した。得られた物質を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより部分精製した。部分精製した物質を、ＨＰＬＣによりさらに精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，６００ＭＨｚ）δ８．０１（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ$_{Ｐ－Ｈ}$＝２６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０１（ｍ，４Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｍ，３Ｈ），１．２６（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値３５４（ＭＨ＋），測定値３５４（ＭＨ＋）。

【０４２６】

β－置換アルキルホスホナートの調製。

【０４２７】

【化８８】



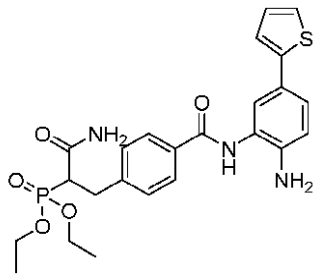
【０４２８】

ジエチル｛２－［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－１－シアノエチル｝ホスホナート。

ジエチルシアノメチルホスホナート（０．１９ｍｌ、１．１７５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（７ｍｌ）中に溶解した。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（０．０８１８ｇ、２．０４５ｍｍｏｌ）を反応へ添加した。反応を数分間攪拌した。ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［４－（ブロモメチル）ベンゾイル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（０．５０４７ｇ、１．０３５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦの溶液中で添加した。反応を徐々に室温に温め、一晩攪拌した。反応を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。水性層を、酢酸エチルで３回抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより部分精製した。ＭＳ：計算値４８４（ＭＨ＋－Ｂｏｃ），測定値４８４（ＭＨ＋－Ｂｏｃ）。

【０４２９】

【化８９】



【０４３０】

ジエチル｛２－アミノ－１－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］－２－オキソエチル｝ホスファート。

ジエチル｛２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－１－シアノエチル｝ホスホナート（０．１３３３ｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（３ｍｌ）中に溶解した。炭酸カリウム（０．２０８８ｇ、１．５１１ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（０．２５ｍｌ、２．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応を、７０℃において約３時間攪拌した。反応を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、ＨＰＬＣにより精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，６００ＭＨｚ）δ９．６（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値５０２（ＭＨ＋），測定値５０２（ＭＨ＋）。

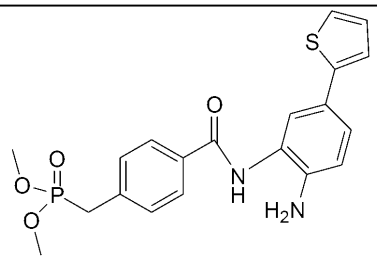
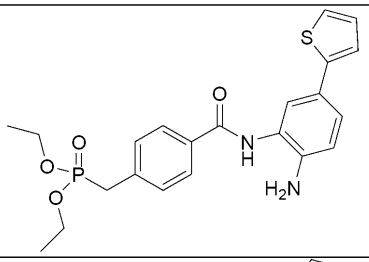
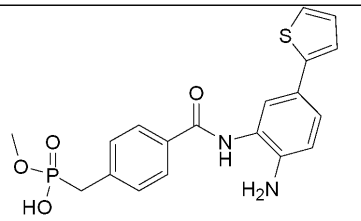
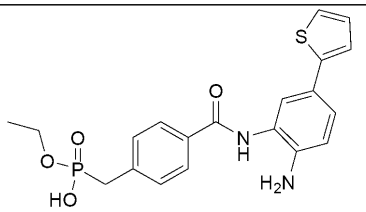
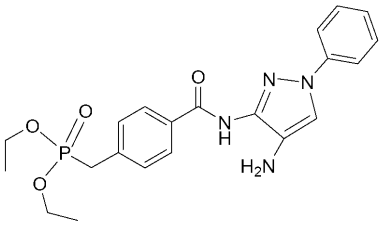
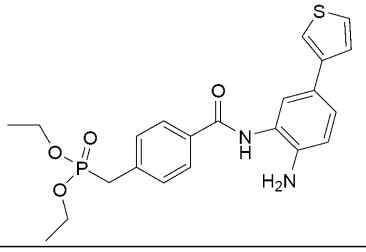
【０４３１】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０４３２】

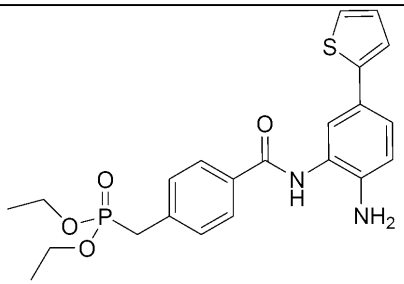
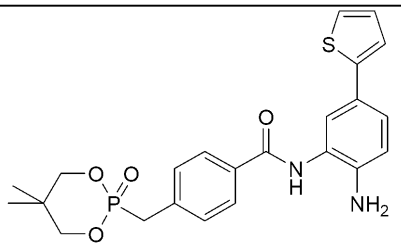
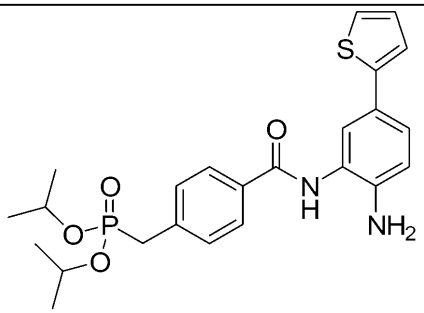
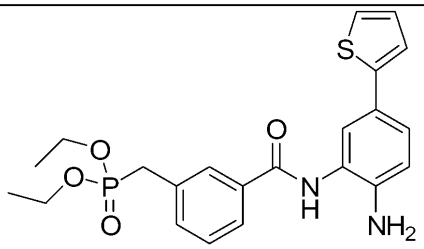
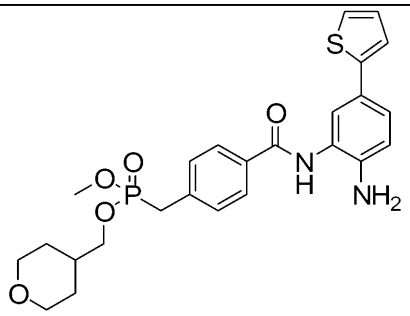
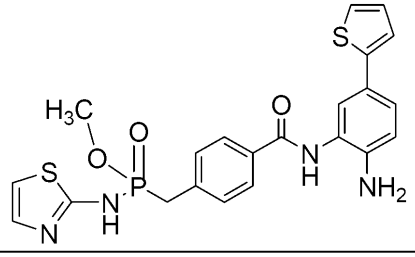
【表４－１】

表4. D;アルキルホスホネート

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値417 (MH+), 測定値417 (MH+)	TFA 塩
2		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-ホスホン酸ジエチルエステル	計算値445 (MH+), 測定値445 (MH+)	TFA 塩
3		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-ホスホン酸モノメチルエステル	計算値403 (MH+), 測定値403 (MH+)	TFA 塩
4		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-ホスホン酸モノエチルエチルエステル	計算値417 (MH+), 測定値417 (MH+)	TFA 塩
5		[4-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-ベンジル]-ホスホン酸ジエチルエステル	計算値429 (MH+), 測定値429 (MH+)	TFA 塩
6		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-3-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-ホスホン酸ジエチルエステル	計算値445 (MH+), 測定値445 (MH+)	TFA 塩

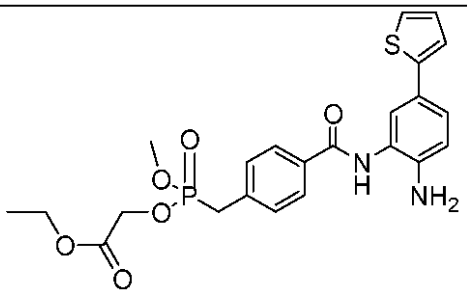
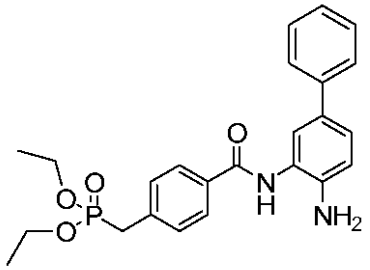
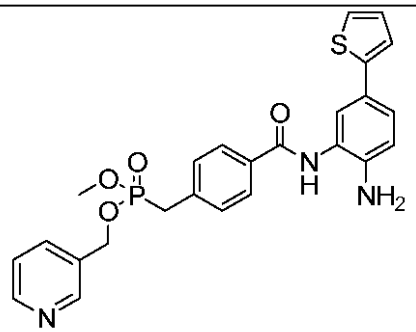
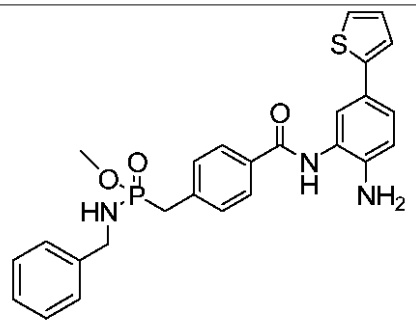
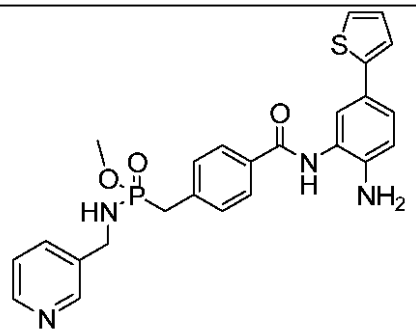
【０４３３】

【表４－２】

7		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-ホスホン酸ジエチルエステル	計算値445 (MH+), 測定値445 (MH+)	遊離塩基
8		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]ベンズアミド	計算値457 (MH+), 測定値457 (MH+)	TFA 塩
9		ジイソプロピル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル) フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホネート	計算値473 (MH+), 測定値473 (MH+)	遊離塩基
10		ジエチル[3-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホネート	計算値445 (MH+), 測定値445 (MH+)	遊離塩基
11		メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル) フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホネート	計算値501 (MH+), 測定値501 (MH+)	遊離塩基
12		メチル P -[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]-N-1,3-チアゾール-2-イルホスホンアミドネート	計算値485 (MH+), 測定値485 (MH+)	遊離塩基

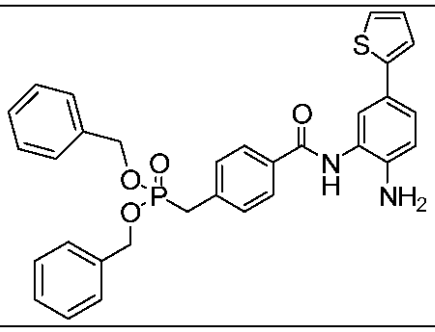
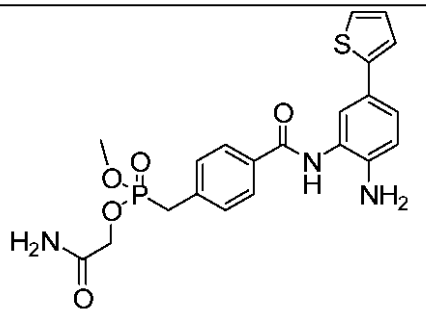
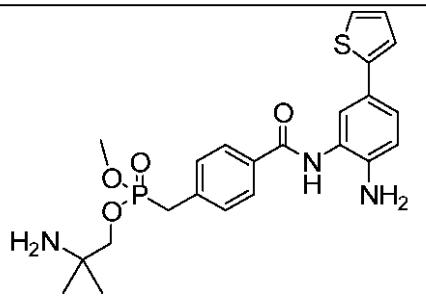
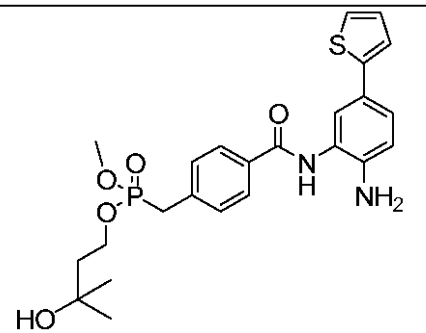
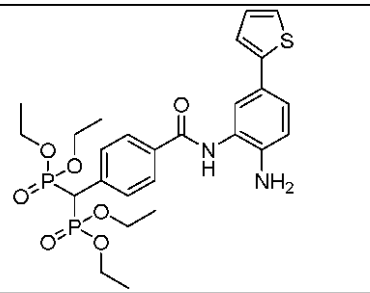
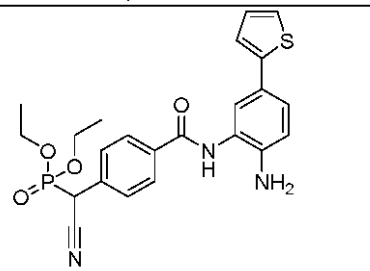
【０４３４】

【表４－３】

13		エチル{[[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル](メトキシ)ホスホリル]オキシ}アセテート	計算値489 (MH+), 測定値489 (MH+)	遊離塩基
14		ジエチル(4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}ベンジル)ホスホナート	計算値439 (MH+), 測定値439 (MH+)	遊離塩基
15		メチルピリジン-3-イルメチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホナート	計算値494 (MH+), 測定値494 (MH+)	遊離塩基
16		メチル P-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]-N-ベンジルホスホンアミドエート	計算値492 (MH+), 測定値492 (MH+)	遊離塩基
17		メチル P-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ホスホンアミドエート	計算値493 (MH+), 測定値493 (MH+)	遊離塩基

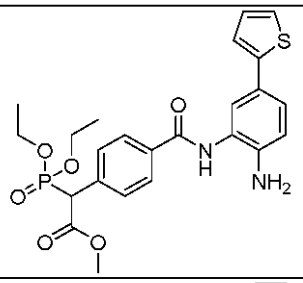
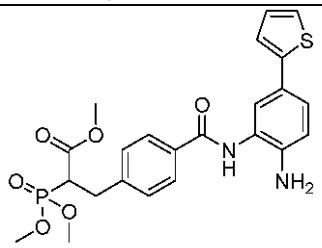
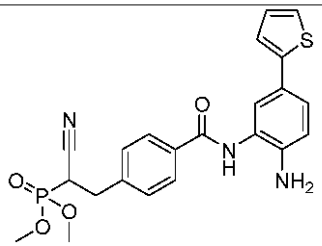
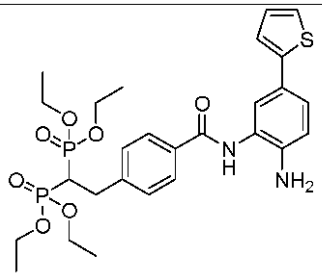
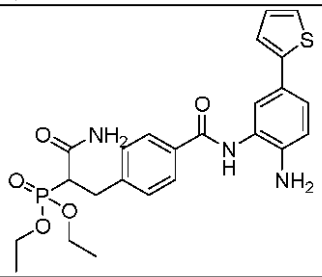
【０４３５】

【表４－４】

18		ジベンジル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホナート	計算値 569 (MH+), 測定値 569 (MH+)	遊離塩基
19		2-アミノ-2-オキソエチルメチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホナート	計算値 460 (MH+), 測定値 460 (MH+)	遊離塩基
20		2-アミノ-2-メチルプロピルメチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホナート	計算値 474 (MH+), 測定値 474 (MH+)	遊離塩基
21		3-ジドロキシ-3-メチルブチルメチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]ホスホナート	計算値 489 (MH+), 測定値 489 (MH+)	遊離塩基
22		テトラエチル{[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル) フェニル]メチレン}ビス(ホスホナート)	計算値 581 (MH+), 測定値 581 (MH+)	遊離塩基
23		ジエチル [[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル](シアノ)メチル]ホスホナート	計算値 470 (MH+), 測定値 470 (MH+)	遊離塩基

【０４３６】

【表４－５】

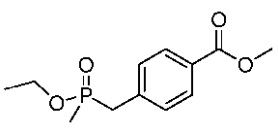
24		メチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル](ジエトキシホスホリル)アセテート	計算値503 (MH+), 測定値503 (MH+)	遊離塩基
25		メチル 3-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル] アミノ}カルボニル)フェニル]-2-(ジメトキシホスホリル)プロパネート	計算値489 (MH+), 測定値489 (MH+)	遊離塩基
26		ジエチル{2-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-1-シアノエチル}ホスホナート	計算値484 (MH+), 測定値484 (MH+)	遊離塩基
27		テトラエチル{2-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エタン-1,1-ジイル}ビス(ホスホナート)	計算値595 (MH+), 測定値595 (MH+)	遊離塩基
28		ジエチル{2-アミノ-1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]-2-オキソエチル}ホスホナート	計算値502 (MH+), 測定値502 (MH+)	遊離塩基

【０４３７】

Ｅ．のための方法。アルキルホスフィナートの調製。

【０４３８】

【化９０】



【０４３９】

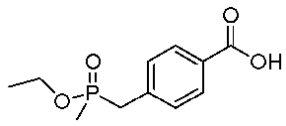
４－（エトキシ－メチル－ホスフィノイルメチル）－安息香酸メチルエステル。

４－ブロモメチル安息香酸メチルエステル（１．８０ｇ、７．８６ｍｍｏｌ）及びメチルジエトキシホスフィン（１．０７ｇ、７．８６ｍｍｏｌ）の純粋な溶液を、封管内で１００℃で１時間加熱した。溶液を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで溶出して精製し、無色の固体を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$

，６００ＭＨｚ）δ７．９８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値２５７（ＭＨ＋），測定値２５７（ＭＨ＋）。

【０４４０】

【化９１】



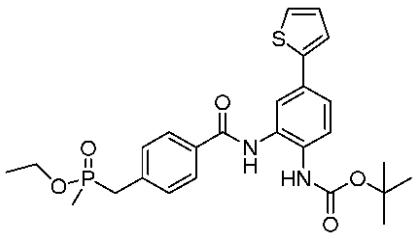
【０４４１】

４－（エトキシ－メチル－ホスフィノイルメチル）－安息香酸。

ＴＨＦ（５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の、４－（エトキシ－メチル－ホスフィノイルメチル）－安息香酸メチルエステル（６６０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の溶液に対し、１ＮのＮａＯＨ（２．５８ｍＬ、２．５８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１８時間攪拌した。混合物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。水性層を１ＮのＨＣｌで酸性化し、ＮａＣｌで飽和し、$CHCl_3$及びＭｅＯＨの混合物で抽出し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、この物質をさらなる精製なしに使用した。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ７．９８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１２－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝２５．２，１４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝２５．２，１４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値２４３（ＭＨ＋），測定値２４３（ＭＨ＋）。

【０４４２】

【化９２】



【０４４３】

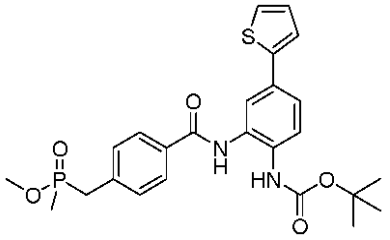
［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル。

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の、４－（エトキシ－メチル－ホスフィノイルメチル）－安息香酸（１．０ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）及び（２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．４４ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＨＯＢＴ（１．２７ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１．５８ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、週末にかけて攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（２．５％－２０％）で溶出して精製し、ガラス質の黄色の固体を得た。この工程において、エナンチオマーをキラルクロマトグラフィーにより分離し、かつ脱保護して、双方のエナンチオマーを得ることが可能である。Ｂｏｃ保護されたラセミ体の具体的なデータ；^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ９．３１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．００（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝３．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４

．０５－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，１４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，１４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４１５（ＭＨ＋；－Ｂｏｃ），測定値４１５（ＭＨ＋；－Ｂｏｃ）。

【０４４４】

【化９３】



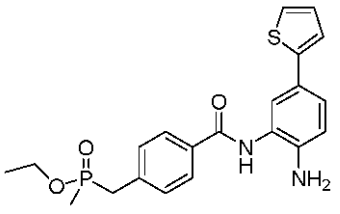
【０４４５】

メチル［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチル－ホスフィナート。

ＤＩＥＡ（３０．５ｍｌ、１７４ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（６．９７ｍｌ、１７２ｍｍｏｌ）を、トルエン（１２０ｍｌ）中で合わせ、０℃に冷却した。トルエン（２０ｍｌ）中のメチルジクロロホスフィン（７．７３ｍｌ、８６ｍｍｏｌ）を、２０分間にわたり滴下添加した。溶液を次に室温に温め、１時間攪拌した。スラリーを濾過して沈澱した塩を除去し、無色の溶液を得た。この溶液に対し、［２－（４－ブロモメチル－ベンゾイルアミノ）－４－チオフェン－２－イル－フェニル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０．５０ｇ、２１．５４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで混合物を１００℃で４時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（バイオタージ（Ｂｉｏｔａｇｅ）６５ｉ、０－１０％　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ、次に新鮮なカラムで繰り返して、微量の同時溶出不純物を除去）により精製し、無色の固体を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝４．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，３Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値５２３（ＭＨ＋），測定値５２３（ＭＨ＋）。

【０４４６】

【化９４】



【０４４７】

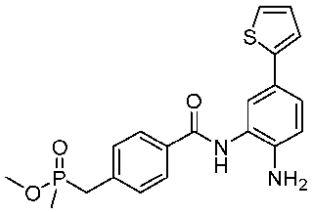
［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル。

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル（５００ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＴＦＡ（５ｍＬ、６４．９ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、溶媒を除去し、残渣に対しＥｔＯＡｃ及びＮａＨＣＯ$_{3}$を添加した。水性分画をＥｔＯＡｃでさらに抽出し、脱水し（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。この物質を、さらなる精製なしに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ

），７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４１５（ＭＨ＋），測定値４１５（ＭＨ＋）。

【０４４８】

【化９５】



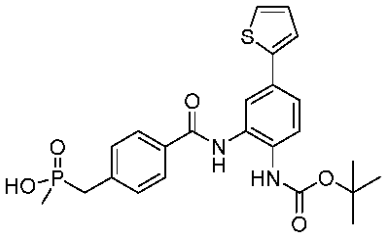
【０４４９】

メチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチルホスフィナート。

メチル［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］メチル－ホスフィナート（６．６９ｇ、１３．３７ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（４８ｍｌ）中に溶解し、ＴＦＡ（１２ｍｌ）を添加した。溶液を室温で３時間攪拌し、蒸発させた。残渣をCH_2Cl_2中に溶解し、飽和$NaHCO_3$及び食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。粗生成物をCH_2Cl_2中にスラリー化し、少量のヘキサンで粉砕して、標題化合物を無色の固体として沈澱した。この物質を、キラルＳＦＣにかけ、２つのエナンチオマー型のエナンチオピュアな試料を得た。ラセミ体の具体的なデータ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ９．６８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，３Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４０１（ＭＨ＋），測定値４０１（ＭＨ＋）。

【０４５０】

【化９６】



【０４５１】

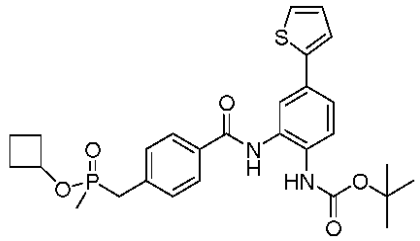
［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸。

ジオキサン（２ｍＬ）中の［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸エチルエステル（３７７ｍｇ、０．７３３ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＮａＯＨ（１ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ、５Ｍ）を添加し、溶液を６０℃に加熱した。１８時間後、反応をＥｔＯＡ

ｃで希釈し、１ＮのＨＣｌで酸性化した。有機層を脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。この物質を、さらなる精製なしに使用した。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ９．９４（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値３８７（ＭＨ＋；－Ｂｏｃ），測定値３８７（ＭＨ＋；－Ｂｏｃ）。

【０４５２】

【化９７】



【０４５３】

［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸シクロブチルエステル。

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の、［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－ベンジル］－メチル－ホスフィン酸（５７ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）、シクロブタノール（０．０３８ｍＬ、０．７０３ｍｍｏｌ）、及びヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７６ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＢＯＰ（７８ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）を添加した。１８時間後、反応を分離用ＨＰＬＣ逆相（Ｃ－１８）により、アセトニトリル／水プラス０．０２５％ＴＦＡ（４０－１００％）で溶出して精製し、分画をＥｔＯＡｃで抽出した後に物質を得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ９．８８（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１２－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝２３．２，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝２３．２，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２５－２１．４（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４４１（ＭＨ＋；－Ｂｏｃ），測定値４４１（ＭＨ＋；－Ｂｏｃ）。

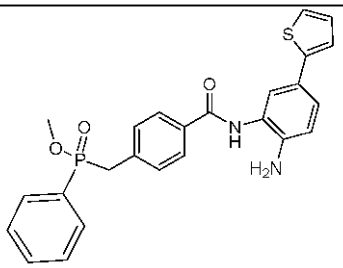
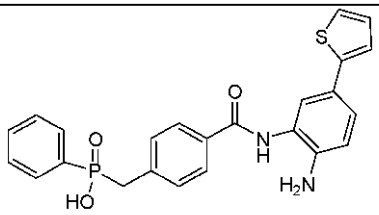
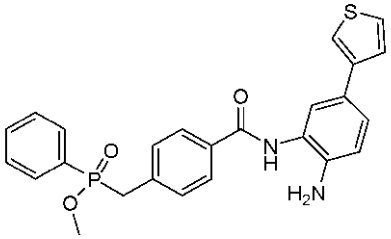
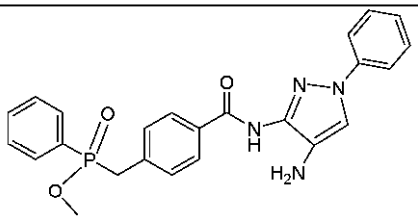
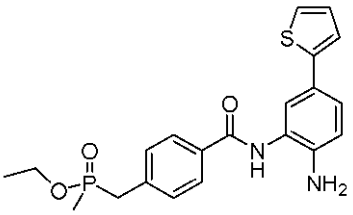
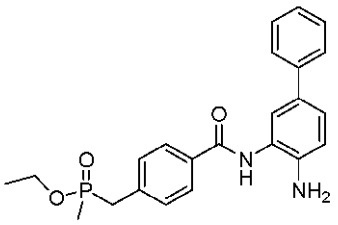
【０４５４】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０４５５】

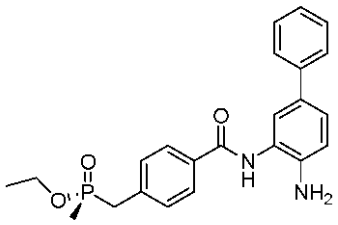
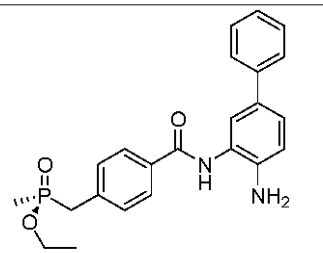
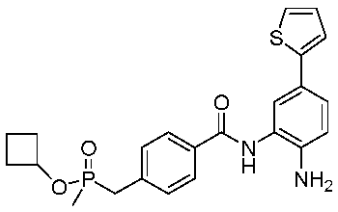
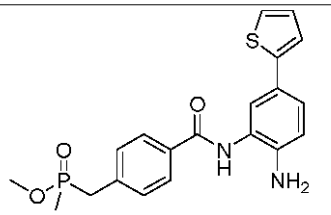
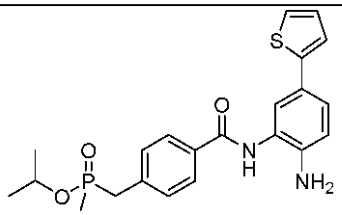
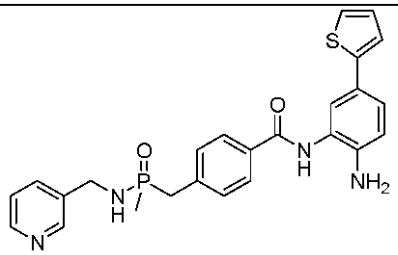
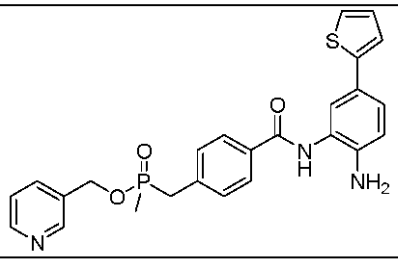
【表５－１】

表5. E;アルキルホスフィナート

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-フェニル-ホスフィン酸メチルエステル	計算値462 (MH+), 測定値462 (MH+)	TFA 塩, 遊離塩基
2		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-フェニル-ホスフィン酸	計算値448 (MH+), 測定値448 (MH+)	TFA 塩
3		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-3-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-フェニル-ホスフィン酸メチルエステル	計算値463 (MH+), 測定値463 (MH+)	TFA 塩
4		[4-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-ベンジル]-フェニル-ホスフィン酸メチルエステル	計算値447 (MH+), 測定値447 (MH+)	TFA 塩
5		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-メチル-ホスフィン酸エチルエステル	計算値415 (MH+), 測定値415 (MH+)	遊離塩基
6		[4-(4-アミノ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ベンジル]-メチル-ホスフィン酸エチルエステル	計算値409 (MH+), 測定値409 (MH+)	遊離塩基

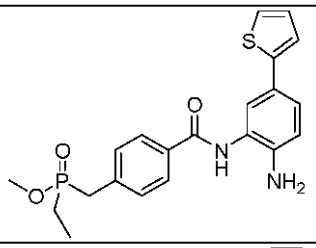
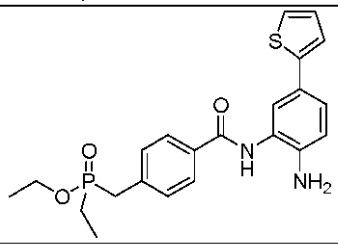
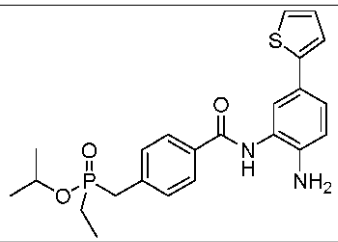
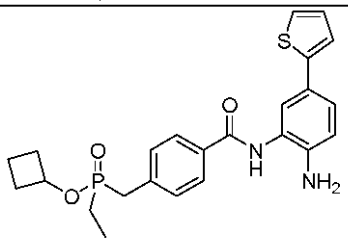
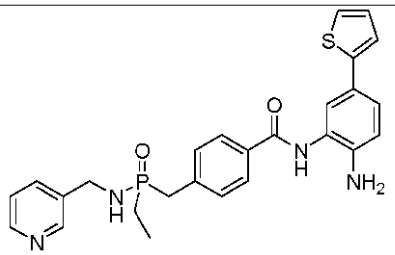
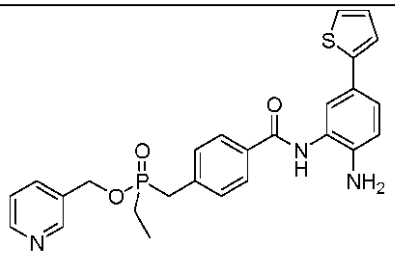
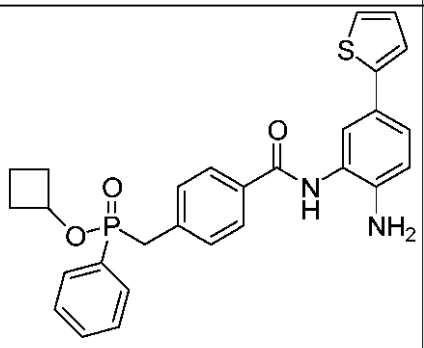
【０４５６】

【表５－２】

7		[4-(4-アミノ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ベンジル]-メチル-ホスフィン酸エチルエステル	計算値409 (MH+), 測定値409 (MH+)	遊離塩基
8		[4-(4-アミノ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ベンジル]-メチル-ホスフィン酸エチルエステル	計算値409 (MH+), 測定値409 (MH+)	遊離塩基
9		[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-メチル-ホスフィン酸シクロブチルエステル	計算値441 (MH+), 測定値441 (MH+)	遊離塩基
10		メチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)-フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]-メチルホスフィナート	計算値401 (MH+), 測定値401 (MH+)	遊離塩基
11		イソプロピル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)-フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]-メチルホスフィナート	計算値429 (MH+), 測定値429 (MH+)	遊離塩基
12		*N*-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-({メチル[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]-ホスホリル}メチル)-ベンズアミド	計算値477 (MH+), 測定値477 (MH+)	遊離塩基
13		ピリジン-3-イルメチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]メチル-ホスフィナート	計算値478 (MH+), 測定値478 (MH+)	遊離塩基

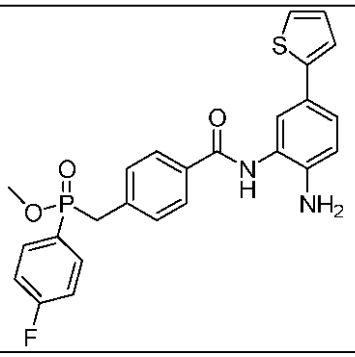
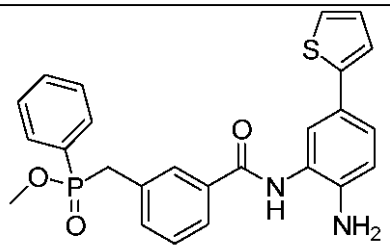
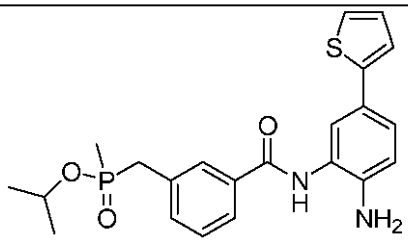
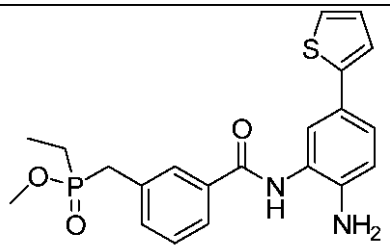
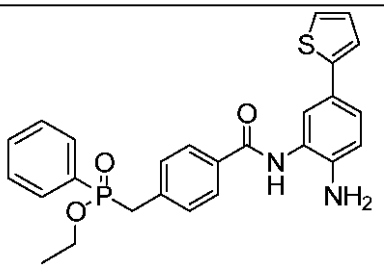
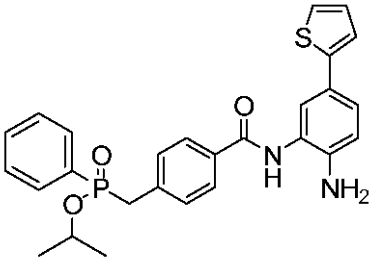
【０４５７】

【表５－３】

14		メチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)-フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]-エチルホスフィナート	計算値 415 (MH+), 測定値 415 (MH+)	遊離塩基
15		エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)-フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]-エチルホスフィナート	計算値 429 (MH+), 測定値 429 (MH+)	遊離塩基
16		イソプロピル [4-({[2-アミノ-5-2-チエニル)-フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]-エチルホスフィナート	計算値 443 (MH+), 測定値 443 (MH+)	遊離塩基
17		シクロブチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)-フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]-エチルホスフィナート	計算値 455 (MH+), 測定値 455 (MH+)	遊離塩基
18		*N*-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-({エチル[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]-ホスホリル}メチル)-ベンズアミド	計算値 491 (MH+), 測定値 491 (MH+)	遊離塩基
19		ピリジン-3-イルメチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}-カルボニル)ベンジル]エチル-ホスフィナート	計算値 492 (MH+), 測定値 492 (MH+)	遊離塩基
20		シクロブチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 503 (MH+), 測定値 503 (MH+)	遊離塩基

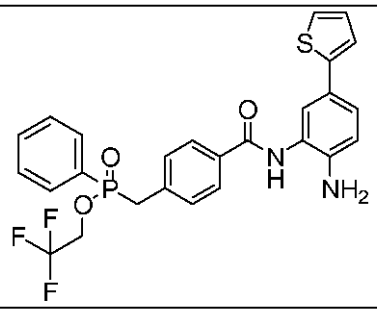
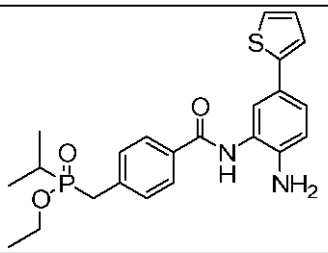
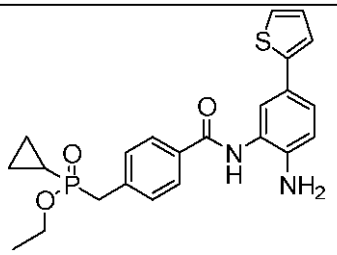
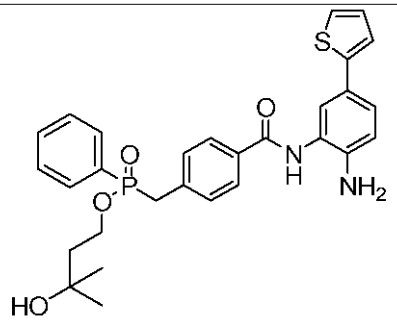
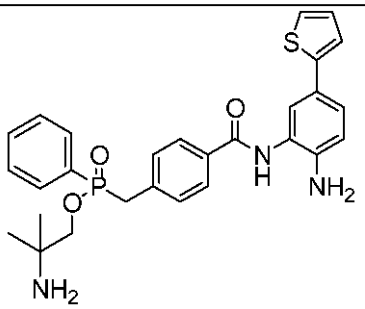
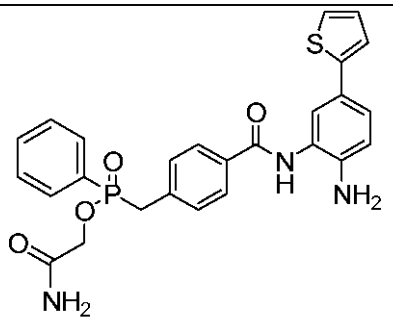
【０４５８】

【表５－４】

21		メチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル](4-フルオロフェニル)ホスフィナート	計算値 481 (MH+), 測定値 481 (MH+)	遊離塩基
22		メチル [3-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 463 (MH+), 測定値 463 (MH+)	遊離塩基
23		イソプロピル [3-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]メチルホスフィナート	計算値 429 (MH+), 測定値 429 (MH+)	遊離塩基
24		メチル [3-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]エチルホスフィナート	計算値 415 (MH+), 測定値 415 (MH+)	遊離塩基
25		エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 477 (MH+), 測定値 477 (MH+)	遊離塩基
26		イソプロピル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 491 (MH+), 測定値 491 (MH+)	遊離塩基

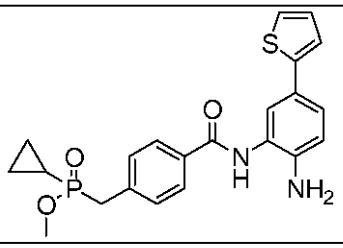
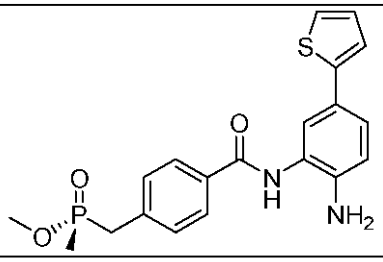
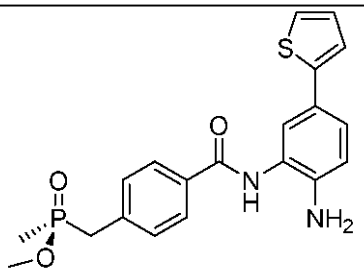
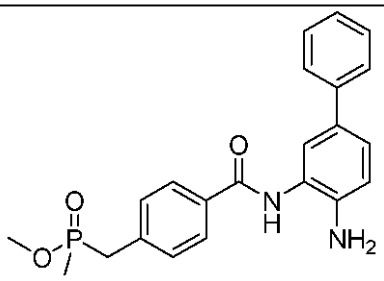
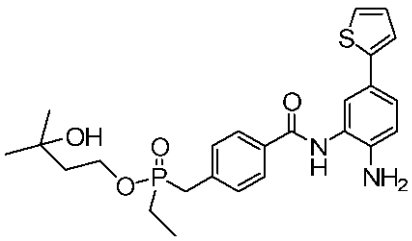
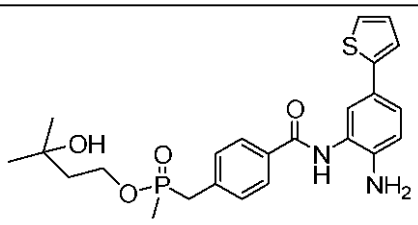
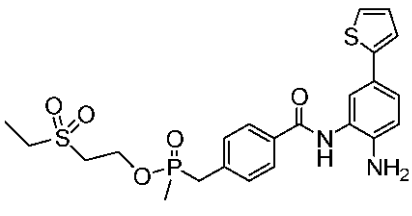
【０４５９】

【表５－５】

27		2,2,2-トリフルオロエチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 531 (MH+), 測定値 531 (MH+)	遊離塩基
28		エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]イソプロピルホスフィナート	計算値 443 (MH+), 測定値 443 (MH+)	遊離塩基
29		エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]シクロプロピルホスフィナート	計算値 441 (MH+), 測定値 441 (MH+)	遊離塩基
30		3-ヒドロキシ-3-メチルブチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 535 (MH+), 測定値 535 (MH+)	遊離塩基
31		2-アミノ-2-メチルプロピル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 520 (MH+), 測定値 520 (MH+)	遊離塩基
32		2-アミノ-2-オキソエチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]フェニルホスフィナート	計算値 506 (MH+), 測定値 506 (MH+)	遊離塩基

【０４６０】

【表５－６】

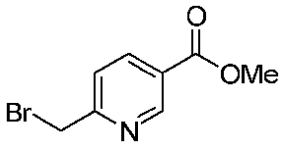
33		メチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]シクロプロピルホスフィナート	計算値427(MH+),測定値427(MH+)	遊離塩基
34		メチル(S)-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル] アミノ}カルボニル)ベンジル]メチルホスフィナート	計算値401(MH+),測定値401(MH+)	遊離塩基
35		メチル(R)-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]メチルホスフィナート	計算値401(MH+),測定値401(MH+)	遊離塩基
36		メチル (4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}ベンジル)メチルホスフィナート	計算値395(MH+),測定値395(MH+)	遊離塩基
37		3-ヒドロキシ-3-メチルブチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]エチルホスフィナート	計算値487(MH+),測定値487(MH+)	遊離塩基
38		3-ヒドロキシ-3-メチルブチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]メチルホスフィナート	計算値473(MH+),測定値473(MH+)	遊離塩基
39		2-(エチルスルホニル)エチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]メチルホスフィナート	計算値507(MH+),測定値507(MH+)	遊離塩基

【０４６１】

Ｅ．のための方法。ベンジルニコチニルホスホナート及びホスフィナートの調製。

【０４６２】

【化９８】



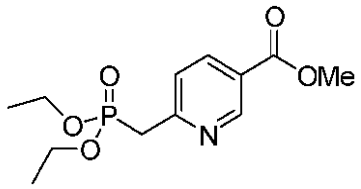
【０４６３】

メチル６－（ブロモメチル）ニコチナート。

メチル６－メチルニコチナート（２．００ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）及びCCl_4（８８．２ｍＬ）の混合物を、ＮＢＳ（２．５７ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）及び過酸化ベンゾイル（３２０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）で処理し、還流温度で一晩加熱した。得られた褐色の懸濁液を濃縮し、ＭＰＬＣ（ヘプタン中、１０－４０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、所望の生成物を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値２３０及び２３２（ＭＨ＋），測定値２３０及び２３２（ＭＨ＋）。

【０４６４】

【化９９】



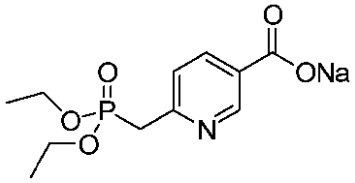
【０４６５】

メチル６－［（ジエトキシホスホリル）メチル］ニコチナート。

メチル６－（ブロモメチル）ニコチナート（１５３ｍｇ、０．６６５ｍｍｏｌ）及びトリエチルホスフィン（０．５８ｍＬ、３．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、密閉フラスコ中で、マイクロウェーブにより１２５℃で１時間加熱した。得られた混合物を、ロトバップ（ｒｏｔｏｖａｐ）により濃縮し、ＭＰＬＣ（ＥｔＯＡｃ　イソクラティック）により精製し、所望の生成物を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ８．９７（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｔ，Ｊ＝１５．３，７．０Ｈｚ，４Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝２２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値２８８（ＭＨ＋），測定値２８８（ＭＨ＋）。

【０４６６】

【化１００】



【０４６７】

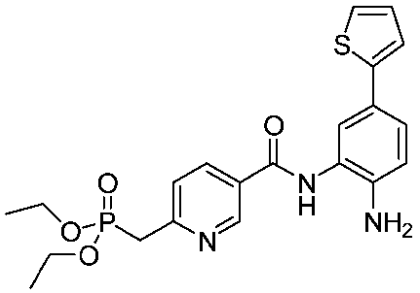
６－［（ジエトキシホスホリル）メチル］ニコチン酸。

メチル６－［（ジエトキシホスホリル）メチル］ニコチナート（１０８ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１．１３ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（０．３７６ｍＬ）の混合物を、ＬｉＯＨ（０．３７６ｍＬ、水中３．０Ｍ、１．１３ｍｍｏｌ）で処理し、２時間攪拌した。混合物を濃縮して白色の残渣とし、これを粗生成物として次の工程に使用した。^{1}Ｈ

ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，６００ＭＨｚ）δ８．９５（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｔ，Ｊ＝１５．３，７．０Ｈｚ，４Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝２２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値２７４（ＭＨ＋），測定値２７４（ＭＨ＋）。

【０４６８】

【化１０１】



【０４６９】

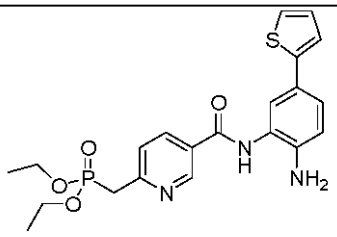
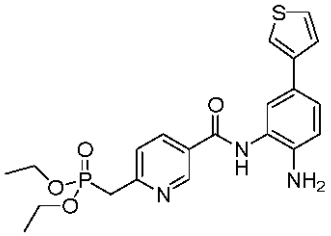
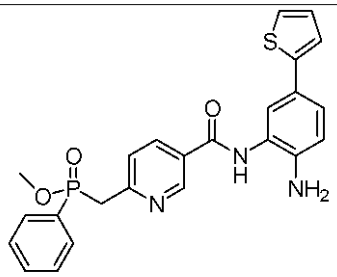
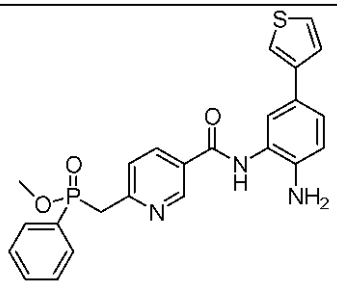
ジエチル｛［５－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ピリジン－２－イル］メチル｝ホスホナート。

６－［（ジエトキシホスホリル）メチル］ニコチン酸（５５．５ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（６５．５ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（３０．５ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（４３．３ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＭＦ（１．３２ｍＬ）中に取り、３日間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、５０％飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３回）、食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ４）、濃縮して残渣を得て、ＤＣＭ（２ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）中に取り、１時間攪拌した。この混合物をロトバップにより濃縮し、最少量のＭｅＯＨ中に溶解し、ＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りの水中、１０－１００％ＭｅＣＮ）により精製して分画を得て、これを飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液に注入し、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ４）、濃縮して、３６．５ｍｇの所望の生成物を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，６００ＭＨｚ）δ９．８４（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．０，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２（ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｄｔ，Ｊ＝７．３，７．３Ｈｚ，４Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝２２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１９Ｈｚ（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４４６（ＭＨ＋），測定値４４６（ＭＨ＋）。

【０４７０】

【表６】

表6. E;ベンジルニコチナート

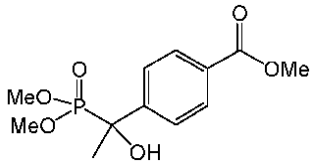
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		ジエチル{[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]メチル}ホスホナート	計算値 446 (MH^+), 測定値 446 (MH^+)	遊離塩基
2		ジエチル{[5-({[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]メチル}ホスホナート	計算値 446 (MH^+), 測定値 446 (MH^+)	遊離塩基
3		メチル{[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]メチル}フェニルホスフィナート	計算値 464 (MH^+), 測定値 464 (MH^+)	遊離塩基
4		メチル{[5-({[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]メチル}フェニルホスフィナート	計算値 464 (MH^+), 測定値 464 (MH^+)	遊離塩基

【０４７１】

Ｆ．のための方法。α－ＯＨ、－Ｆ、又は－ＮＲ$_1$Ｒ$_2$置換アルキルホスホナートの調製。

【０４７２】

【化１０２】



【０４７３】

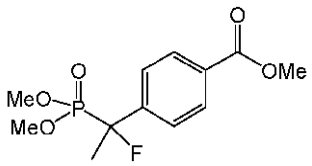
４－［１－（ジメトキシ－ホスホリル）－１－ヒドロキシ－エチル］－安息香酸メチルエステル。

ＴＨＦ（５．６ｍＬ）中の４－アセチル－安息香酸メチルエステル（１．０ｇ、５．６

１ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却し、ジメチルホスファイト（０．７ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－グアニジン（０．０７ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を室温に温め、３０分間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１ＮのＨＣｌ水溶液（２回）、食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ４）、真空中で濃縮した。残渣をＭＰＬＣ（イソクラティックＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を６カラム体積（ＣＶ）、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中、０－７．５％ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た：ＭＳ：計算値２８９（ＭＨ＋），測定値２８９（ＭＨ＋）

【０４７４】

【化１０３】



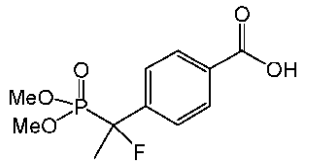
【０４７５】

４－［１－（ジメトキシ－ホスホリル）－１－フルオロ－エチル］－安息香酸メチルエステル。

４－［１－（ジメトキシ－ホスホリル）－１－ヒドロキシ－エチル］－安息香酸メチルエステル（０．６０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を、－７８℃に冷却したＤＡＳＴ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中、１Ｍ）の攪拌中の溶液に対し、乾燥窒素環境下に３０分間にわたり添加した。混合物を室温に温め、攪拌した。９０分間の攪拌の後、反応混合物をエタノール含有ピリジン（ピリジン：ＤＡＳＴの２倍体積）で注意深くクエンチした。３０分間の攪拌の後、混合物を氷冷した水に注ぎ、ＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物を、希釈したＨＣｌ、水、食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ$_4$）、真空中で濃縮した。この物質を、さらなる精製なしに次に進めた。ＭＳ：計算値２９１（ＭＨ＋），測定値２９１（ＭＨ＋）

【０４７６】

【化１０４】



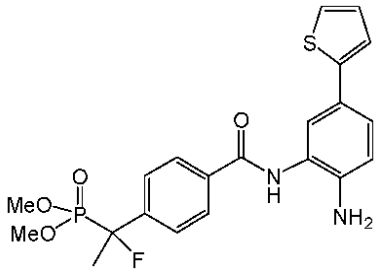
【０４７７】

４－［１－（ジメトキシ－ホスホリル）－１－フルオロ－エチル］－安息香酸。

４－［１－（ジメトキシ－ホスホリル）－１－フルオロ－エチル］－安息香酸メチルエステル（０．５６ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中で０．２５Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、３ＭのＬｉＯＨ（０．１４ｇ、５．７９ｍｍｏｌ）水溶液を添加した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。混合物を、１ＮのＨＣｌ水溶液で中和し、真空中で濃縮した。残渣を、さらなる精製なしに次に進めた：ＭＳ：計算値２７７（ＭＨ＋），測定値２７７（ＭＨ＋）

【０４７８】

【化１０５】



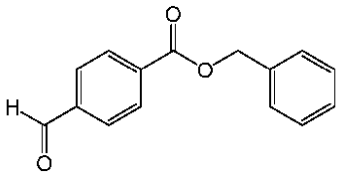
【０４７９】

｛１－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－１－フルオロ－エチル｝ホスホン酸ジメチルエステル。

４－［１－（ジメトキシ－ホスホリル）－１－フルオロ－エチル］－安息香酸（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（９６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を合わせ、ＤＭＦ（０．７２ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を直接、ＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りの水中、２０－８５％ＭｅＣＮ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、真空中で濃縮した。残渣を、５：１のCH_2Cl_2：ＴＦＡで希釈した。得られた溶液を室温で１時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、標題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ１０．１５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．０９（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），１．８６－１．９６（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４４９（ＭＨ＋），測定値４４９（ＭＨ＋）

【０４８０】

【化１０６】



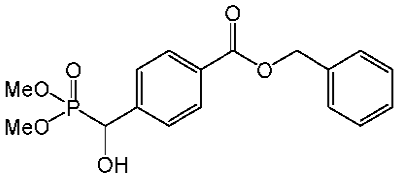
【０４８１】

４－ホルミル－安息香酸ベンジルエステル。

４－ホルミル－安息香酸（２．０ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）を、１０：１のＭｅＯＨ：水中で、０．２Ｍとし、攪拌した。攪拌中のスラリーを、２０％Cs_2CO_3水溶液でｐＨ＝８に調整した。得られた均一な溶液を、室温で２０分間攪拌し、次いで真空中で濃縮乾燥した。残渣を高真空下に乾燥し、次にＤＭＦ中０．５Ｍの臭化ベンジル（３．４ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）で処理した。スラリーを、窒素下に、室温で１８時間攪拌した。反応混合物を１／２飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、再び１／２飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮した。残渣をＭＰＬＣ（ヘキサン中、５－４５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た：ＭＳ：計算値２４１（ＭＨ＋），測定値２４１（ＭＨ＋）

【０４８２】

【化１０７】



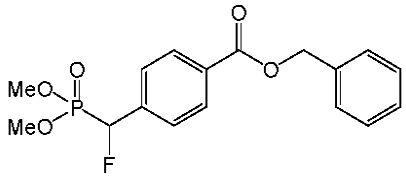
【０４８３】

４－［（ジメトキシ－ホスホリル）－ヒドロキシ－メチル］－安息香酸ベンジルエステル。

ＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の４－ホルミル－安息香酸ベンジルエステル（０．５０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却し、次いでジメチルホスファイト（０．２５ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－グアニジン（０．０２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を室温に温めた。４５分間の撹拌の後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１ＮのＨＣｌ水溶液（２回）、食塩水で洗浄し、次いで脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮して、標題化合物を得た：ＭＳ：計算値３５１（ＭＨ＋），測定値３５１（ＭＨ＋）

【０４８４】

【化１０８】



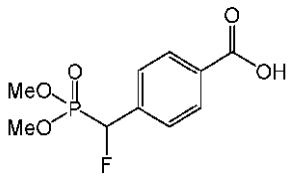
【０４８５】

４－［（ジメトキシ－ホスホリル）－フルオロ－メチル］－安息香酸ベンジルエステル。

４－［（ジメトキシ－ホスホリル）－ヒドロキシ－メチル］－安息香酸ベンジルエステル（０．２０ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、－７８℃に冷却したＤＡＳＴ（CH_2Cl_2中、１Ｍ）の撹拌中の溶液に対し、乾燥窒素環境下に３０分間にわたり添加した。混合物を室温に温め、１８時間撹拌した。反応混合物を次に、エタノール含有ピリジン（ピリジン：ＤＡＳＴの２倍体積）でクエンチした。３０分間の撹拌の後、混合物を氷冷した水に注ぎ、ＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物を、希釈したＨＣｌ水溶液、水、食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、次に真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りの水中、２０－８５％ＭｅＣＮ）により精製し、標題化合物を得た：ＭＳ：計算値３５３（ＭＨ＋），測定値３５３（ＭＨ＋）

【０４８６】

【化１０９】



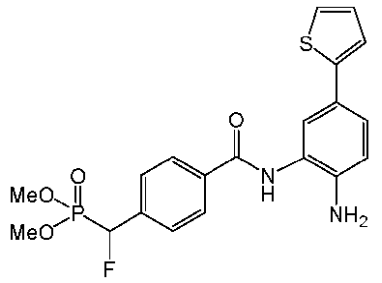
【０４８７】

４－［（ジメトキシ－ホスホリル）－フルオロ－メチル］－安息香酸。

ＭｅＯＨ（０．２１Ｍ）中の４－［（ジメトキシ－ホスホリル）－フルオロ－メチル］－安息香酸ベンジルエステル（７６ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）の撹拌中の溶液に対し、２０ｍｏｌ％のＰｄ炭素（０．０４３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、交互の真空及び水素ガス（４回）で脱気し、次いで水素雰囲気下（１気圧）に、室温で１８時間撹拌した。反応混合物を、ナイロンシリンジフィルターを通して濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た：ＭＳ：計算値２６３（ＭＨ＋），測定値２６３（ＭＨ＋）

【０４８８】

【化１１０】



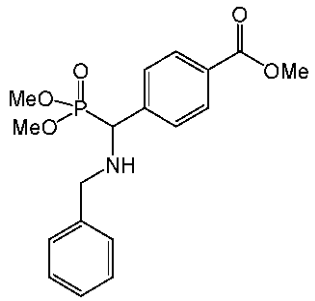
【０４８９】

｛［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－フルオロ－メチル｝－ホスホン酸ジメチルエステル。

４－［（ジメトキシ－ホスホリル）－フルオロ－メチル］－安息香酸（５２ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、（２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６９ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５７ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（３６ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７７ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）を合わせ、ＤＭＦ（０．７９ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を直接、ＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りの水中、２０－８５％ＭｅＣＮ）により精製した。純粋な分画を合わせ、真空中で濃縮した。残渣を、１０：１のＤＣＭ：ＴＦＡで希釈し、室温で攪拌した。２時間後、脱保護が完了し、混合物を真空中で濃縮して標題化合物を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，６００ＭＨｚ）δ９．８７（ｂｒ－ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，Ｊ＝４３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．７１（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４３５（ＭＨ＋），測定値４３５（ＭＨ＋）

【０４９０】

【化１１１】



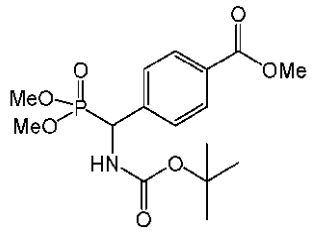
【０４９１】

４－［ベンジルアミノ－（ジメトキシ－ホスホリル）－メチル］－安息香酸メチルエステル。

４－［（Ｅ）－ベンジルイミノ－メチル］－安息香酸メチルエステル（０．５０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を、ジメチルホスファイト（６．５ｍＬ）中で０．３Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、触媒Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－グアニジン（０．０２ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間の攪拌の後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１ＭのＮａＯＨ水溶液（３回）で洗浄した。有機層をさらに食塩水で洗浄し、次いで脱水し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、真空中で濃縮した。ＭＰＬＣ精製（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中、１０－７０％ＥｔＯＡｃ）により、標題化合物を得た：ＭＳ：計算値３６４（ＭＨ＋），測定値３６４（ＭＨ＋）

【０４９２】

【化１１２】



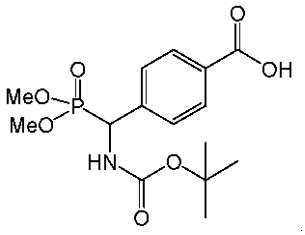
【０４９３】

４－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－（ジメトキシ－ホスホリル）－メチル］－安息香酸メチルエステル。

無水ＭｅＯＨ（１４．７ｍＬ）中の４－［ベンジルアミノ－（ジメトキシ－ホスホリル）－メチル］－安息香酸メチルエステル（０．４０ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＢＯＣ無水物（０．３６ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及び１０ｍｏｌ％Ｐｄ炭素（１２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、交互の真空及び水素ガス（４回）で脱気した。反応混合物を、室温で、１気圧の水素下で攪拌した。１８時間の攪拌の後、反応混合物を、交互の真空及びアルゴンガスで脱気し、次いでナイロンシリンジフィルターを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残余のＢＯＣ無水物を含有する残渣を、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中、５－４５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た：ＭＳ：計算値３７４（ＭＨ＋），測定値（ＭＨ＋）

【０４９４】

【化１１３】



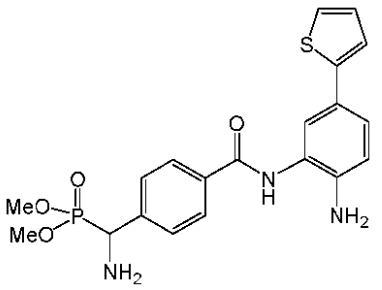
【０４９５】

４－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－（ジメトキシ－ホスホリル）－メチル］－安息香酸。

４－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－（ジメトキシ－ホスホリル）－メチル］－安息香酸メチルエステル（１５０ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中で０．２５Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、３ＭのＬｉＯＨ（２９ｍｇ、１．２０５ｍｍｏｌ）水溶液を添加した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１ＮのＨＣｌ水溶液で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ４）、真空中で濃縮した。残渣は、さらなる精製なしに、次のカップリングを行なった：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ１２．６８（ｂｒ－ｓ，１Ｈ），８．０７－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．６１（ｍ，２Ｈ），５．１５－５．２５（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．６３（ｍ，６Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【０４９６】

【化１１４】



【０４９７】

{アミノ－［４－（２－アミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニルカルバモイル）－フェニル］－メチル}－ホスホン酸ジメチルエステル。

４－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－（ジメトキシ－ホスホリル）－メチル］－安息香酸（７６ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）、（２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７４ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（６１ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（３９ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（８２ｍｇ、０．６３５ｍｍｏｌ）を合わせ、ＤＭＦ（０．８５ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を直接、ＨＰＬＣ（０．０２５％ＴＦＡ入りの水中、２０－８５％ＭｅＣＮ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、次に真空中で濃縮した。残渣を、１０：１のＤＣＭ：ＴＦＡで希釈し、室温で攪拌した。２時間後、混合物を真空中で濃縮し、標題化合物を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，６００ＭＨｚ）δ９．８１（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｂｒ－ｓ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値４３２（ＭＨ＋），測定値４３２（ＭＨ＋）。

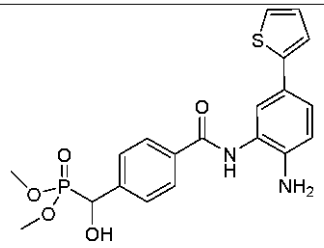
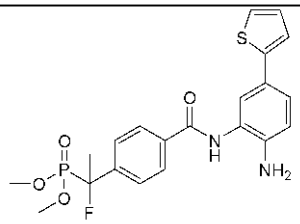
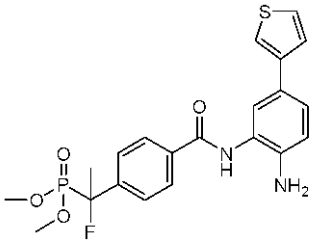
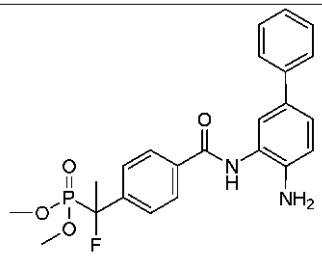
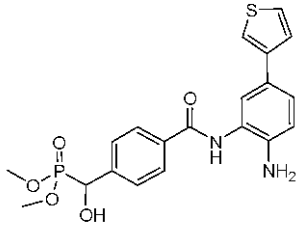
【０４９８】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０４９９】

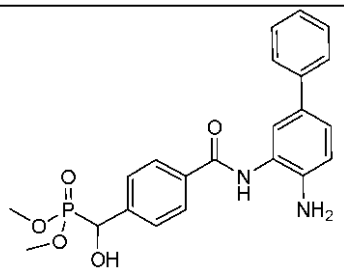
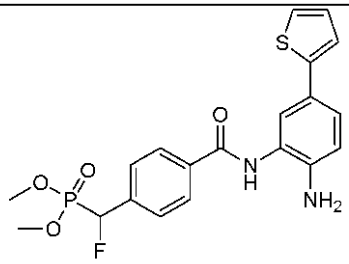
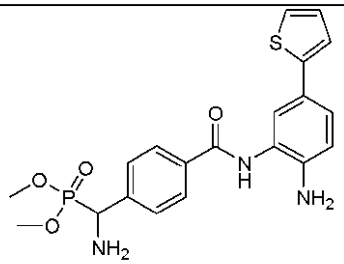
【表７－１】

表7．F；αーF，ーOH，ーNR$_1$R$_2$置換アルキルホスホナート

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		{[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル}-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値433 (MH+), 測定値433 (MH+)	遊離塩基
2		{1-[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1-フルオロ-エチル}-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値449 (MH+), 測定値449 (MH+)	TFA 塩
3		{1-[4-(2-アミノ-5-チオフェン-3-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1-フルオロ-エチル}-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値449 (MH+), 測定値449 (MH+)	TFA 塩
4		{1-[4-(4-アミノ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-フェニル]-1-フルオロ-エチル}-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値443 (MH+), 測定値443 (MH+)	TFA 塩
5		{[4-(2-アミノ-5-チオフェン-3-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル}-ホスホン酸 ジメチルエステル	計算値433 (MH+), 測定値433 (MH+)	TFA 塩

【０５００】

【表７－２】

6		{[4-(4-アミノ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル}-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値 427 (MH+), 測定値 427 (MH+)	TFA 塩
7		{[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-フルオロ-メチル}-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値 435 (MH+), 測定値 435 (MH+)	TFA 塩
8		{アミノ-[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-メチル}-ホスホン酸ジメチルエステル	計算値 432 (MH+), 測定値 432 (MH+)	TFA 塩

【０５０１】

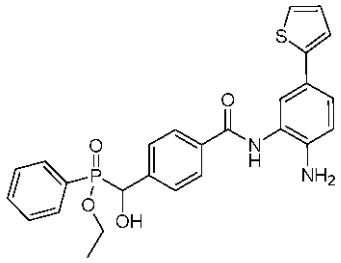
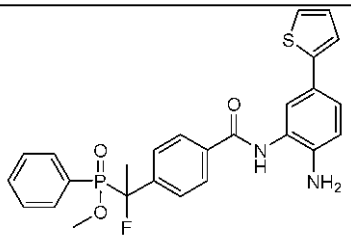
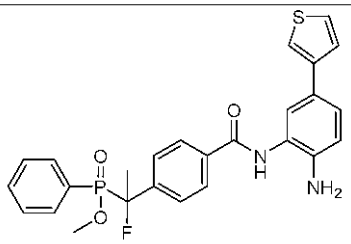
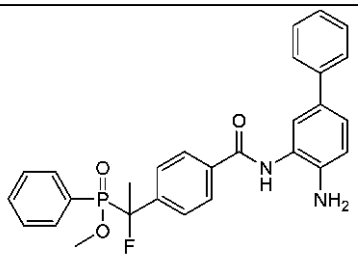
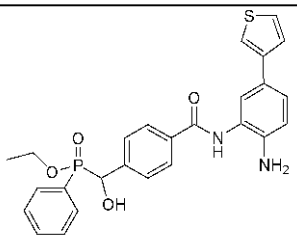
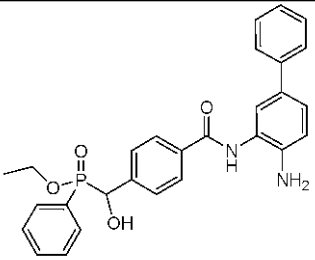
Ｇ．のための方法。α－Ｆ、－ＯＨ、－ＮＲ$_1$Ｒ$_2$置換アルキルホスフィナートの調製。

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０５０２】

【表８】

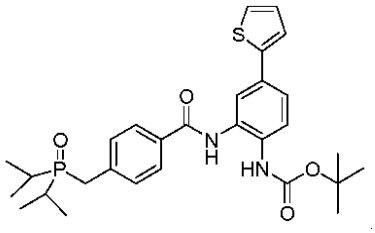
表8. G; α－F, －OH, －NR_1R_2置換アルキルホスフィナート

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		{[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル}-フェニル-ホスフィン酸エチルエステル	計算値493 (MH+), 測定値493 (MH+)	遊離塩基
2		{1-[4-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1-フルオロ-エチル}-フェニル-ホスフィン酸メチルエステル	計算値495 (MH+), 測定値495 (MH+)	遊離塩基
3		{1-[4-(2-アミノ-5-チオフェン-3-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1-フルオロ-エチル}-フェニル-ホスフィン酸メチルエステル	計算値495 (MH+), 測定値495 (MH+)	遊離塩基
4		{1-[4-(4-アミノ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-フェニル]-1-フルオロ-エチル}-フェニル-ホスフィン酸メチルエステル	計算値489 (MH+), 測定値489 (MH+)	遊離塩基
5		{[4-(2-アミノ-5-チオフェン-3-イル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル}-フェニル-ホスフィン酸エチルエステル	計算値493 (MH+), 測定値493 (MH+)	TFA 塩
6		{[4-(4-アミノ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル}-フェニル-ホスフィン酸エチルエステル	計算値487 (MH+), 測定値487 (MH+)	TFA 塩

【０５０３】

Ｈ．のための方法。アルキルホスフィンオキシドの調製。

【０５０４】
【化１１５】



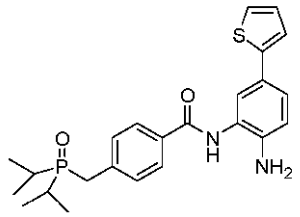
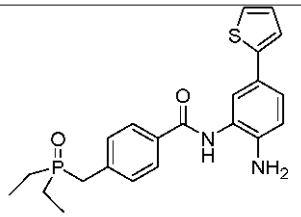
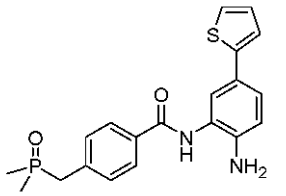
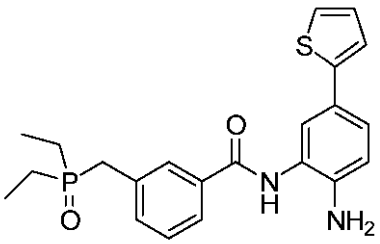
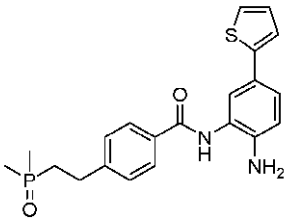
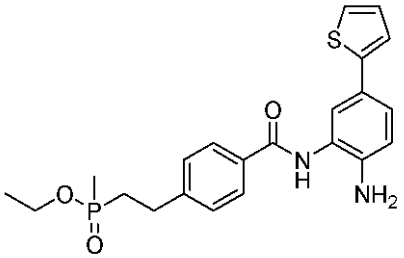
【０５０５】
｛２－［４－（ジイソプロピル－ホスフィノイルメチル）－ベンゾイルアミノ］－４－チオフェン－２－イル－フェニル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル。
トルエン（５ｍＬ）中の、ヒューニッヒ塩基（１．４５１ｍＬ、８．３１ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（０．３３２ｍＬ、８．２１ｍｍｏｌ）の溶液に対し、０℃において、トルエン（２ｍＬ）中のジイソプロピルクロロホスフィン（０．６５３ｍＬ、４．１０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。溶液を室温に温め、１時間攪拌した。次いでスラリーを濾過して塩を除去した。濾液に対し、［２－（４－ブロモメチル－ベンゾイルアミノ）－４－チオフェン－２－イル－フェニル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５００ｍｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で２時間攪拌し、次に室温に冷却した。ひとたび室温で沈澱が形成されれば、これを濾過し、ＤＣＭで洗浄して所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，６００ＭＨｚ）δ９．８６（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．３，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９３（ｍ，２Ｈ），１．０８－０．９８（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値５４１（ＭＨ＋），測定値５４１（ＭＨ＋）。

【０５０６】
追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０５０７】

【表９】

表9．H;アルキルホスフィンオキシド

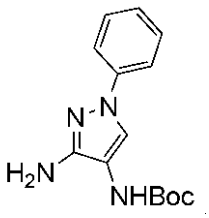
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニル)-4-(ジイソプロピル-ホスフィノイルメチル)-ベンズアミド	計算値 441 (MH+), 測定値 441	遊離塩基
2		N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニル)-4-(ジエチル-ホスフィノイルメチル)-ベンズアミド	計算値 413 (MH+), 測定値 413	遊離塩基
3		N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニル)-4-(ジメチル-ホスフィノイルメチル)-ベンズアミド	計算値 385 (MH+), 測定値 385	遊離塩基
4		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-3-[(ジエチルホスホリル)メチル]ベンズアミド	計算値 413 (MH+), 測定値 413	遊離塩基
5		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[2-(ジメチルホスホリル)エチル]ベンズアミド	計算値 399 (MH+), 測定値 399	遊離塩基
6		エチル-[2-[4-([[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ]カルボニル)フェニル]エチル]メチル ホスフィナート	計算値 429 (MH+), 測定値 429	遊離塩基

【０５０８】

Ｉ．のための方法。Ｎ－アリールアミノピラゾールの調製。

【０５０９】

【化１１６】



【０５１０】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバメート

工程Ａ：銅カップリング

塩化メチレン（６００ｍＬ）中の、メチル４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシラート（５４．０ｇ、３１５．６ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（７７．０ｇ、６３１．２ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（８６．０ｇ、４７３．４ｍｍｏｌ）、及びピリジン（４９．９ｇ、６３１．２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で、大気中に開放して４８時間攪拌した。反応を真空中で蒸発させ、１０００ｍＬの塩化メチレンで希釈し、シリカの大型プラグを通して濾過した（２リットルの塩化メチレンで洗浄）。溶媒を真空中で蒸発させた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｍ，３Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ）。

【０５１１】

工程Ｂ：鹸化

ＴＨＦ（６００ｍＬ）中のメチル４－ニトロ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシラート（７８．１ｇ、３１５．９ｍｍｏｌ）の溶液に、４Ｍの水酸化カリウム（７９ｍＬ、３１６ｍｍｏｌ）を滴下処理し、溶液を室温で１６時間攪拌した。反応を真空中で蒸発させ、６ＭのＨＣｌで酸性化させた。水（５００ｍＬ）の添加後、固体を濾過しかつ乾燥して、７２．１ｇ（９７％、２段階）の所望の化合物を灰色がかった固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ９．３７（ｂｓ，１Ｈ），７．８８（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｍ，１Ｈ）。

【０５１２】

工程Ｃ．クルチウス

ジオキサン（４００ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブタノール（２００ｍＬ）中の、４－ニトロ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（２０．０ｇ、８５．８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（３６．０ｍＬ、２５７．３ｍｍｏｌ）、及びジフェニルホスホリルアジド（３７．８ｇ、１３７．２ｍｍｏｌ）の溶液を、１６時間還流加熱した。反応を真空中で蒸発乾燥させ、塩化メチレン（４００ｍＬ）で希釈し、トリフルオロ酢酸（１２８ｇ、８５７．７ｍｍｏｌ）で処理した。溶液を室温で１６時間攪拌した。反応を真空中で蒸発させ、得られた油を、ヘキサン（７５０ｍＬ）、酢酸エチル（１５０ｍＬ）、及び塩化メチレン（１００ｍＬ）で希釈した。固体を濾過し、上記の溶媒系（ヘキサン：酢酸エチル：塩化メチレン　７５：１５：１０）で洗浄し、乾燥して１２．０ｇの所望の生成物を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ）。

【０５１３】

工程Ｄ．水素化／Ｂｏｃ保護

メタノール２０ｍＬ中の、４－ニトロ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（０．１５ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔブチルジカルボナート（０．１６ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（０．１９ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を、窒素で脱気し、酸化白金（１７ｍｇ、１０ｍｏｌ％）で処理した。溶液を次に水素雰囲気下に置き、室温で２時間攪拌した。反応を次に窒素で脱気し、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄し、真空中で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（２０－３５％酢酸エチル／ヘキサン）により、０．１０９ｇ（５４％）の標題化合物を紫色がかった固

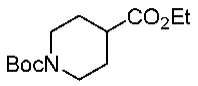
体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｂｓ，１Ｈ）。

【０５１４】

Ｊ．のための方法。スピロ環状ホスホナートの調製。

【０５１５】

【化１１７】



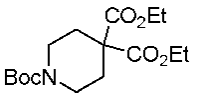
【０５１６】

１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチルピペリジン－１，４－ジカルボキシラート。

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）中の、エチルイソニペコタート（８．００ｇ、５０．９ｍｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（６．１８ｇ、６１．１ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（６２２ｍｇ、５．０９ｍｍｏｌ）の溶液に対し、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（１６．６６ｇ、７６．３ｍｍｏｌ）を０℃において添加した。反応を攪拌し、９０分間にわたり室温で温めた。溶液を追加のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ４）、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０－２５％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチルピペリジン－１，４－ジカルボキシラートを、無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，６００ＭＨｚ）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－３．８８（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｔｔ，Ｊ＝１０．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５１７】

【化１１８】



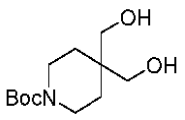
【０５１８】

１－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジエチルピペリジン－１，４，４－トリカルボキシラート。

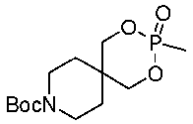
ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の－２０℃の、^{i}Ｐｒ$_2$ＮＨ（４．７２ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ｎ－ブチルリチウム（１３．９９ｍＬ、３５．０ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を添加した。－２０℃で１５分後、溶液を－７８℃に冷却し、１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチルピペリジン－１，４－ジカルボキシラート（６．００ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）を添加した。－７８℃で１時間の攪拌の後、エチルクロロホルマート（７．５９ｇ、７０．０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応を次に、室温で４時間温めた。溶液を１ＮのＨＣｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ$_4$）、蒸発させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー（０－２５％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）は、所望の生成物を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，６００ＭＨｚ）δ４．１８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，４Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，４Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値３５２（ＭＮａ＋），測定値３５２（ＭＮａ＋）。

【０５１９】

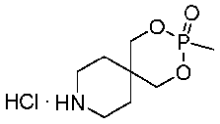
【化１１９】



【０５２０】
ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ビス（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート。
１：１のＴＨＦ：トルエン（５０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジエチルピペリジン－１，４，４－トリカルボキシラート（２．００ｇ、６．０７ｍｍｏｌ）の溶液に対し、$LiBH_4$（１５．１８ｍＬ、３０．４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．０Ｍ）を添加した。反応を６０℃で１８時間攪拌した。これを次に、飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（１５－１００％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ビス（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラートを無色の固体として得た。^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ３．６６（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．４１－３．３７（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４７－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値２６８（ＭＮａ＋），測定値２６８（ＭＮａ＋）。
【０５２１】
【化１２０】

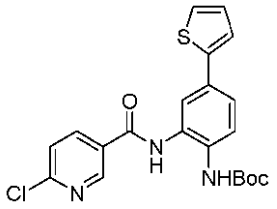


【０５２２】
ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシラート３－オキシド。
Et_3N（９４３μＬ、６．７６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４，４－ビス（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７９０ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（２５ｍＬ）中で合わせ、０℃に冷却した。CH_2Cl_2（２０ｍＬ）中のメチルホスホニックジクロリド（４２８ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間にわたり滴下添加した。反応を次に、室温で１時間温めた。これを次に飽和$NaHCO_3$で希釈し、CH_2Cl_2（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させて、所望の生成物を無色の固体として得て、これをさらなる精製なしに使用した。ＭＳ：計算値３０６（ＭＨ＋），測定値３０６（ＭＨ＋）。
【０５２３】
【化１２１】

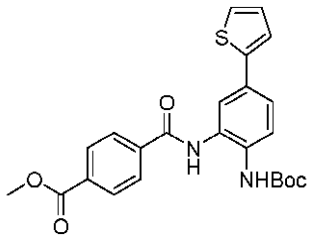


【０５２４】
３－メチル－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカン３－オキシドヒドロクロリド。
ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシラート３－オキシド（９７５ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中４．０ＭのＨＣｌ（２５ｍＬ）と合わせ、室温で１時間攪拌した。得られた懸濁液を蒸発させて白色の固体とし、これをＥｔＯＡｃ中でスラリー化し、濾過して、３－メチル－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５．５］ウンデカン３－オキシドヒドロクロリドを無色の固体として得た。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ８．９９（ｂｓ，２Ｈ），４．２１－４．１１（ｍ，４Ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値２０６（ＭＨ＋），測定値２０６（ＭＨ＋）。

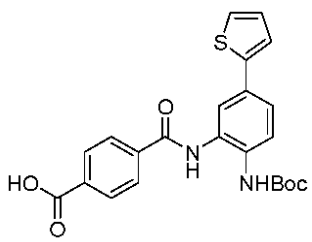
【０５２５】
【化１２２】



【０５２６】
ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［（６－クロロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］－カルバメート。
５ｍＬのピリジン中の、ｔｅｒｔ－ブチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（６００ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）及び６－クロロニコチニルクロリド（３８０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩攪拌し、ＥｔＯＡｃに注入し、飽和$NaHCO_3$で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、濃縮して、ＢＯＣ保護されたクロロニコチンアミドを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ８．９５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値４５２（ＭＮａ＋），測定値４５２（ＭＮａ＋）。
【０５２７】
【化１２３】

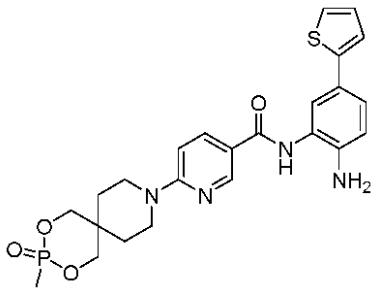


【０５２８】
メチル４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンゾアート。
メチル４－（クロロカルボニル）ベンゾアート（１．４０ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（２．０５ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を、ピリジン（１０ｍＬ）中で合わせ、室温で１８時間攪拌した。反応混合物を、３：１の$CHCl_3$：ＭｅＯＨに注入し、２ＮのＨＣｌ及び２ＮのＮａＯＨで洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、蒸発させて、所望の生成物を無色の固体として得た。ＭＳ：計算値４７５（ＭＮａ＋），測定値４７５（ＭＮａ＋）。
【０５２９】
【化１２４】



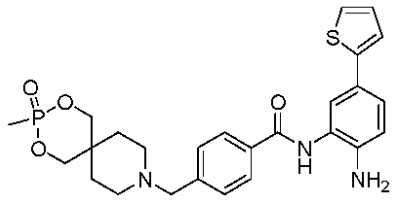
【０５３０】
４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フ

ェニル］アミノ｝カルボニル）安息香酸。
１：１：２のH_2O：ＭｅＯＨ：ＴＨＦ（８０ｍＬ）中のメチル４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンゾアート（３．２０ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＬｉＯＨ（１．２０ｇ、５０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応を室温で１８時間攪拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、２ＮのＨＣｌで洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、蒸発させて、所望の生成物を赤色の固体として得た。ＭＳ：計算値４６１（ＭＮａ＋），測定値４６１（ＭＮａ＋）。
【０５３１】
【化１２５】



【０５３２】
Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－６－（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５，５］ウンデカ－９－イル）ニコチンアミド。
ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［（６－クロロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］－カルバメート（１５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、３－メチル－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５，５］ウンデカン３－オキシドヒドロクロリド（１６９ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１８３μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（４ｍＬ）中で合わせ、９０℃で２４時間攪拌した。混合物を直接、逆相ＨＰＬＣ（３５－９０％　ＭｅＣＮ／０．０２５％ＴＦＡ入りの水）により精製し、所望の生成物を黄色の固体として得た。この固体を、CH_2Cl_2（４ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物中に溶解し、室温で２時間攪拌した。溶液を１，２－ＤＣＥで希釈し、蒸発させた。得られた残渣を、逆相ＨＰＬＣ（１０－７０％　ＭｅＣＮ／０．０２５％ＴＦＡ入りの水）により精製した。生成物を含有する分画を飽和$NaHCO_3$で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させて、所望の生成物を無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．４８（ｄ，Ｊ＝３．３，１Ｈ），８．７２（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．９，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｔ，Ｊ＝８．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），４．１５－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．３６－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１．５Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１．５Ｈ）．ＭＳ：計算値４９９（ＭＨ＋），測定値４９９（ＭＨ＋）。
【０５３３】

【化１２６】



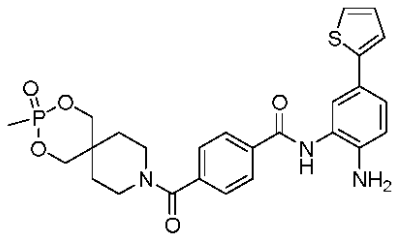
【０５３４】

Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５，５］ウンデカ－９－イル）メチル］ベンズアミド。

［２－（４－ブロモメチル－ベンゾイルアミノ）－４－チオフェン－２－イル－フェニル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、３－メチル－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５，５］ウンデカン３－オキシドヒドロクロリド（８９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１０７μＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中で合わせ、室温で１８時間攪拌した。溶液を飽和$NaHCO_3$で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）は、所望の生成物を無色の固体として得た。この固体を、CH_2Cl_2（４ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物中に溶解し、室温で２時間攪拌した。溶液を１，２－ＤＣＥで希釈し、蒸発させた。粗生成物をＥｔＯＡｃに取り、飽和$NaHCO_3$、及び食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで粉砕し、濾過して、所望の生成物を無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．６９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．１６－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４２－１．３８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ：計算値５１２（ＭＨ＋），測定値５１２（ＭＨ＋）。

【０５３５】

【化１２７】



【０５３６】

Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－［（３－メチル－３－オキシド－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５，５］ウンデカ－９－イル）カルボニル］ベンズアミド。

４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）－安息香酸（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、３－メチル－２，４－ジオキサ－９－アザ－３－ホスファスピロ［５，５］ウンデカン３－オキシドヒドロクロリド（９９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１３１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１０５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１１９μＬ、０．６８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中で合わせ、室温で１８時間攪拌した。溶液を飽

和$NaHCO_3$で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）による粗生成物の精製により、所望の生成物を黄色の固体として得た。この固体を、CH_2Cl_2（４ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物中に溶解し、室温で２時間撹拌した。溶液を１，２－ＤＣＥで希釈し、蒸発させた。粗生成物をＥｔＯＡｃに取り、飽和$NaHCO_3$、及び食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣を最少量のＭｅＯＨ中に溶解し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ほぼ半分の体積まで濃縮し、濾過して所望の生成物を無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．８０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｂｓ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．７２－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．２３（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．３６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ：計算値５２６（ＭＨ＋），測定値５２６（ＭＨ＋）。

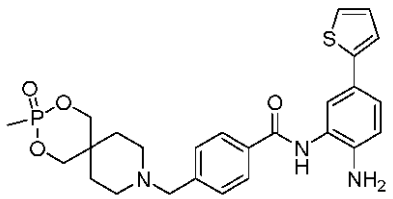
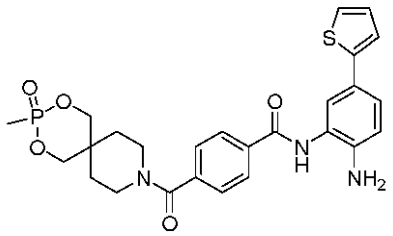
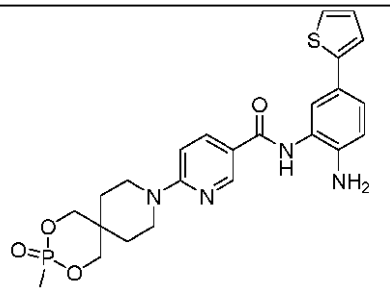
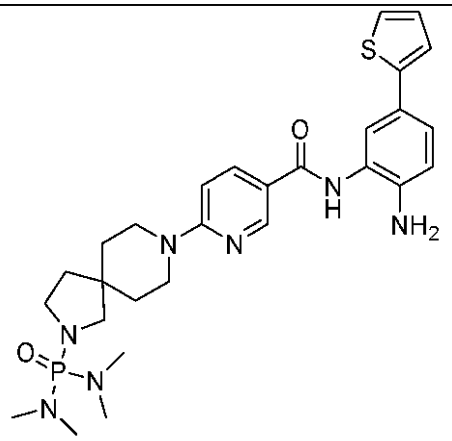
【０５３７】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０５３８】

【表１０】

表11. J; スピロ環状ホスホナート

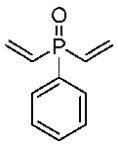
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(3-メチル-3-オキシド-2,4-ジオキサ-9-アザ-3-ホスファスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)メチル]ベンズアミド	計算値512 (MH+), 測定値512	遊離塩基
2		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(3-メチル-3-オキシド-2,4-ジオキサ-9-アザ-3-ホスファスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]ベンズアミド	計算値526 (MH+), 測定値526	遊離塩基
3		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(3-メチル-3-オキシド-2,4-ジオキサ-9-アザ-3-ホスファスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)ニコチンアミド	計算値499 (MH+), 測定値499	遊離塩基
4		N -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-{2-[ビス(ジメチルアミノ)ホスホリル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル}ニコチンアミド	計算値568 (MH+), 測定値568	TFA 塩

【０５３９】

Ｋ．のための方法。β－アミノホスフィンオキシドの調製。

【０５４０】

【化１２８】



【０５４１】

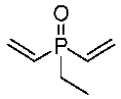
フェニル（ジビニル）ホスフィンオキシド。

フェニルホスホニックジクロリド（２．００ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）を、１：１のＴＨＦ：Ｅｔ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）中にとり、－７８℃に冷却した。ビニルマグネシウムブロミド（２１．５４ｍＬ、２１．５４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を滴下添加した。－７８℃で２時間の攪拌の後、低温の反応を２ＮのＨＣｌに注入し、混合物をＥｔＯＡｃ（２

回）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させて黄色の油とした。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により、フェニル（ジビニル）ホスフィンオキシドを無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ７．７２－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．５，１８．７，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２９－６．１８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ：計算値１７９（ＭＨ＋），測定値１７９（ＭＨ＋）。

【０５４２】

【化１２９】



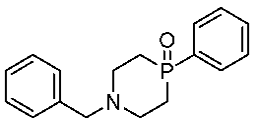
【０５４３】

エチル（ジビニル）ホスフィンオキシド。

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のエチルジクロロホスフィン（１．００ｇ、７．６４ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃に冷却した。ビニルマグネシウムブロミド（１６．０４ｍＬ、１６．０４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を滴下添加した。反応を室温に温め、２時間攪拌した。これを次に、飽和NH_4Clでクエンチし、CH_2Cl_2（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を脱水し（$MgSO_4$）、半分の体積まで穏やかに濃縮した。この溶液を３０％H_2O_2（３０．００ｍＬ、３４３ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で６０時間激しく攪拌した。混合物をCH_2Cl_2（２回）で抽出し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により、エチル（ジビニル）ホスフィンオキシドを無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ６．２９－６．１１（ｍ，６Ｈ），１．７７（ｄｑ，Ｊ＝１２．５，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１３（ｄｔ，Ｊ＝１７．７，７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４４】

【化１３０】



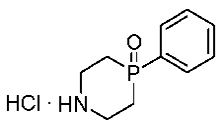
【０５４５】

１－ベンジル－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン４－オキシド。

フェニル（ジビニル）ホスフィンオキシド（１．４７ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）及びベンジルアミン（９０１μＬ、８．２５ｍｍｏｌ）を、水（２０ｍＬ）中で合わせ、９０℃で１時間攪拌した。追加分のベンジルアミン（９０１ｍＬ、８．２５ｍｍｏｌ）を添加し、反応を９０℃でさらに１時間攪拌した。溶液を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）により精製し、所望の生成物を無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ７．７９－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ：計算値２８６（ＭＨ＋），測定値２８６（ＭＨ＋）。

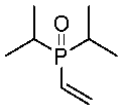
【０５４６】

【化１３１】



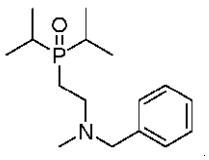
【０５４７】
４－フェニル－１，４－アザホスフィナン４－オキシドヒドロクロリド。
ＭｅＯＨ（７５ｍＬ）中の、１－ベンジル－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン４－オキシド（１．１８ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２９０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、及び濃ＨＣｌ（０．７５ｍＬ）の混合物を、４５ｐｓｉで１８時間水素化した。混合物を、セライトを通して濾過し、蒸発させた。固形残渣をＥｔＯＡｃ中でスラリー化し、濾過して、標題化合物を灰白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，６００ＭＨｚ）δ９．８７（ｂｓ，１Ｈ），９．２８（ｂｓ，１Ｈ），７．８６－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．３４（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ：計算値１９６（ＭＨ＋），測定値１９６（ＭＨ＋）。

【０５４８】
【化１３２】



【０５４９】
ジイソプロピル（ビニル）ホスフィンオキシド。
クロロジイソプロピルホスフィン（６．００ｇ、３９．３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５０ｍＬ）中に溶解し、－７８℃に冷却した。ビニルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中１Ｍ、４３．２ｍＬ、４３．２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。次にドライアイス浴を除去し、反応を室温に温めた。室温で２時間後、反応を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、３０％Ｈ$_2$Ｏ$_2$（７５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間激しく攪拌した。これを次にＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２回）で抽出し、脱水し（ＭｇＳＯ$_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により、ジイソプロピル（ビニル）ホスフィンオキシドを無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，６００ＭＨｚ）δ６．３１（ｔｄ，Ｊ＝１８．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝３４．８，１２．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝２７．３，１８．７，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．０Ｈｚ，６Ｈ），１．０６（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，７．４Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値１６１（ＭＨ＋），測定値１６１（ＭＨ＋）。

【０５５０】
【化１３３】

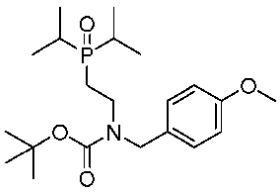


【０５５１】
Ｎ－ベンジル－２－（ジイソプロピルホスホリル）－Ｎ－メチルエタンアミン。
ジイソプロピル（ビニル）ホスフィンオキシド（１．００ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）を、Ｎ－メチルベンジルアミン（１．６１ｍＬ、１２．４８ｍｍｏｌ）と、マイクロウェーブバイアル中で合わせ、２００℃で全４時間加熱した（２時間後に反応の進行をチェック）。粗混合物を直接、フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）により精製した。生成物と少量の不純物との同時溶出は、第二のカラム（０－１０％　ＭｅＯＨ（２ＮのＮＨ$_3$入り）／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）を要し、透明な生成物を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，６００ＭＨｚ）δ７．３０－７．２０（ｍ，５Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），２．７６－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｄｄ，Ｊ

＝１４．６，７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１２（ｄｄ，Ｊ＝１５．１，７．１Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値２８２（ＭＨ＋），測定値２８２（ＭＨ＋）。

【０５５２】

【化１３４】



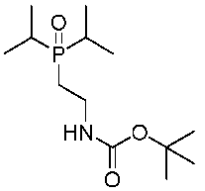
【０５５３】

ｔｅｒｔ－ブチル［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］（４－メトキシベンジル）カルバメート。

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮａＨ（６０％、１５７ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）の懸濁液に対し、０℃において、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－メトキシベンジル）カルバメート（８８９ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で３０分間の攪拌の後、ＴＨＦ（３ｍＬ）中のジイソプロピル（ビニル）ホスフィンオキシド（３００ｍｇ、１．８７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応を徐々に室温に温め、続いて６０℃で３時間加熱した。混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により、標題化合物を淡黄色の油として得た。ＭＳ：計算値３９８（ＭＨ＋），測定値３９８（ＭＨ＋）。

【０５５４】

【化１３５】



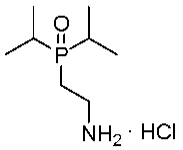
【０５５５】

ｔｅｒｔ－ブチル［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］カルバメート。

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］（４－メトキシベンジル）カルバメート（１．０６ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却した。水（１０ｍＬ）中のＣＡＮ（４．４０ｇ、８．０３ｍｍｏｌ）を、１５分間にわたり添加用漏斗から滴下添加し、反応を次に０℃でさらに１時間攪拌した。次いで溶液を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４回）で抽出した。合わせた有機層を１０％Na_2SO_3（２回）で洗浄した。次いで亜硫酸ナトリウム層を、追加のＥｔＯＡｃ（２回）で逆抽出した。全ての有機抽出物を合わせ、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）により、ｔｅｒｔ－ブチル［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］カルバメートを無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ５．５９（ｂｓ，１Ｈ），３．５０－３．４２（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１４（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，７．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値２７８（ＭＨ＋），測定値２７８（ＭＨ＋）。

【０５５６】

【化１３６】



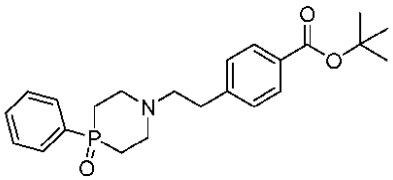
【０５５７】

２－（ジイソプロピルホスホリル）エタンアミンヒドロクロリド。

ｔｅｒｔ－ブチル［２－（ジイソプロピルホスホリル）エチル］カルバメート（５８５ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン中４．０ＭのＨＣｌ（１０．０ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で３０分間攪拌した。溶液を蒸発乾燥し、２－（ジイソプロピルホスホリル）エタンアミンヒドロクロリドを無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，６００ＭＨｚ）δ８．２３（ｂｓ，３Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．０３（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，７．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値１７８（ＭＨ＋），測定値１７８（ＭＨ＋）。

【０５５８】

【化１３７】



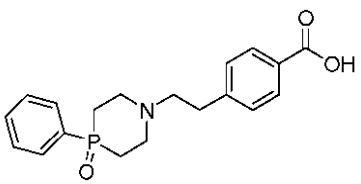
【０５５９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）エチル］ベンゾアート。

４－フェニル－１，４－アザホスフィナン４－オキシドヒドロクロリド（２００ｍｇ、０．８６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモメチル）ベンゾアート（２４６ｍｇ、０．８６３ｍｍｏｌ）、及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３５８ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中で合わせ、還流下に一晩攪拌した。反応を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％ ＭｅＯＨ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$）により、標題化合物を無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，６００ＭＨｚ）δ７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値４００（ＭＨ＋），測定値４００（ＭＨ＋）。

【０５６０】

【化１３８】



【０５６１】

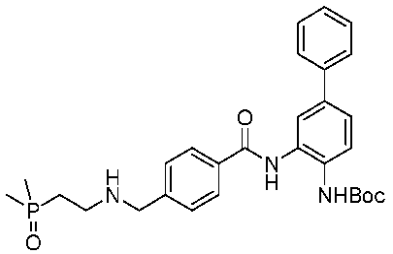
４－［２－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）エチル］安息香酸。

ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（４－オキシド－４－フェニル－１，４－アザホスフィナン－１－イル）エチル］ベンゾアート（２１５ｍｇ、０．５３８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジ

オキサン中４．０ＭのＨＣｌ（８．０ｍＬ、３２．０ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で一晩撹拌した。白色のスラリーを濃縮乾燥し、ＭｅＯＨ中に再懸濁し、再度濃縮して、標題化合物を無色の固体として得た。ＭＳ：計算値３４４（ＭＨ＋），測定値３４４（ＭＨ＋）。

【０５６２】

【化１３９】



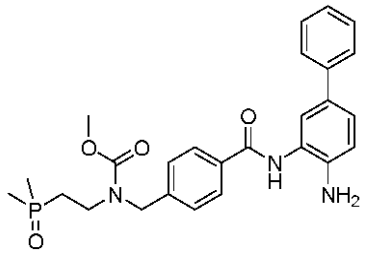
【０５６３】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－｛［４－（｛［２－（ジメチルホスホリル）エチル］アミノ｝メチル）ベンゾイル］アミノ｝ビフェニル－４－イル）カルバメート。

２－（ジメチルホスホリル）エタンアミン塩酸塩（３９３ｍｇ、２．４９３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－｛［４－（ブロモメチル）ベンゾイル］アミノ｝ビフェニル－４－イル）カルバメート（４００ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（５８１μｌ、３．３２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（８ｍＬ）及び水（０．５０ｍＬ）中で合わせ、６０℃で一晩撹拌した。溶液を飽和$NaHCO_3$で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４回）で抽出した。合わせた有機物を脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させ、逆相ＨＰＬＣ（２５－９５％　ＭｅＣＮ／０．０２５％ＴＦＡ入りの水）により精製した。生成物分画を飽和$NaHCO_3$で中和し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させて無色の固体を得た。ＭＳ：計算値５２２（ＭＨ＋），測定値５２２（ＭＨ＋）。

【０５６４】

【化１４０】



【０５６５】

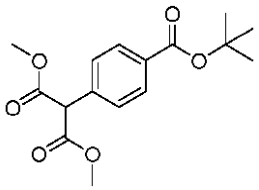
メチル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）［２－（ジメチルホスホリル）エチル］カルバメート。

CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－｛［４－（｛［２－（ジメチルホスホリル）エチル］アミノ｝メチル）ベンゾイル］アミノ｝ビフェニル－４－イル）カルバメート（２９５ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＤＩＥＡ（１９８μｌ、１．１３ｍｍｏｌ）及びメチルクロロホルマート（７０ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間の撹拌の後、反応をCH_2Cl_2で希釈し、飽和$NaHCO_3$で洗浄した。水性層を追加のCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）により、無色の固体を得た。この固体をCH_2Cl_2（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）中に取った。室温で１時間の撹拌の後、溶液を１，２－ＤＣＥで希釈し、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$及び食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させて、標題化合物を淡黄色の固体として得た。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．７０（ｂｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０

（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｂｓ，２Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，３Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４８０（ＭＨ＋），測定値４８０（ＭＨ＋）。

【０５６６】

【化１４１】



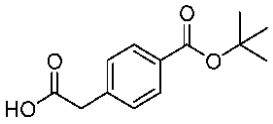
【０５６７】

ジメチル［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］マロナート。

マロン酸ジメチル（４．２４ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１８．５７ｇ、８８．０ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル－４－ブロモベンゾアート（７．５０ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）を、N_2下で、乾いた５００ｍＬフラスコ内に入れた。ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（７４５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びトルエン（１００ｍＬ）を添加し、スラリーをN_2で２０分間脱気した。続いて、反応を８０℃で一晩攪拌した。スラリーを冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－２５％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により、ジメチル［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］マロナートを無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ７．９６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．６８（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値３３１（ＭＮａ＋），測定値３３１（ＭＮａ＋）。

【０５６８】

【化１４２】



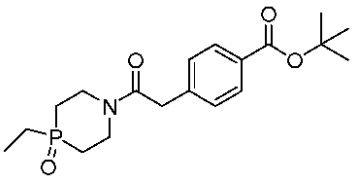
【０５６９】

［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］酢酸。

ジメチル［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］マロナート（４．００ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を、N_2下で、ＴＨＦ（３０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に取った。ＮａＯＨ（２Ｍ、１９．５ｍＬ、３９．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応を室温で４５分間攪拌した。溶液を、１Ｍのクエン酸でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水及び食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。得られた黄色の油を、１：１のＥｔＯＡｃ：水（１００ｍＬ）中に溶解し、８５℃で２時間攪拌した。混合物を１Ｍのクエン酸で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させて、［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］酢酸を黄褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ１２．４２（ｂｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値２５９（ＭＮａ＋），測定値２５９（ＭＮａ＋）。

【０５７０】

【化１４３】



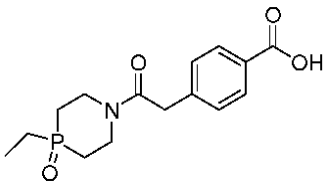
【０５７１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）－２－オキソエチル］ベンゾアート。

４－エチル－１，４－アザホスフィナン４－オキシドヒドロクロリド（２３３ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］酢酸（２００ｍｇ、０．８４７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３２５ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（２５９ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（２９６μｌ、１．６９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中で合わせ、室温で一晩攪拌した。溶液を飽和$NaHCO_3$で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）により、標題化合物を無色の油として得た。ＭＳ：計算値３６６（ＭＨ＋），測定値３６６（ＭＨ＋）。

【０５７２】

【化１４４】



【０５７３】

４－［２－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）－２－オキソエチル］安息香酸。

ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（４－エチル－４－オキシド－１，４－アザホスフィナン－１－イル）－２－オキソエチル］ベンゾアート（２７０ｍｇ、０．７３９ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（８ｍＬ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）中に溶解し、室温で２時間攪拌した。溶液を濃縮乾燥し、ＭｅＯＨ中に再溶解し、再度濃縮して、生成物を無色のゴムとして得て、これを精製なしに保持した。ＭＳ：計算値３１０（ＭＨ＋），測定値３１０（ＭＨ＋）。

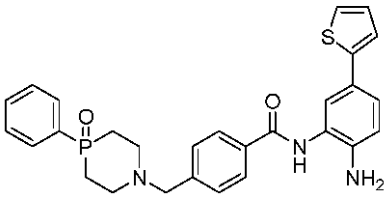
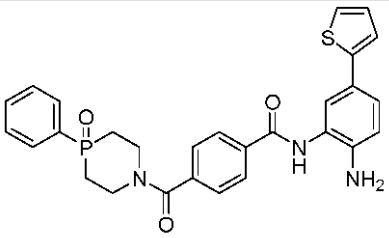
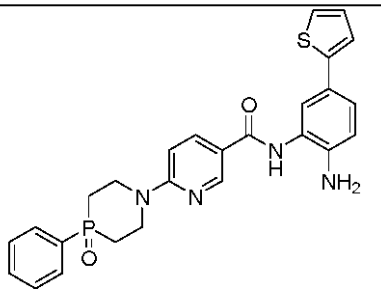
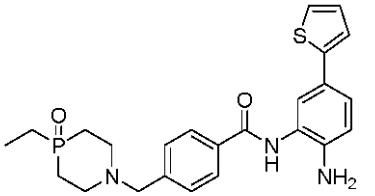
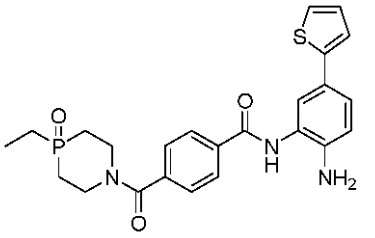
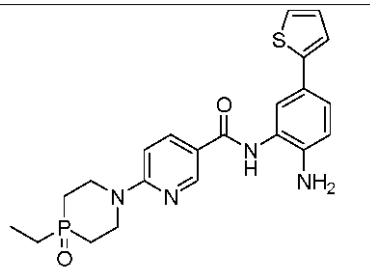
【０５７４】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０５７５】

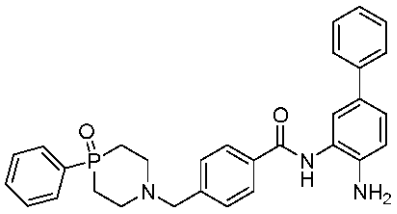
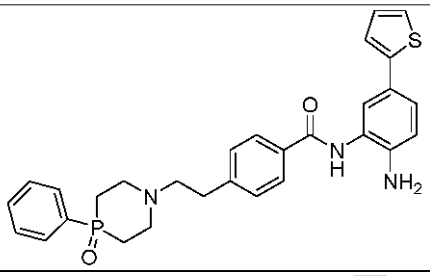
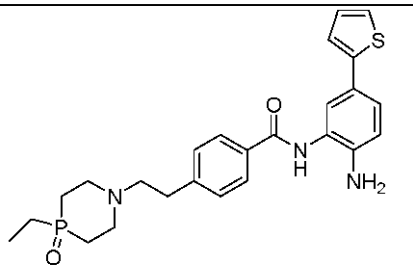
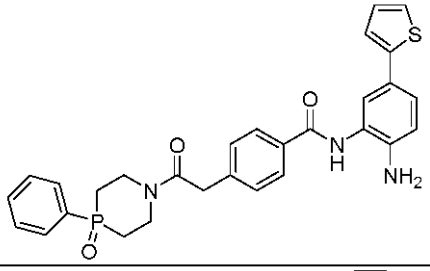
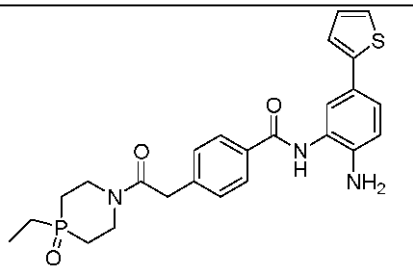
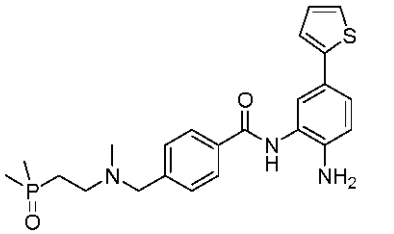
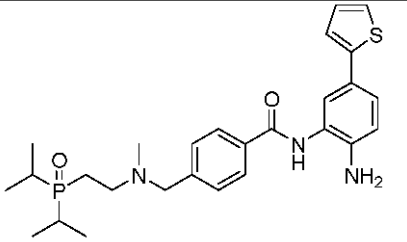
【表１１－１】

表12. K; β－アミノホスフィンオキシド

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(4-オキシド-4-フェニル-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メチル]ベンズアミド	計算値502 (MH+), 測定値502	遊離塩基
2		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(4-オキシド-4-フェニル-1,4-アザホスフィナン-1-イル)カルボニル]ベンズアミド	計算値516 (MH+), 測定値516	遊離塩基
3		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(4-オキシド-4-フェニル-1,4-アザホスフィナン-1-イル)ニコチンアミド	計算値489 (MH+), 測定値489	遊離塩基
4		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(4-エチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メチル]ベンズアミド	計算値454 (MH+), 測定値454	遊離塩基
5		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(4-エチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)カルボニル]ベンズアミド	計算値468 (MH+), 測定値468	遊離塩基
6		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(4-エチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)ニコチンアミド	計算値441 (MH+), 測定値441	遊離塩基

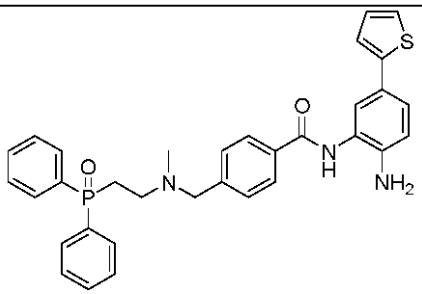
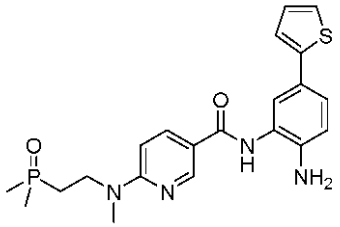
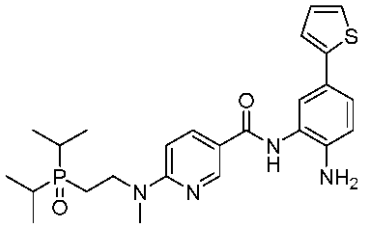
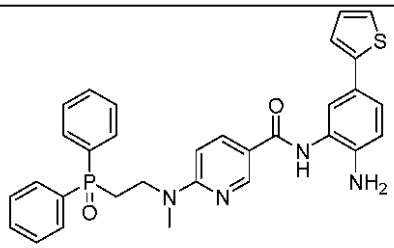
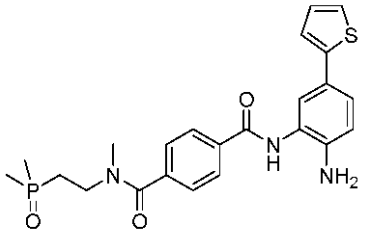
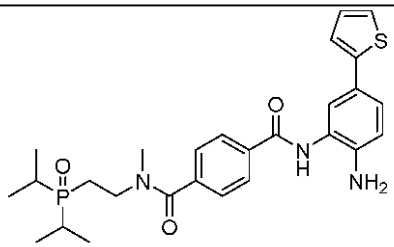
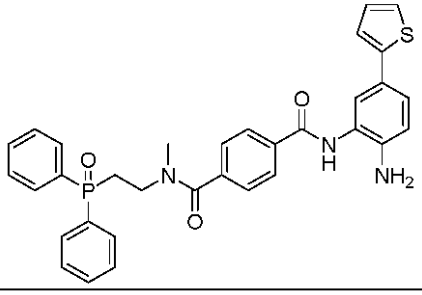
【０５７６】

【表１１－２】

7		N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-[(4-オキシド-4-フェニル-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メチル]ベンズアミド	計算値 496 (MH+), 測定値 496	遊離塩基
8		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[2-(4-オキシド-4-フェニル-1,4-アザホスフィナン-1-イル)エチル]ベンズアミド	計算値 516 (MH+), 測定値 516	遊離塩基
9		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[2-(4-エチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)エチル]ベンズアミド	計算値 468 (MH+), 測定値 468	遊離塩基
10		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[2-(4-オキシド-4-フェニル-1,4-アザホスフィナン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンズアミド	計算値 530 (MH+), 測定値 530	遊離塩基
11		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[2-(4-エチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンズアミド	計算値 482 (MH+), 測定値 482	遊離塩基
12		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-{[[2-(ジメチルホスホリル)エチル](メチル)アミノ]メチル}ベンズアミド	計算値 442 (MH+), 測定値 442	遊離塩基
13		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-{[[2-(ジイソプロピルホスホリル)エチル](メチル)アミノ]メチル}ベンズアミド	計算値 498 (MH+), 測定値 498	遊離塩基

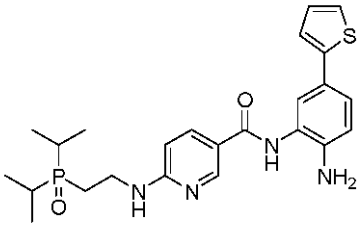
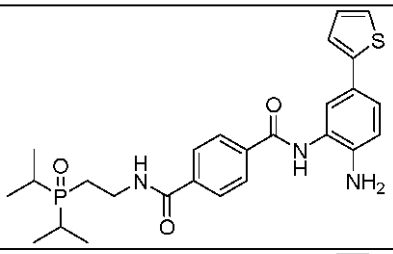
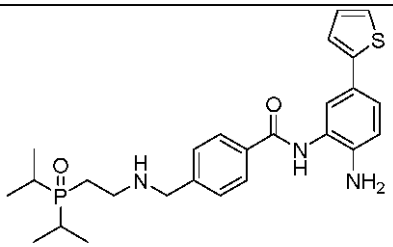
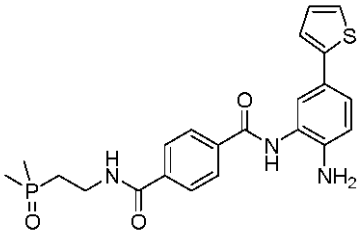
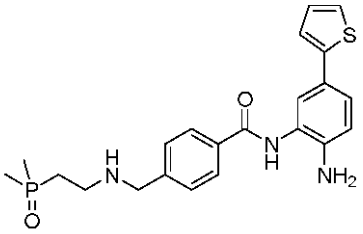
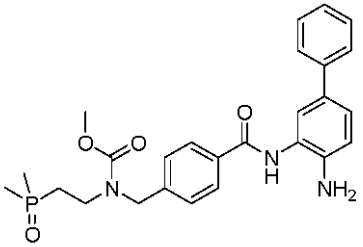
【０５７７】

【表１１－３】

14		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-{[[2-(ジフェニルホスホリル) エチル](メチル)アミノ] エチル}ベンズアミド	計算値 566 (MH+), 測定値 566	遊離塩基
15		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-[[2-(ジメチルホスホリル) エチル](メチル)アミノ] ニコチンアミド	計算値 429 (MH+), 測定値 429	遊離塩基
16		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-[[2-(ジイソプロピルホスホリル)エチル](メチル)アミノ] ニコチンアミド	計算値 485 (MH+), 測定値 485	遊離塩基
17		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-[[2-(ジフェニルホスホリル)エチル](メチル)アミノ]ニコチンアミド	計算値 553 (MH+), 測定値 553	遊離塩基
18		N'-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-N-[2-(ジメチルホスホリル)エチル]-N-メチルテレフタルアミド	計算値 456 (MH+), 測定値 456	遊離塩基
19		N'-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-N-[2-(ジイソプロピルホスホリル)エチル]-N-メチルテレフタルアミド	計算値 512 (MH+), 測定値 512	遊離塩基
20		N'-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-N-[2-(ジフェニルホスホリル)エチル]-N-メチルテレフタルアミド	計算値 580 (MH+), 測定値 580	遊離塩基

【０５７８】

【表１１－４】

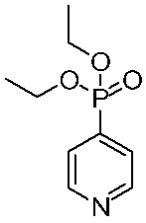
21		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-{[2-(ジイソプロピルホスホリル)エチル]アミノ}ニコチンアミド	計算値 471 (MH+), 測定値 471	遊離塩基
22		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-N'-[2-(ジイソプロピルホスホリル)エチル]テレフタルアミド	計算値 498 (MH+), 測定値 498	遊離塩基
23		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-({[2-(ジイソプロピルホスホリル)エチル]アミノ}メチル)ベンズアミド	計算値 484 (MH+), 測定値 484	遊離塩基
24		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-N'-[2-(ジメチルホスホリル)エチル]テレフタルアミド	計算値 442 (MH+), 測定値 442	遊離塩基
25		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-({[2-(ジメチルホスホリル)エチル]アミノ}メチル)ベンズアミド	計算値 428 (MH+), 測定値 428	遊離塩基
26		メチル (4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}ベンジル)[2-(ジメチルホスホリル)エチル]カルバメート」	計算値 480 (MH+), 測定値 480	遊離塩基

【０５７９】

Ｌ．のための方法。ホスホピペリジンの調製。

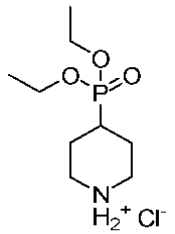
【０５８０】

【化１４５】



【０５８１】
ジエチルピリジン－４－イルホスホナート。
４－ブロモピリジン塩酸塩（８ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）、ジエチルホスファイト（８．２３ｍＬ、６３．８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｏ）（１．１８９ｇ、１．０２９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１７．２０ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）を、還流トルエン（１６０ｍＬ）中で一晩攪拌した。室温にし、水を添加し、有機層を分離した。水性相をＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。ＭＰＬＣ（ＥｔＯＡｃ）による残渣の精製により、ジエチルピリジン－４－イルホスホナートを淡黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ８．７５（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値２１６（ＭＨ＋），測定値２１６（ＭＨ＋）。

【０５８２】
【化１４６】



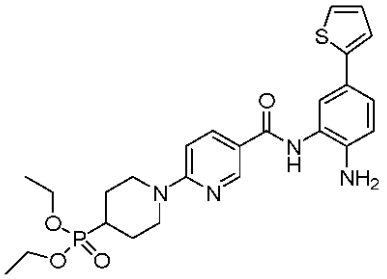
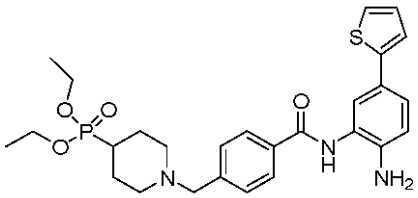
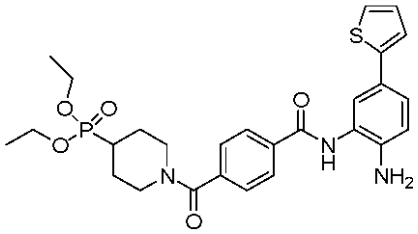
【０５８３】
ジエチルピペリジン－４－イルホスホナートヒドロクロリド。
ジエチルピリジン－４－イルホスホナート（３．８ｇ、１７．６６ｍｍｏｌ）、及び炭素上の水酸化パラジルム（１．２４０ｇ、１．７６６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）／ＨＣｌ（１０ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）中に取った。懸濁液を、H_2@４０－５０ｐｓｉ下に、７日間攪拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮して、ジエチルピペリジン－４－イルホスホナートヒドロクロリドを緑色のゴムとして得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９６（ｍ，４Ｈ），３．２０（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｍ，２Ｈ），２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値２２２（ＭＨ＋），測定値２２２（ＭＨ＋）。

【０５８４】
追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０５８５】

【表１２】

表13. L;ホスホピペリジン

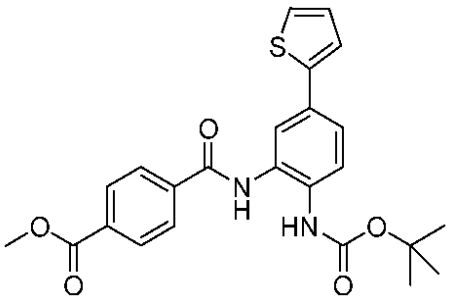
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		ジエチル{1-[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}ホスホナート	計算値515 (MH+), 測定値515	遊離塩基
2		ジエチル(1-{[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル] アミノ}カルボニル)フェニル]メチル}ピペリジン-4-イル)ホスホナート	計算値528 (MH+), 測定値528	遊離塩基
3		ジエチル(1-{[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ホスホナート	計算値542 (MH+), 測定値542	遊離塩基

【０５８６】

Ｍ．のための方法。アルキルオキシホスホナート／ホスフィナート／ホスファートの調製。

【０５８７】

【化１４７】



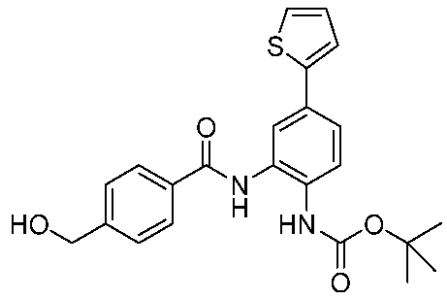
【０５８８】

Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－５－チオフェン－２－イル－フェニル）－テレフタルアミド酸メチルエステル。

メチル４－（クロロカルボニル）ベンゾアート（０．７５ｇ、３．７９ｍｍｏｌ）及び無水ＤＣＭ（０．２５Ｍ）を、ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－４－チオフェン－２－チエンフェニルカルバメート（１．０ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を室温で１４時間攪拌した。反応混合物を、ＮａＯＨ（１Ｍ）水溶液でクエンチし、酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で脱水し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、さらなる精製なしに保持した。

【０５８９】

【化１４８】



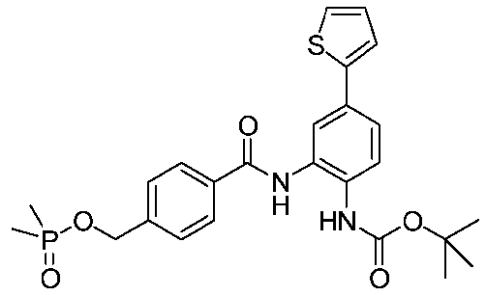
【０５９０】

［２－（４－ヒドロキシメチル－ベンゾイルアミノ）－４－チオフェン－２－イル－フェニル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル。

メチル４－［（｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－チエン－２－イルフェニル｝アミノ）カルボニル］ベンゾアート（７４３ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）及び無水ＴＨＦ（０．１０Ｍ）の溶液を０℃に冷却し、ＬｉＢＨ４（５．９４ｍＬ、１１．０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）の溶液を滴下添加した。得られた溶液を、１４時間にわたり徐々に室温に温めた。反応を次に０℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物を水で希釈し、酢酸エチル２回で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を、ＭＰＬＣ（SiO_2、ヘキサン中、１０－８０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、白色のガラス状物質を得た：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ｍＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．８７（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４２（ｍ，５Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。

【０５９１】

【化１４９】



【０５９２】

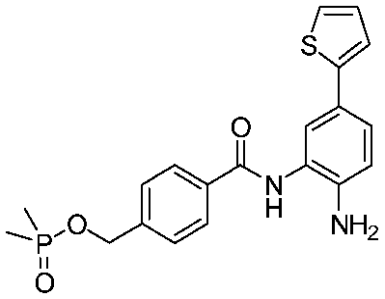
［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルジメチルホスフィナート。

１，１－ジメチルエチル［２－（｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（６５０ｍｇ、１．５３１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（１０１６ｍｇ、２．２９７ｍｍｏｌ）、ジメチルホスフィン酸（２１６ｍｇ、２．２９７ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．４０１ｍＬ、２．２９７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（８ｍＬ）中で、室温で一晩撹拌した。追加のＢＯＰ（２３７０ｍｇ、５．３６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．９３６ｍＬ、５．３６ｍｍｏｌ）、ジメチルホスフィン酸（５０４ｍｇ、５．３６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（２０ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を２４時間継続した。追加のＢＯＰ（１０１６ｍｇ、２．２９７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４０１ｍＬ、２．２９７ｍｍｏｌ）、及びジメチルホスフィン酸（２１６ｍｇ、２．２９７ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を６時間継続した。飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）

中に抽出した。合わせた有機抽出物を、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。ＭＰＬＣ（０－２０％　ＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃ）による残渣の精製により、［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルジメチルホスフィナートを黄色のゴムとして得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ｍＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．９０（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝３．６及び１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．８及び３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，６Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値４０１（ＭＨ＋－Ｂｏｃ），測定値４０１（ＭＨ＋－Ｂｏｃ）。

【０５９３】

【化１５０】



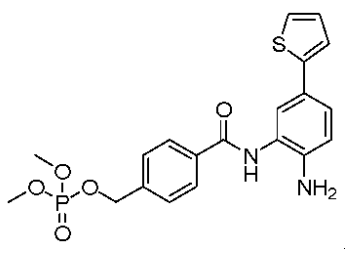
【０５９４】

［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルジメチルホスフィナート。

［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルジメチルホスフィナート（１．１ｇ、２．１９８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）／ＴＦＡ（８ｍＬ）中に取った。室温で２時間後、溶媒を真空中で除去した。飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中で粉砕して、［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチルジメチルホスフィナートをベージュ色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ｍＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．７２（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．８及び１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．４及び２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝３．６及び１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝４．８及び３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４０１（ＭＨ），測定値４０１（ＭＨ＋）。

【０５９５】

【化１５１】



【０５９６】

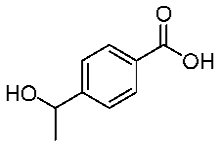
４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル

ジメチルホスファート。

［２－（４－ヒドロキシメチル－ベンゾイルアミノ）－４－チオフェン－２－イル－フェニル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ中で０．２５Ｍとし、この撹拌中の溶液に対し、ＤＩＰＥＡ（５５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、続いてジメチルホスホクロリダート（４１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を０．５ｍＬのＴＦＡで希釈し、１時間撹拌した。混合物を次にＥｔＯＡｃで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で慎重にクエンチした。有機層を再度、飽和炭酸水素ナトリウム水溶で洗浄し、次いで脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮した。残渣をＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中、０－８％ＭｅＯＨ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、濃縮して標題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．７５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ１Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１５（ｂｒ－ｓ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４３３（ＭＨ＋），測定値４３３（ＭＨ＋）。

【０５９７】

【化１５２】



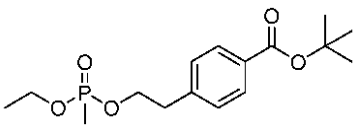
【０５９８】

４－（１－ヒドロキシエチル）安息香酸。

ＴＨＦ（２０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物中の、メチル４－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾアート（２．００ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に対し、１ＭのＫＯＨ（１３．３２ｍＬ、１３．３２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩の撹拌の後、溶液を２ＮのＨＣｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（４回）で抽出した。合わせた有機層を脱水し（$MgSO_4$）、４－（１－ヒドロキシエチル）安息香酸を無色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ７．８６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．７５（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ：計算値１６７（ＭＨ＋），測定値１６７（ＭＨ＋）。

【０５９９】

【化１５３】



【０６００】

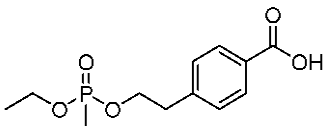
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛［エトキシ（メチル）ホスホリル］オキシ｝エチル）ベンゾアート。

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ベンゾアート（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（０．１６ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＤＭＡＰ（１０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＢＯＰ（４００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩の撹拌の後、溶液を飽和$NaHCO_3$溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。得られた残渣をＭＰＬＣ（０－２０％ ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ

）δ７．９２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１９－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．９５－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ）１．５８（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１８．９Ｈｚ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）．ＭＳ：計算値２７２（ＭＨ＋－Ｂｏｃ），測定値２７２（ＭＨ＋－Ｂｏｃ）。

【０６０１】

【化１５４】



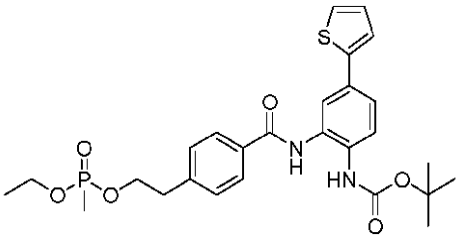
【０６０２】

４－（２－｛［エトキシ（メチル）ホスホリル］オキシ｝エチル）安息香酸。

ＤＣＭ（０．６６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛［エトキシ（メチル）ホスホリル］オキシ｝エチル）ベンゾアート（１０８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＴＦＡ（０．６０ｍＬ、７．８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間攪拌した後、溶液を真空中で濃縮して、標題化合物を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，６００ＭＨｚ）δ７．８５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．８８（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．１３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ計算値２７２（ＭＨ＋），測定値２７２（ＭＨ＋）。

【０６０３】

【化１５５】



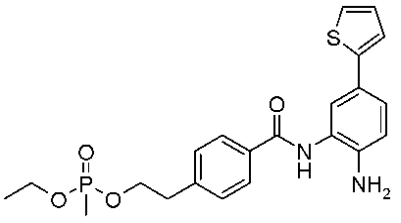
【０６０４】

２－［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルエチルメチルホスホナート。

１，１－ジメチルエチル［２－（｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（１４０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４４０ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、４－（２－｛［エトキシ（メチル）ホスホリル］オキシ｝エチル）安息香酸（９０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．１７ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１．１ｍＬ）中で、６０℃で７２時間攪拌した。混合物を次に飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を次に食塩水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で脱水し、真空中で濃縮した。粗反応混合物をＭＰＬＣ（０－１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製し、標題化合物を黄色の泡沫として得た。ＭＳ計算値４４５（ＭＨ＋－Ｂｏｃ），測定値４４５（ＭＨ＋－Ｂｏｃ）。

【０６０５】

【化１５６】



【０６０６】

２－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルエチルメチルホスホナート。

ＤＣＭ（０．６６ｍＬ）中の２－［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］エチルエチルメチルホスホナート（１８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＴＦＡ（０．３ｍＬ、３．９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間の攪拌の後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（５－６５％　ＭｅＣＮ／H_2O）により精製した。精製後、所望の生成物を含有する分画を合わせ、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄した。有機層を次に真空中で濃縮して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．６８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝１．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝２．１，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝３．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．１１－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．９４（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１７Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ計算値４４５（ＭＨ＋）測定値４４５（ＭＨ＋）。

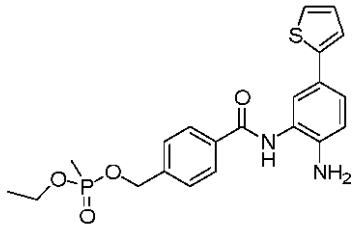
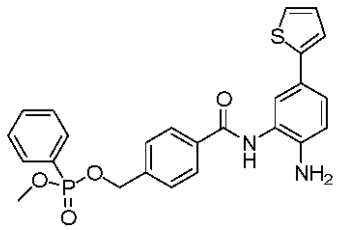
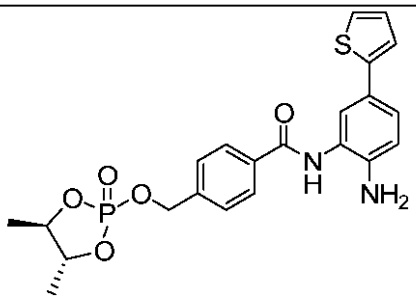
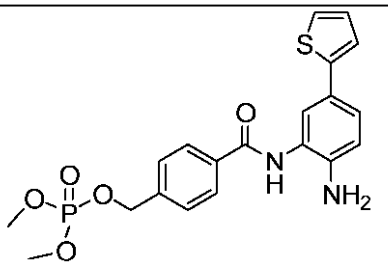
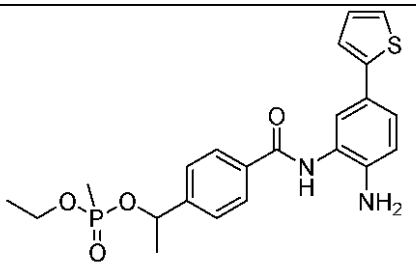
【０６０７】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０６０８】

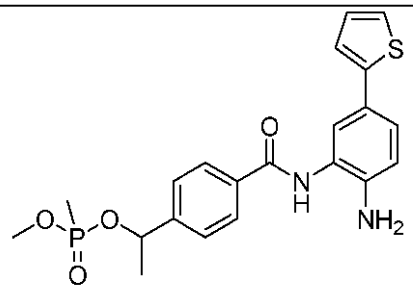
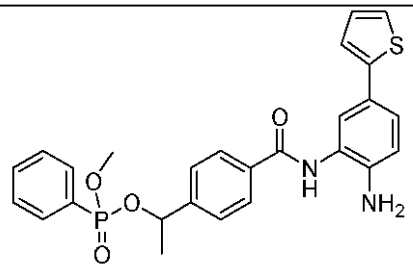
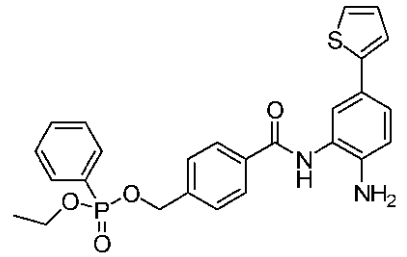
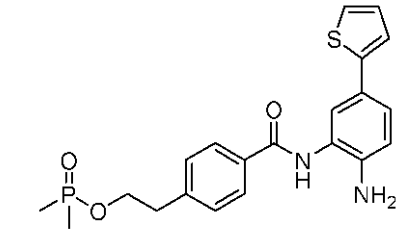
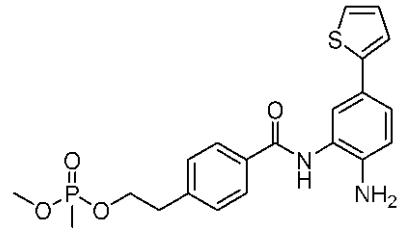
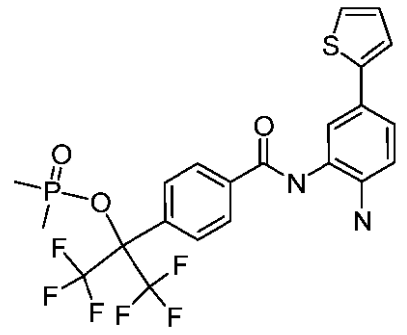
【表１３－１】

表14．M;アルキルオキシホスホナート／ホスフィナート／ホスファート

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルエチルメチルホスホナート	計算値431 (MH+), 測定値431 (MH+)	遊離塩基
2		[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルメチルフェニルホスホナート	計算値479 (MH+), 測定値479 (MH+)	遊離塩基
3		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-({[(4R, 5R)-4,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イル]オキシ}メチル)ベンズアミド	計算値459 (MH+), 測定値459 (MH+)	遊離塩基
4		4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジルジメチルホスファート	計算値433 (MH+), 測定値433 (MH+)	遊離塩基
5		1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルエチルメチルホスホナート	計算値445 (MH+), 測定値445 (MH+)	遊離塩基

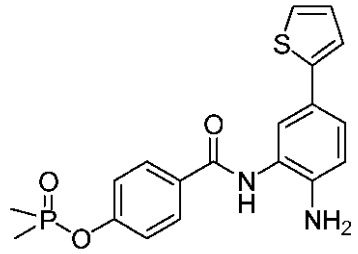
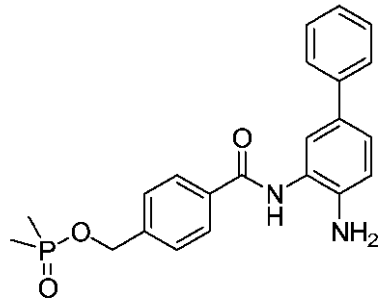
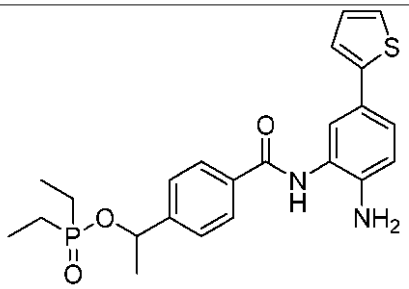
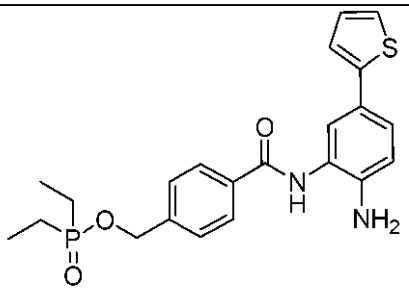
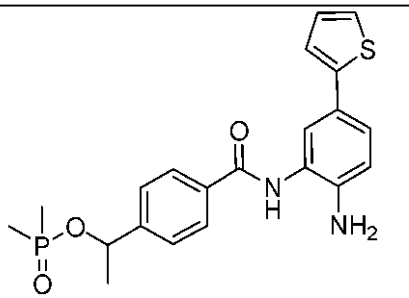
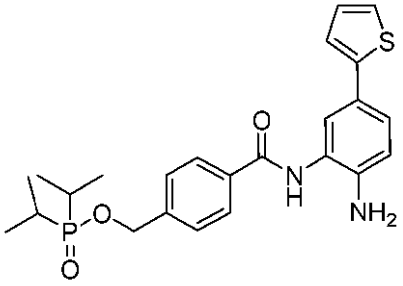
【０６０９】

【表１３－２】

6		1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルメチルメチルホスホナート	計算値431(MH+),測定値431(MH+)	遊離塩基
7		1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルメチルフェニルホスホナート	計算値493(MH+),測定値493(MH+)	遊離塩基
8		4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジルエチルフェニルホスホナート	計算値493(MH+),測定値493(MH+)	遊離塩基
9		2-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルジメチルホスフィナート	計算値415(MH+),測定値415(MH+)	遊離塩基
10		2-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルメチルメチルホスホナート	計算値431(MH+),測定値431(MH+)	遊離塩基
11		1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルジメチルホスフィナート	計算値537(MH+),測定値537(MH+)	遊離塩基

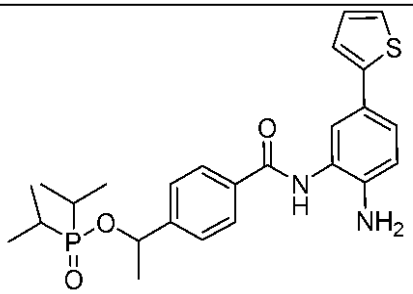
【０６１０】

【表１３－３】

12		4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニルジメチルホスフィナート	計算値387 (MH+), 測定値387 (MH+)	遊離塩基
13		(4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)メチルジメチルホスフィナート	計算値395 (MH+), 測定値395 (MH+)	遊離塩基
14		1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルジエチルホスフィナート	計算値443 (MH+), 測定値443 (MH+)	遊離塩基
15		4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジルジエチルホスフィナート	計算値429 (MH+), 測定値429 (MH+)	遊離塩基
16		1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルジメチルホスフィナート	計算値415 (MH+), 測定値415 (MH+)	遊離塩基
17		4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジルジイソプロピルホスフィナート	計算値457 (MH+), 測定値457 (MH+)	遊離塩基

【０６１１】

【表１３－４】

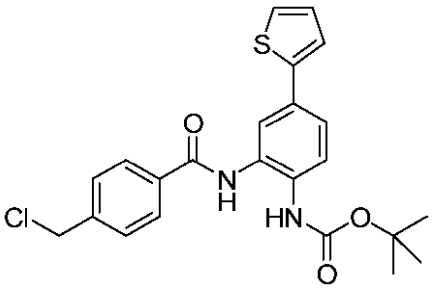
18		1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]エチルジイソプロピルホスフィナート	計算値471(MH+),測定値471(MH+)	遊離塩基

【０６１２】

Ｎ．のための方法。ベンジルアミノホスホンアミド／ホスフィンアミド／ホスホラミドの調製。

【０６１３】

【化１５７】



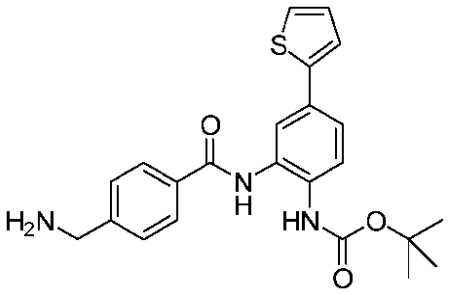
【０６１４】

ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［４－（クロロメチル）ベンゾイル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート。

４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（２ｇ、１０．５８ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の、ｔｅｒｔ－ブチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（３．３８ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２．０３３ｍＬ、１１．６４ｍｍｏｌ）を、室温で滴下添加した。１時間の攪拌の後、飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで粉砕し、ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［４－（クロロメチル）ベンゾイル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメートをベージュ色の粉末として得た。

【０６１５】

【化１５８】



【０６１６】

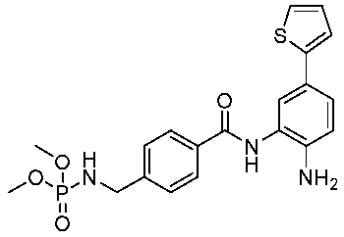
ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［４－（アミノメチル）ベンゾイル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート。

ｔｅｒｔ－ブチル［２－（｛４－［（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）メチル］ベンゾイル｝アミノ）－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（４．４ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）及びヒドラジン（０．４９５ｍＬ、１５．９０ｍｍｏｌ）を、還流ＥｔＯＨ（３５ｍＬ）中で５時間攪拌した。室温にし、白色

沈澱を濾過により除去し、ＥｔＯＨで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、ＭＰＬＣ（１－１２．５％　［ＭｅＯＨ＋１％ＮＨ$_4$ＯＨ］－ＤＣＭ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［４－（アミノメチル）ベンゾイル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメートを白色の固体として得た。

【０６１７】

【化１５９】



【０６１８】

ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミドホスファート。

ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［４－（アミノメチル）ベンゾイル］アミノ｝－４（２－チエニル）フェニル］カルバメート（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ中で０．２５Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、ＤＩＰＥＡ（５５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、次いでジメチルホスホクロリダート（４１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。混合物を０．５ｍＬのＴＦＡで希釈し、１時間攪拌した。混合物を次に、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で慎重にクエンチした。有機層を再度、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで脱水し（ＭｇＳＯ$_4$）、真空中で濃縮した。残渣をＭＰＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中、０－８％ＭｅＯＨ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、濃縮して標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$－ｄ$_1$，６００ＭＨｚ）δ８．１（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｄＪ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｂｒ－ｓ，２Ｈ），３．０８－３．０２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ：計算値４３２（ＭＨ＋），測定値４３２（ＭＨ＋）。

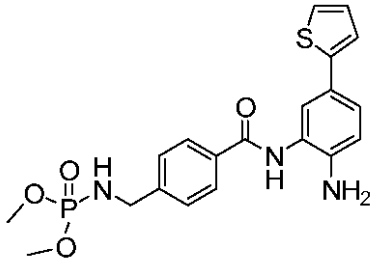
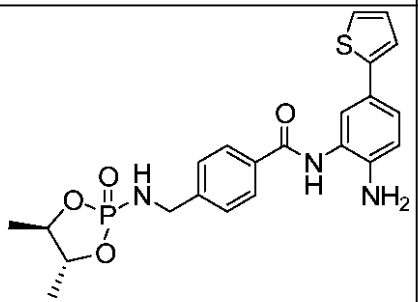
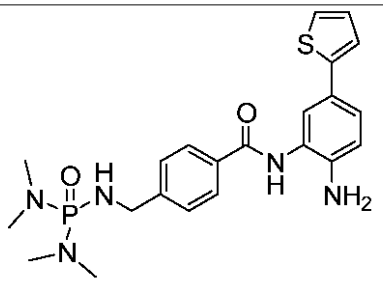
【０６１９】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０６２０】

【表１４】

表15. N;ベンジルアミノホスホンアミド／ホスフィンアミド／ホスホルアミド

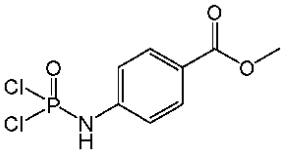
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		ジメチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]アミドホスファート	計算値 432 (MH+), 測定値 432 (MH+)	遊離塩基
2		N -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-({[(4R, 5R)-4,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イル]アミノ}メチル)ベンズアミド	計算値 458 (MH+), 測定値 458 (MH+)	遊離塩基
3		N -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-({[ビス(ジメチルアミノ)ホスホリル]アミノ}メチル)ベンズアミド	計算値 458 (MH+), 測定値 458 (MH+)	遊離塩基

【０６２１】

Ｏ．のための方法。アルキルアミノホスホンアミド／ホスフィンアミド／ホスホラミドの調製。

【０６２２】

【化１６０】



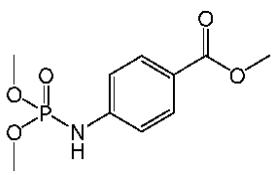
【０６２３】

メチル４－［（ジクロロホスホリル）アミノ］ベンゾアート。

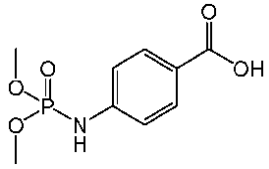
オキシ塩化リン（３．００ｇ、１９．８５ｍｍｏｌ）中のメチル４－アミノベンゾアート（３．０４ｇ、１９．８５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１２０℃に加熱し、２時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。固体を濾過し、ペンタンですすいだ。固体を真空中で乾燥し、所望の生成物を得た。

【０６２４】

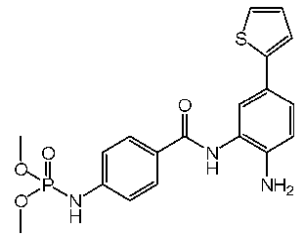
【化１６１】



【０６２５】
メチル４－［（ジメトキシホスホリル）アミノ］ベンゾアート。
メチル４－［（ジクロロホスホリル）アミノ］ベンゾアート（２．５０ｇ、９．３３ｍｍｏｌ）を、無水メタノール中で０．３３Ｍとし、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、所望の生成物を得た。ＭＳ：計算値２６０（ＭＨ＋），測定値２６０（ＭＨ＋）
【０６２６】
【化１６２】

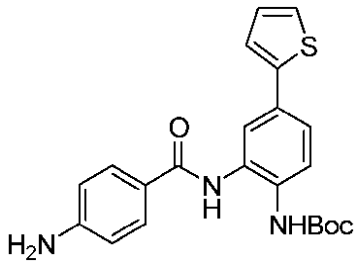


【０６２７】
４－［（ジメトキシホスホリル）アミノ］安息香酸。
メチル４－［（ジメトキシホスホリル）アミノ］ベンゾアート（１．５０ｇ、５．７９ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中で０．２５Ｍとし、この攪拌中の溶液に対し、３ＭのＬｉＯＨ水溶液を添加した。得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を次に、１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ＝７に中和し、真空中で濃縮して所望の生成物を得た。ＭＳ：計算値２４３（ＭＨ＋），測定値２４３（ＭＨ＋）
【０６２８】
【化１６３】



【０６２９】
ジメチル［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］アミノホスファート。
４－［（ジメトキシホスホリル）アミノ］安息香酸（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－チオフェン－２－イル－フェニル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（７５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１５８ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を合わせ、ＤＭＦ（１．６ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を再度、水（２回）で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮した。残渣をＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中、０－８％ＭｅＯＨ）により精製した。純粋な分画を同定し、合わせ、次いで真空中で濃縮した。残渣を、２：１のＤＣＭ：ＴＦＡで希釈し、室温で１時間攪拌した。混合物を次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮して標題化合物を得た：ＭＳ：計算値４１８（ＭＨ＋），測定値４１８（ＭＨ＋）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ，６００ＭＨｚ）δ９．５２（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０３－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４１８（ＭＨ＋），測定値４１８（ＭＨ＋）。

【０６３０】
【化１６４】



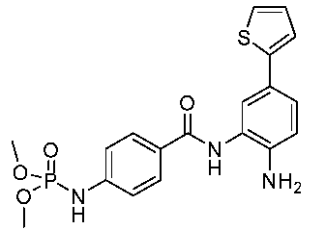
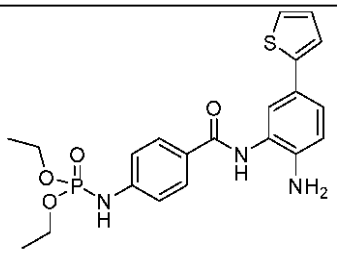
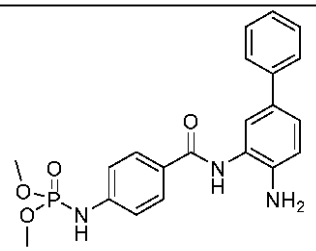
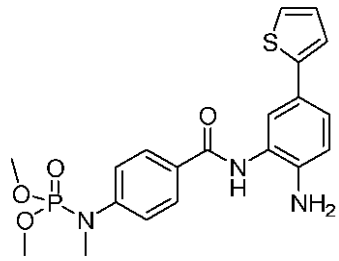
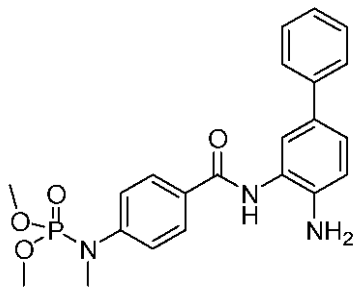
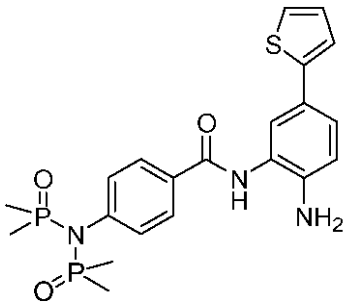
【０６３１】
ｔｅｒｔ－ブチル［２－［（４－アミノベンゾイル）アミノ］－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート。
ピリジン（５．０ｍＬ）中の４－ニトロベンゾイルクロリド（３２０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ｔｅｒｔ－ブチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（５００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌した。粗反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、２ＭのＨＣｌ（１０ｍＬ）、２ＭのＮａＯＨ（１０ｍＬ）、及び飽和$NaHCO_3$水溶液（１ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、所望のｔｅｒｔ－ブチル［２－（４－ニトロベンゾイル）アミノ］－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメートを得て、これをＭＳにより確認した：ＭＳ：計算値４６２．１（ＭＨＮａ＋），測定値４６２．１（ＭＨＮａ＋）。

【０６３２】
１：１のＥｔＯＡｃ／ＴＨＦ中のｔｅｒｔ－ブチル［２－［（４－ニトロベンゾイル）アミノ］－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（５９８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に対し、１０ｍｏｌ％のＰｄ／Ｃ（１３６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を排気し、水素（２回）を再び充満させた。黒色の反応混合物を、パーシェーカー内で、５０ｐｓｉの水素下に一晩攪拌した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し（ＥｔＯＡｃで、次にCH_2Cl_2で洗浄）、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル［２－［（４－アミノベンゾイル）アミノ］－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメートを得て、これをＭＳにより確認した：ＭＳ：計算値４１０．１（ＭＨ＋），測定値４１０．１（ＭＨ＋）。

【０６３３】

【表１５】

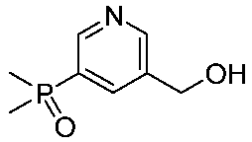
表16. O;アニリノホスホナート

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		ジメチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]アミドホスフ ァート	計算値418 (MH+), 測定値418	遊離塩基
2		ジエチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]アミドホスフ ァート	計算値446 (MH+), 測定値446	遊離塩基
3		ジメチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]アミドホスフ ァート	計算値412 (MH+), 測定値412	遊離塩基
4		ジメチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチルアミド ホスフ ァート	計算値432 (MH+), 測定値432	遊離塩基
5		ジメチル (4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)メチルアミドホスフ ァート	計算値426 (MH+), 測定値426	遊離塩基
6.		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[ビス(ジメチルホスホリル)アミノ]ベンズアミド	計算値462 (MH+), 測定値462	遊離塩基

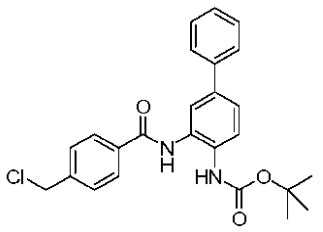
【０６３４】

Ｐ．のための方法。アルキルアミノリン含有カルバメート／尿素の調製。

【０６３５】
【化１６５】



【０６３６】
［５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イル］メタノール。
ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（１．１７４ｍｌ、５．１１ｍｍｏｌ）を、２，６－ルチジン（０．７４３ｍｇ、６．３８ｍｍｏｌ）、及び、０℃に冷却されたＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍｌ）中で攪拌された（５－ブロモピリジン－３－イル）メタノール（８００ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）に対し添加し、混合物を０℃で１時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物へ添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機分画を脱水し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－５－（｛［ｔｅｒｔブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）ピリジンを得た：ＭＳ：計算値３２５（ＭＮａ＋），測定値３２５（ＭＮａ＋）。
【０６３７】
３－ブロモ－５－（｛［ｔｅｒｔブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）ピリジン（６００ｍｇ、１．９８５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２ｍｌ）中に溶解し、次いで－１００℃（ＬＮ$_2$／Ｅｔ$_2$Ｏ）に冷却した。次にＢｕＬｉ（０．８３４ｍｌ、２．０８４ｍｍｏｌ）を徐々に添加した。反応混合物を次に、－１００℃で１５分間攪拌した。次いで、ジメチルホスフィニッククロリド（２４６ｍｇ、２．１８３ｍｍｏｌ）を反応へ添加し、１時間の行程にわたりその温度を徐々に上げる間、混合物を攪拌した。その時間の後、浴温度は－４０℃であった。この時点で浴を除去し、透明な淡黄色の反応混合物を、それが室温に温められる間、攪拌し続けた。混合物を次に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液及びＥｔ$_2$Ｏを含有する分液漏斗内へ注入した。混合物をＥｔ$_2$Ｏ（３回）で抽出した。合わせた有機層を次に食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。ＨＰＬＣによる粗反応混合物の精製によって、３－（｛［ｔｅｒｔブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジンを得た：ＭＳ：計算値３００（ＭＨ＋），測定値３００（ＭＨ＋）。
【０６３８】
塩化アセチル（０．０４４ｍｌ、０．６５ｍｍｏｌ）を、０℃においてＭｅＯＨ（１ｍｌ）中で攪拌された３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジン（１７０ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ）に対し添加し、混合物を０℃で１時間攪拌した。反応を濃縮し、高真空ポンプに静置して乾燥させた。［５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イル］メタノールを、次の反応に粗組成物で使用した。ＭＳ：計算値１８６（ＭＨ＋），測定値１８６（ＭＨ＋）。
【０６３９】
【化１６６】

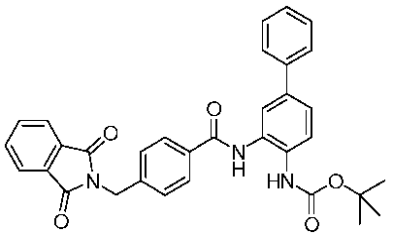


【０６４０】
１，１－ジメチルエチル［３－（｛［４－（クロロメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ビフェニル－４－イル］カルバメート。

４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（１２ｇ、６３．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１２０ｍＬ）中に溶解し、ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の、１，１－ジメチルエチル（３－アミノビフェニル－４－イル）カルバメート（１９．８６ｇ、６９．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２．２ｍＬ、６９．８ｍｍｏｌ）を、室温で滴下添加した。１時間の攪拌の後、飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をEt_2O中で粉砕し、１，１－ジメチルエチル［３－（｛［４－（クロロメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ビフェニル－４－イル］カルバメートを、白色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ，６００ＭＨｚ）δ９．９２（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．４及び１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｓ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０６４１】

【化１６７】



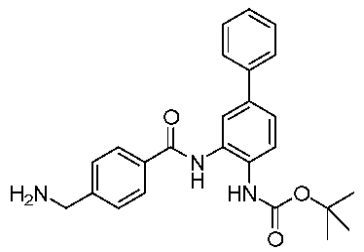
【０６４２】

１，１－ジメチルエチル｛３－［（｛４－［（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）メチル］フェニル｝カルボニル）アミノ］ビフェニル－４－イル｝カルバメート。

１，１－ジメチルエチル［３－（｛［４－（クロロメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ビフェニル－４－イル］カルバメート（２０ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）、フタルイミドカリウム（９．３３ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（１．５２ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（８１ｍＬ）中で、５０℃で一晩攪拌した。室温にし、H_2Oを添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中で粉砕し、１，１－ジメチルエチル｛３－［（｛４－［（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）メチル］フェニル｝カルボニル）アミノ］ビフェニル－４－イル｝カルバメートを、淡黄色の固体として得た。

【０６４３】

【化１６８】



【０６４４】

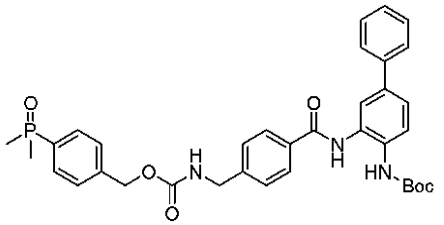
１，１－ジメチルエチル［３－（｛［４－（アミノメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ビフェニル－４－イル］カルバメート。

１，１－ジメチルエチル｛３－［（｛４－［（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）メチル］フェニル｝カルボニル）アミノ］ビフェニル－４－イル｝カルバメート（１７ｇ、３１ｍｍｏｌ）、及びヒドラジン水化物（３．０１

ｍＬ、６２．１ｍｍｏｌ）を、還流ＥｔＯＨ（１３５ｍＬ）中で５時間攪拌した。室温にし、白色の沈澱を濾過により除去し、ＥｔＯＨで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、ＭＰＬＣ（１０％［ＭｅＯＨ＋１％NH_4OH］－ＤＣＭ）により精製し、１，１－ジメチルエチル［３－（｛［４－（アミノメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ビフェニル－４－イル］カルバメートを、白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ，６００ＭＨｚ）δ９．８６（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【０６４５】

【化１６９】



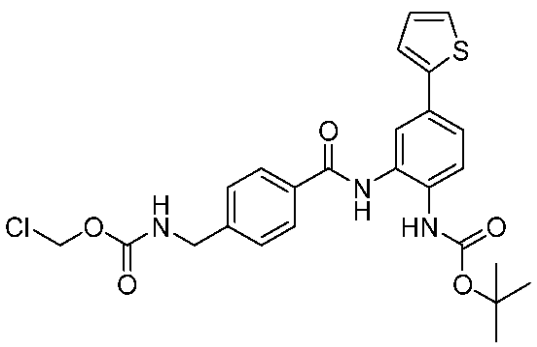
【０６４６】

４－（ジメチルホスホリル）ベンジル（４－｛［（４－アミノビフェニル－３－イル）アミノ］カルボニル｝ベンジル）カルバメート。

無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＣＤＩ（１１７ｍｇ、０．７２２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）中の、［４－（ジメチルホスホリル）フェニル］メタノール（１３３ｍｇ、０．７２２ｍｍｏｌ）の溶液で滴下処理した。得られた溶液を１時間攪拌し、次に、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の、１，１－ジメチルエチル［３－（｛［４－（アミノメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ビフェニル－４－イル］カルバメート（３０１ｍｇ、０．７２２ｍｍｏｌ）、Et_3N（１０１μＬ、０．７２２ｍｍｏｌ）、及びＤＢＵ（１０９μＬ、０．７２２ｍｍｏｌ）の溶液に対し、５分間にわたり滴下添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈し、H_2O、０．５ＮのＨＣｌで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（２．５％－２０％）で溶出して精製し、ガラス状の黄色の固体を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）δ９．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｄｄ．Ｊ＝１２．９，３．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値６２８（ＭＨ＋），測定値６２８（ＭＨ＋）。

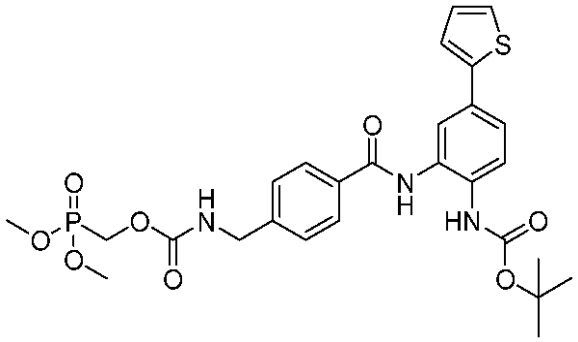
【０６４７】

【化１７０】



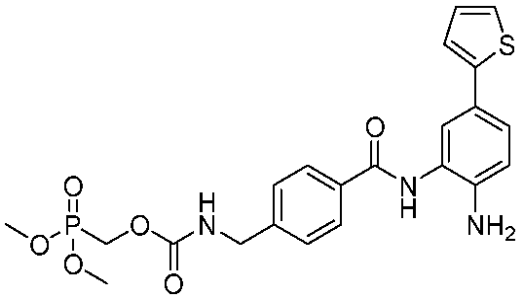
【０６４８】
クロロメチル［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］カルバメート。
ｔｅｒｔ－ブチル［２－｛［４－（アミノメチル）ベンゾイル］アミノ｝－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（２．０ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）中に懸濁した。ヒューニッヒ塩基（１ｍｌ、５．７３ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を０℃に冷却した。クロロカルボン酸クロロメチルエステル（０．５ｍｌ、５．６８ｍｍｏｌ）を徐々に添加した。反応を約１－２時間攪拌した。混合物を、低温の間に、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水性層をジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して精製した。ＭＳ：計算値４１７（ＭＨ＋－Ｂｏｃ），測定値４１７（ＭＨ＋－Ｂｏｃ）。

【０６４９】
【化１７１】



【０６５０】
ジメチル｛［（｛［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート。
クロロメチル［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］カルバメート（０．９６ｇ、１．８６０ｍｍｏｌ）及びトリメチルホスファイト（１ｍｌ、８．４８ｍｍｏｌ）を、マイクロウェーブバイアル中で合わせた。バイアルのキャップを閉め、反応を１００℃で３．５時間加熱した。反応を冷却し、ジクロロメタンで希釈した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して精製した。ＭＳ：計算値４９０（ＭＨ＋－Ｂｏｃ），測定値４９０（ＭＨ＋－Ｂｏｃ）。

【０６５１】
【化１７２】



【０６５２】
ジメチル｛［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オキシ］メチル｝ホスホナート。
ジメチル｛［（｛［４－（｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）ベンジル］アミノ｝カルボニル）オ

キシ］メチル｝ホスホナート（０．４９６ｇ、０．８４１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍｌ）中に溶解した。ＴＦＡ（１ｍｌ、１２．９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応を約１時間１５分攪拌した。反応をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水性層を、ＤＣＭで３回洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で脱水し、濾過し、濃縮した。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．６７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｂｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，３．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４９０（ＭＨ＋），測定値４９０（ＭＨ＋）。

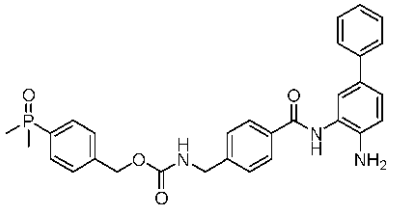
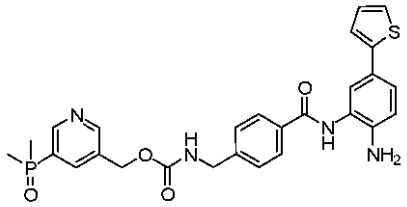
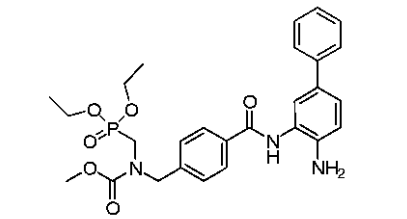
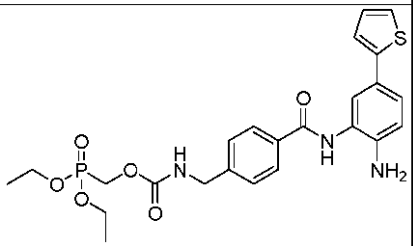
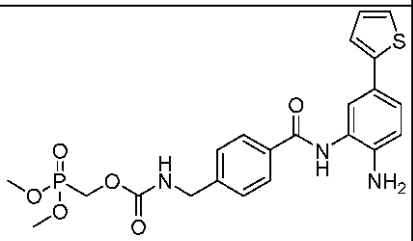
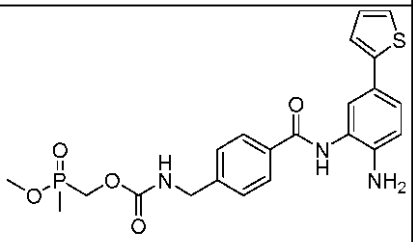
【０６５３】

追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０６５４】

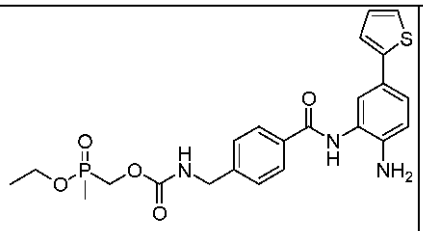
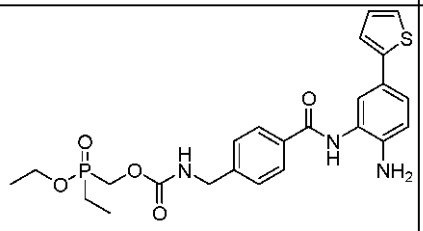
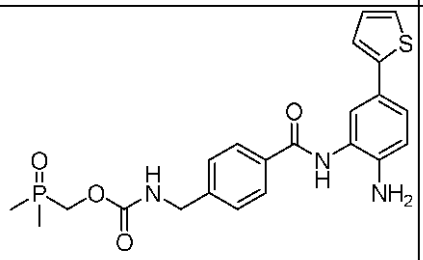
【表１６－１】

表17. P; アルキルアミノリン含有カルバメート／尿素

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		4-(ジメチルホスホリル)ベンジル(4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}ベンジル)カルバメート	計算値528 (MH+), 測定値528	遊離塩基
2		[5-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イル]メチル[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]カルバメート	計算値535 (MH+), 測定値535	遊離塩基
3		ジエチル({[(4-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)メチル][(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)ホスホナート	計算値526 (MH+), 測定値526	遊離塩基
4		ジエチル{[({[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}ホスホナート	計算値518 (MH+), 測定値518	遊離塩基
5		ジメチル {[({[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}ホスホナート	計算値490 (MH+), 測定値490	遊離塩基
6		メチル {[({[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}メチルホスフィナート	計算値474 (MH+), 測定値474	遊離塩基

【０６５５】

【表１６－２】

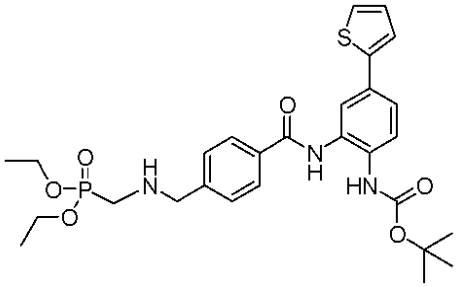
7		エチル[[({[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}メチルホスフィナート	計算値488 (MH+), 測定値488	遊離塩基
8		エチル[[({[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}エチルホスフィナート	計算値502 (MH+), 測定値502	遊離塩基
9		(ジメチルホスホリル)メチル [4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]カルバメート	計算値458 (MH+), 測定値458	遊離塩基

【０６５６】

Ｑ．のための方法。アミノリン含有アミン及びアミドの調製。

【０６５７】

【化１７３】

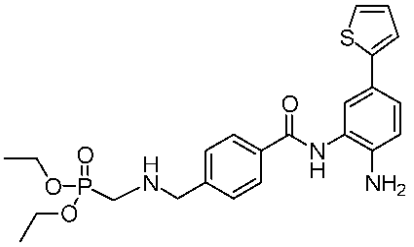


【０６５８】

ジエチル［（｛［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝アミノ）メチル］ホスホナート。

１，１－ジメチルエチル［２－（｛［４－（ブロモメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（５００ｍｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）、ジエチル（アミノメチル）ホスホナートオキサラート（７９１ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．２５４ｍＬ、７．１８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）中で、５０℃で一晩攪拌した。室温にし、H_2Oを添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。ＭＰＬＣ（０－１０％　ＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃ）による残渣の精製により、ジエチル［（｛［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝アミノ）メチル］ホスホナートを、無色のゴムとして得た。ＭＳ：計算値５７４（ＭＨ＋），測定値５７４。

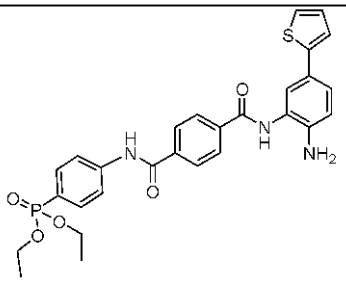
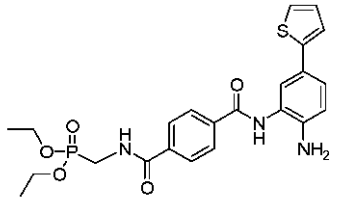
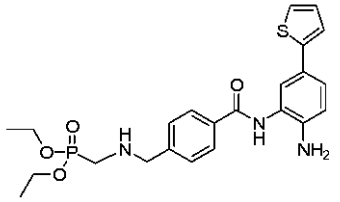
【０６５９】
【化１７４】



【０６６０】
ジエチル［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝アミノ）メチル］ホスホナート。
ジエチル［（｛［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝アミノ）メチル］ホスホナート（３６０ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（６ｍＬ）／ＴＦＡ（２ｍＬ）中に取った。室温で４時間後、溶媒を真空中で除去し、飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、真空中で濃縮して、ジエチル［（｛［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］メチル｝アミノ）メチル］ホスホナートを、ベージュ色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．６７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．８及び０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．４及び１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝５．４及び３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｍ，４Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４７４（ＭＨ＋），測定値４７４。
【０６６１】
追加の類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。
【０６６２】

【表１７】

表18. Q;アミノリン含有アミン及びアミド

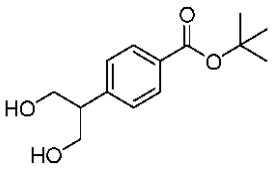
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		ジエチル(4-{[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}フェニル)ホスホナート	計算値 550 (MH+), 測定値 550	遊離塩基
2		ジエチル[({[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]カルボニル}アミノ)メチル]ホスホナート	計算値 488 (MH+), 測定値 488	遊離塩基
3		ジエチル[({[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]メチル}アミノ)メチル]ホスホナート	計算値 474 (MH+), 測定値 474	遊離塩基

【０６６３】

Ｒ．のための方法。環状ホスホナートの調製。

【０６６４】

【化１７５】



【０６６５】

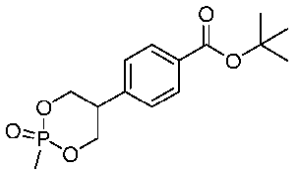
ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］ベンゾアート。

ＭｅＯＨ（２０ｍｌ）中のＮａＢＨ$_4$（１．２３ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）の溶液に対し、３：２のＭｅＯＨ：ＴＨＦ（１８ｍＬ）中のジメチル［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル］マロナート（２．００ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応を室温で２時間攪拌した。これを、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（ＭｇＳＯ$_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）により、ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］ベンゾアートを、無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，６００ＭＨｚ）δ７．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｄｄｄ，Ｊ＝

１０．８，７．４，５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔｔ，Ｊ＝７．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値２７５（ＭＨ＋），測定値２７５（ＭＨ＋）。

【０６６６】

【化１７６】



【０６６７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メチル－２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－５－イル）ベンゾアート。

ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］ベンゾアート（４４０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５１０μｌ、３．６６ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（２０ｍＬ）中にとり、０℃に冷却した。CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のメチルホスホニックジクロリド（１９３μｌ、２．０９ｍｍｏｌ）を、３０分間にわたり滴下添加した。反応を次に室温に温め、１時間攪拌した。混合物を水で希釈し、CH_2Cl_2（２回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（０－１０％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）は、残留する出発物質の、ジアステレオマー生成物からの分離を可能にしたが、ジアステレオマーは同時溶出した。２５－１００％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いた、混合ジアステレオマーのフラッシュクロマトグラフィーは、最初のジアステレオマーを徐々に溶出し、同じカラムを２－１０％　ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２でフラッシュして、第２のジアステレオマーを押し出した（双方を無色の固体として得た）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，６００ＭＨｚ）ジアステレオマー１：δ７．９５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．７０－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）．ジアステレオマー２：δ７．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．６６－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４５（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：計算値３１３（ＭＨ＋），測定値３１３（ＭＨ＋）。

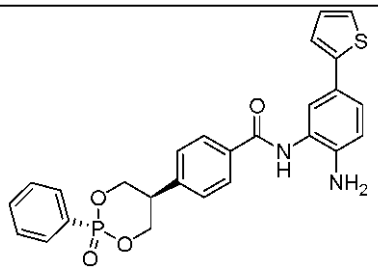
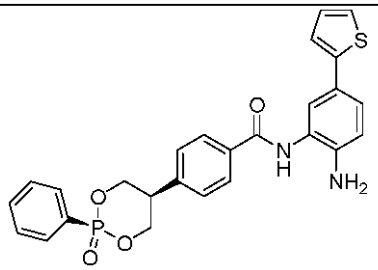
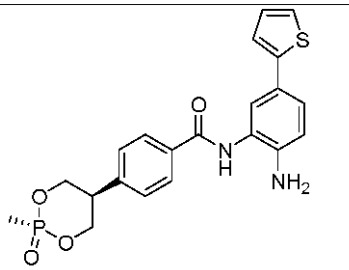
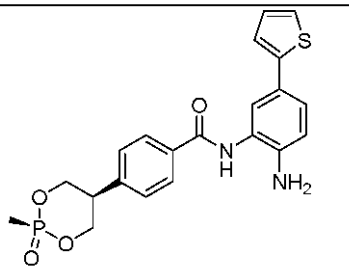
【０６６８】

類似体を、上記実施例の調製について記載したものと同様の方法で調製した。

【０６６９】

【表１８】

表19. R;環状ホスホナート

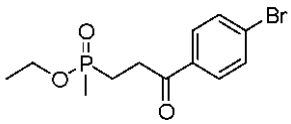
化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(2s)-2-オキシド-2-フェニル-1,3,2-ジオキサホスフィナン-5-イル]ベンズアミド	計算値491 (MH+), 測定値491	遊離塩基
2		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(2r)-2-オキシド-2-フェニル-1,3,2-ジオキサホスフィナン-5-イル]ベンズアミド	計算値491 (MH+), 測定値491	遊離塩基
3		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(2s)-2-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-5-イル]ベンズアミド	計算値429 (MH+), 測定値429	遊離塩基
4		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(2r)-2-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-5-イル]ベンズアミド	計算値429 (MH+), 測定値429	遊離塩基

【０６７０】

Ｓ．のための方法。ケトホスフィナート及び環状ホスフィナートの調製。

【０６７１】

【化１７７】



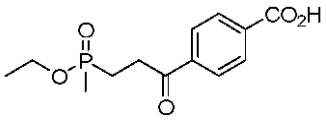
【０６７２】

エチル［３－（４－ブロモフェニル）－３－オキソプロピル］メチルホスフィナート。

１－（４－ブロモフェニル）－３－クロロプロパン－１－オン（４．５ｇ、１８．１８ｍｍｏｌ）及びジエチルメチルホスホナイト（６ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）を、還流トルエン（９ｍＬ）中で５時間攪拌した。室温にし、溶媒を真空中で除去した。ＭＰＬＣ（０－１０％　ＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃ）による残渣の精製により、エチル［３－（４－ブロモフェニル）－３－オキソプロピル］メチルホスフィナートを、淡黄色の油として得て、これを静置して結晶化した。

【０６７３】

【化１７８】



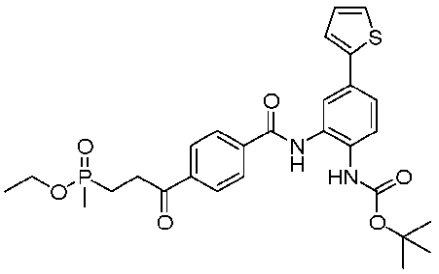
【０６７４】

４－｛３－［（エチルオキシ）（メチル）ホスホリル］プロパノイル｝安息香酸。

エチル［３－（４－ブロモフェニル）－３－オキソプロピル］メチルホスフィナート（３ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１０６ｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）、及び１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（０．１９４ｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２４ｍＬ）／水（８ｍＬ）中に取った。ＤＩＰＥＡ（３．２８ｍＬ、１８．８０ｍｍｏｌ）の添加に先立ち、ＣＯを１０分間バブルし、ＣＯのバルーン下に、７０℃で一晩攪拌した。室温にし、飽和$NaHCO_3$を添加した。水性相を、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出し、その後２ＮのＨＣｌで酸性化し再度ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。酸性水溶液からの、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮して、４－｛３－［（エチルオキシ）（メチル）ホスホリル］プロパノイル｝安息香酸を、淡黄色の固体として得た。

【０６７５】

【化１７９】



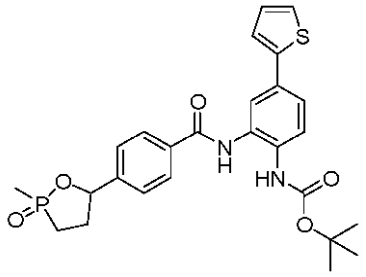
【０６７６】

エチル｛３－［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナート。

４－｛３－［（エチルオキシ）（メチル）ホスホリル］プロパノイル｝安息香酸（１ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）、１，１－ジメチルエチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（１．５３２ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．９２２ｍＬ、５．２８ｍｍｏｌ）、及びＢＯＰ（２．３３４ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＥ（１０ｍＬ）中で、室温で一晩攪拌した。飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を水、及び食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で蒸発させた。ＭＰＬＣ（０－２０％　ＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃ）による残渣の精製により、エチル｛３－［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナートを、橙色の固体として得た。ＭＳ：計算値４５７（MH^+－Ｂｏｃ），測定値４５７（MH^+－Ｂｏｃ）。

【０６７７】

【化１８０】



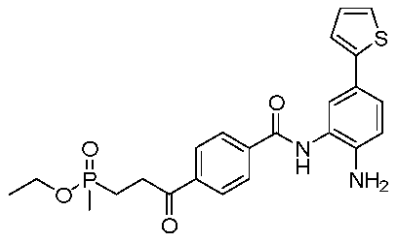
【０６７８】

１，１－ジメチルエチル［２－（｛［４－（２－メチル－２－オキシド－１，２－オキサホスホラン－５－イル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート。

エチル｛３－［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナート（０．７ｇ、１．２５８ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６ｍＬ）中に取り、一晩の攪拌に先立ち、水素化ホウ素ナトリウム（０．０５２ｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を添加した。飽和NH_4Clを添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮した。ＭＰＬＣ及び次に続くＨＰＬＣによる残渣の精製により、１，１－ジメチルエチル［２－（｛［４－（２－メチル－２－オキシド－１，２－オキサホスホラン－５－イル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメートを、白色の固体として得た。表標題化合物を、約１：１のジアステレオマー混合物として得た。

【０６７９】

【化１８１】



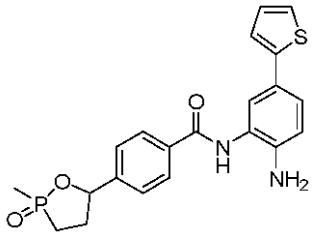
【０６８０】

エチル｛３－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナート。

エチル｛３－［４－（｛［２－（｛［（１，１－ジメチルエチル）オキシ］カルボニル｝アミノ）－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナート（１２５ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）／ＴＦＡ（２ｍＬ）中に取った。３時間後、飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮して、エチル｛３－［４－（｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝カルボニル）フェニル］－３－オキソプロピル｝メチルホスフィナートを、橙色の固体として得た。ＭＳ：計算値４５７（MH^+），測定値４５７（MH^+）。

【０６８１】

【化１８２】



【０６８２】

Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（２－メチル－２－オキシド－１，２－オキサホスホラン－５－イル）ベンズアミド。

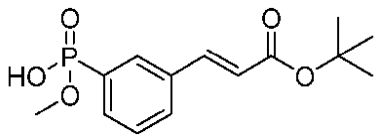
１，１－ジメチルエチル［２－（｛［４－（２－メチル－２－オキシド－１，２－オキサホスホラン－５－イル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（９５ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）／ＴＦＡ（２ｍＬ）中に取った。３時間後、飽和$NaHCO_3$を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２回）中に抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で脱水し、真空中で濃縮して、Ｎ－［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］－４－（２－メチル－２－オキシド－１，２－オキサホスホラン－５－イル）ベンズアミドを、黄色の固体として得た。標題化合物を、約１：１のジアステレオマー混合物として得た。ＭＳ：計算値４１３（MH^+），測定値４１３（MH^+）。

【０６８３】

Ｔ．のための方法。α，β－不飽和ベンズアミドの調製。

【０６８４】

【化１８３】



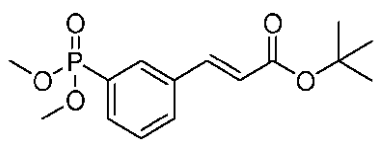
【０６８５】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－｛３－［ヒドロキシ（メトキシ）ホスホリル］フェニル｝アクリラート。

ジメチルホスファイト（０．０８９ｍｌ、０．９７１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（３－ブロモフェニル）アクリラート（０．２５ｇ、０．８８３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．３６９ｍｌ、２．６５ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｏ）（０．１５３ｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）を合わせ、１００℃で約８時間にわたり加熱した。反応を冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで、続いてCH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出して精製した。ＭＳ：計算値２９９（ＭＨ＋），測定値２９９（ＭＨ＋）。

【０６８６】

【化１８４】



【０６８７】

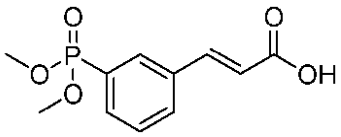
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－［３－（ジメトキシホスホリル）フェニル］アクリラート。

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－｛３－［ヒドロキシ（メトキシ）ホスホリル］フェニル｝アクリラートを、メタノール（８ｍｌ）中に溶解した。ＢＯＰ（０．４９５８ｇ、１

．１２１ｍｍｏｌ）及びヒューニッヒ塩基（０．２ｍｌ、１．１４５ｍｍｏｌ）を添加した。ＤＭＦ（２ｍｌ）を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応は完了しなかった。反応を、減圧下に部分的に濃縮した。ＢＯＰ（０．４８３６ｇ、１．０９３ｍｍｏｌ）及びヒューニッヒ塩基（０．２ｍｌ、１．１４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応を攪拌させておいた。数時間後、追加のＢＯＰ（０．４９５ｇ、１．１１９ｍｍｏｌ）及びヒューニッヒ塩基（０．２ｍｌ、１．１４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して精製した。ＭＳ：計算値３１３（ＭＨ＋），測定値３１３（ＭＨ＋）。

【０６８８】

【化１８５】



【０６８９】

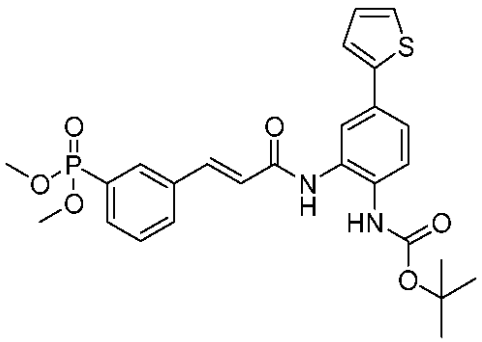
（２Ｅ）－３－［３－（ジメトキシホスホリル）フェニル］アクリル酸。

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－［３－（ジメトキシホスホリル）フェニル］アクリラートを、ジクロロメタン（６ｍｌ）中に溶解した。ＴＦＡ（３ｍｌ、３８．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応を、約１時間半にわたり攪拌した。反応は、ＬＣＭＳにより示された通り、完了した。反応をＤＣＭで希釈し、食塩水で洗浄した。水性層を、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で脱水し、濾過し、濃縮した。

ＭＳ：計算値２５７（ＭＨ＋），測定値２５７（ＭＨ＋）。

【０６９０】

【化１８６】

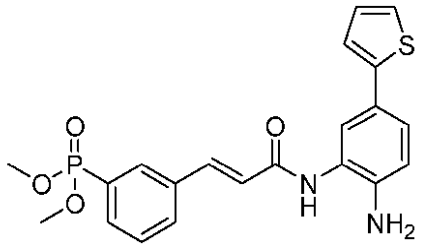


【０６９１】

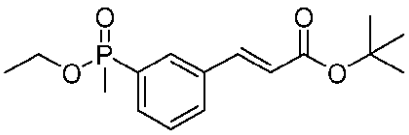
ジメチル［３－（（１Ｅ）－３－｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）フェニル］ホスホナート。

（２Ｅ）－３－［３－（ジメトキシホスホリル）フェニル］アクリル酸（０．０７３５ｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍｌ）中に溶解した。ＥＤＣ（０．０７０６ｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）及びＨＯＢＴ（０．０９９３ｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を少しの間攪拌した。ｔｅｒｔ－ブチル［２－アミノ－４－（２－チエニル）フェニル］カルバメート（０．１３３３ｇ、０．４５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応を、６０℃で攪拌させておいた。約６時間後、ＥＤＣ（０．０９１２ｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）及びＨＯＢＴ（０．０９０６ｇ、０．５９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応を、６０℃において、週末にかけて攪拌した。反応を濾過し、メタノールで希釈した。残渣を、分離用ＨＰＬＣ逆相（Ｃ－１８）により、アセトニトリル／水（＋０．０２５％ＴＦＡ）で溶出して精製した。生成物を含有する分画を、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水性層を、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で脱水し、濾過し、濃縮した。ＭＳ：計算値４２９（ＭＨ＋－Ｂｏｃ），測定値４２

９（ＭＨ＋－Ｂｏｃ）。
【０６９２】
【化１８７】



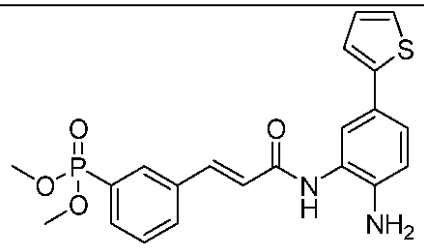
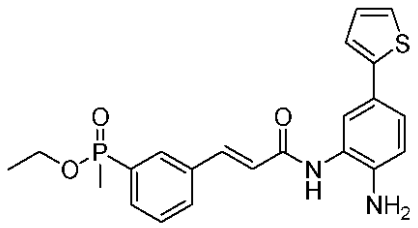
【０６９３】
ジメチル［３－（（１Ｅ）－３－｛［２－アミノ－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）フェニル］ホスホナート。
ジメチル［３－（（１Ｅ）－３－｛［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－（２－チエニル）フェニル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）フェニル］ホスホナート（０．０１１ｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン中に溶解した。ＴＦＡ（０．５ｍｌ、６．４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応を、ＬＣＭＳにより示される完了まで撹拌した。反応をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水性層を、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4上で脱水し、濾過し、濃縮した。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，６００ＭＨｚ）δ９．４２（ｓ，１Ｈ）７．９５（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈｚ），７．７０－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ：計算値４２９（ＭＨ＋），測定値４２９（ＭＨ＋）。
【０６９４】
【化１８８】



【０６９５】
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－｛３－［エトキシ（メチル）ホスホリル］フェニル｝アクリラート。
ジエチルメチルホスホナイト（０．１５ｍｌ、０．９９２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（３－ブロモフェニル）アクリラート（０．２５ｇ、０．８８３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．３７ｍｌ、２．６５ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｏ）（０．１５５９ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）を合わせ、１００℃で約８時間加熱した。反応を冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して精製した。ＭＳ：計算値３１１（ＭＨ＋），測定値３１１（ＭＨ＋）。
【０６９６】

【表１９】

表20. T; α、β－不飽和ベンズアミド

化合物番号	構造式	名称	MS	塩形態
1		ジメチル [3-((1E)-3-{[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)フェニル]ホスホナート	計算値 429 (MH+), 測定値 429	遊離塩基
2		エチル[3-((1E)-3-{[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)フェニル]メチルホスフィナート	計算値 427 (MH+), 測定値 427	遊離塩基

【０６９７】

上記表の化合物は、５μＭより低い濃度で、ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を示す。

【０６９８】

実施例２－新規化合物によるＨＤＡＣ阻害

ＨＤＡＣ１－フラッグアッセイ：

新規化合物を、ヒストン脱アセチル化酵素、サブタイプ１（ＨＤＡＣ１）の阻害能について、インビトロの脱アセチル化アッセイを用いて試験した。このアッセイ用の酵素供給源は、安定に発現している哺乳類細胞から免疫精製した、エピトープタグ・ヒトＨＤＡＣ１複合体であった。基質は、アセチル化されたリジン側鎖を含有する市販品（バイオモル・リサーチ・ラボラトリーズ・インク（ＢＩＯＭＯＬ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ, Ｉｎｃ.）、ペンシルベニア州、プリマスミーティング）から構成した。精製したＨＤＡＣ１複合体とのインキュベーションによる基質の脱アセチル化に際し、蛍光体が産生され、これが脱アセチル化のレベルに正比例する。酵素標品のＫｍの基質濃度を用いて、濃度を増していく新規化合物の存在下に脱アセチル化アッセイを行ない、脱アセチル化反応の５０％阻害に必要な化合物濃度（ＩＣ５０）を半定量的に測定した。

【０６９９】

実施例３－細胞系におけるＨＤＡＣ阻害

ＡＴＰアッセイ

本発明の新規化合物を、ヒト子宮頚癌（ヒーラ（ＨｅＬａ））及び結腸癌（ＨＣＴ１１６）細胞の増殖の阻害能について試験した。

【０７００】

バイアライト・アッセイ（Ｖｉａｌｉｇｈｔ Ａｓｓａｙ）とも呼ばれるこのアッセイでは、細胞のＡＴＰレベルを、細胞増殖を定量化するための手段として測定する。このアッセイは、カンブレックス（Ｃａｍｂｒｅｘ）（バイアライト・プラス（ＶｉａＬｉｇｈｔ ＰＬＵＳ）、カタログ番号ＬＴ０７－１２１）からの生物発光法を利用する。ＡＴＰの存在下に、ルシフェラーゼは、ルシフェリンをオキシルシフェリン及び光に転換する。発生した光（５６５ｎＭにおけるエミッション）の量を測定し、増殖の相対量と関係づける。ヒト子宮頚癌（ヒーラ）又は結腸癌（ＨＴＣ１１６）細胞を、ビヒクル又は濃度を増していく化合物とともに、４８、７２、又は９６時間インキュベートした。細胞増殖は、細胞溶解試薬（バイアライト（Ｖｉａｌｉｇｈｔ）アッセイキット中に供給された）を培養ウェルへ直接添加すること、及びそれに続く、ＡＴＰモニタリング試薬（ルシフェラーゼ／ルシフェリンを含有）の添加により定量化した。次いで、発生した光を測定する（５

６５ｎＭにおけるエミッション）。５６５ｎＭの吸収により測定される、発生した光の量は、培養中の生きた細胞数に正比例する。

【０７０１】

本発明を、その実施態様について詳細に示し、かつ記載してきたが、当業者により、記載された本発明の意味から離れることなく、形態及び細部において、種々の変更が行われてよいことが理解されよう。むしろ、本発明の範囲は、クレームによって定義される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/16123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: C07F 9/40(2006.01),9/32(2006.01),9/547(2006.01),9/6564(2006.01);A61K 31/66(2006.01),31/662(2006.01)

USPC: 558/73,82,83,207,208,214;514/110,141,148
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)
U.S. : 558/73,82,83,207,208,214; 514/110,141,148

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,971,957 (TSUTSUMI et al) 20 November 1990 (20.11.1990), columns 13-26.	1
A	JP 6-306089 (Otsuka Pharma.) 01 November 1994 (01.11.1994), columns 11-26.	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 January 2008 (23.01.2008)	04 FEB 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Jason M. Nolan, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｆ	*9/6584*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6584		
Ｃ０７Ｆ	*9/6574*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6574	Ｚ	
Ｃ０７Ｆ	*9/6561*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6561		
Ｃ０７Ｆ	*9/53*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/53		
Ｃ０７Ｆ	*9/24*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/24	Ｚ	
Ａ６１Ｋ	*31/67*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/40	Ｃ	
Ａ６１Ｋ	*31/675*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/67		
Ａ６１Ｋ	*31/662*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/675		
Ａ６１Ｋ	*31/66*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/662		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/66		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
				Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クロース，ジョシュア
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 グリム，ジョナサン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 ハイドブレヒト，リチャード，ダブリュ．，ジュニア
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 カタール，ソロモン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 ミラー，トーマス，エー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 オッテ，カーリン，エム
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 ピーターソン，スコット
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 シリファイバン，ピン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 テンペスト，ポール
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者　ウィルソン，ケビン，ジェイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者　ウィッター，デイビッド，ジェイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA34 DA35 DA36 DA38 MA01 MA04 NA14
ZB26 ZC20
4H050 AA01 AB28