

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-511361
(P2025-511361A)

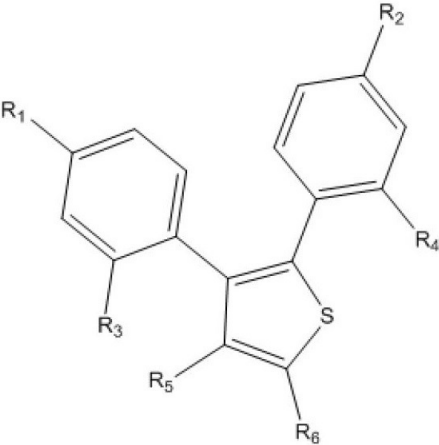
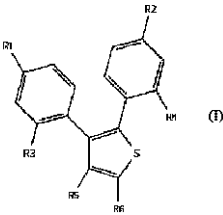
(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 333/16 (2006.01)	C 0 7 D 333/16	C S P 4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/08 (2006.01)	A 6 1 P 31/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全25頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-558968(P2024-558968)	(71)出願人	520187104 デノバメド インク. カナダ ビー4ビー 1ケー4 ノバスコ シア州 ハモンズ・プレインズ エバーク リーン・コート 240 240 Evergreen Court , Hammonds Plains, N ova Scotia B4B 1K4, Canada
(86)(22)出願日	令和5年4月5日(2023.4.5)	(74)代理人	110003797 弁理士法人清原国際特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和6年11月29日(2024.11.29)	(72)発明者	マクマスター, クリストファー ロス カナダ ビー4ビー 1ケー4 ノバスコ シア州 ハモンズ・プレインズ エバーク リーン・コート 240
(86)国際出願番号	PCT/CA2023/050462		最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2023/193101		
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)		
(31)優先権主張番号	63/327,386		
(32)優先日	令和4年4月5日(2022.4.5)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 抗菌性の4, 5 ジアリールチオフエン-2-イル ヘキサフルオロプロパン-2-OL
S

(57)【要約】
式 (I) の抗菌化合物および／またはアジュバント化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩が提供される。
式 (I) において、R₁ - R₆ は本明細書に記載される意味を有する。他の使用方法も提供される。
【化1】



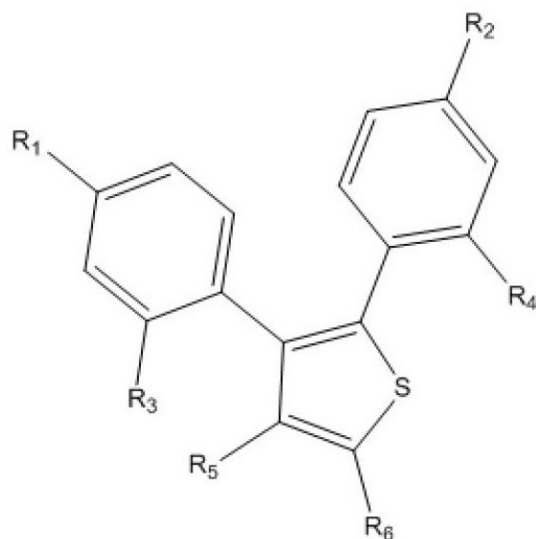
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって、

式中、R₁およびR₂はそれぞれ独立して、フルオロまたはクロロであり、R₃およびR₄はそれぞれ、メチルまたは−CH₂OHであるが、ただし、R₃がメチルである場合、R₄は−CH₂OHでなければならず、逆もまた同様であり、R₅は、水素またはアルキルであり、R₆は、−C(CF₃)₂OHである、化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R₁およびR₂がそれぞれ共にクロロである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R₃がメチルであり、R₄が−CH₂OHであり、R₅がHである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R₃が−CH₂OHであり、R₄がメチルであり、R₅がHである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

有効量の請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の抗菌化合物を、細菌感染症の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、細菌感染症の処置方法。

【請求項 6】

前記細菌感染症が、グラム陽性菌によって実質的に引き起こされる、請求項 5 に記載の処置方法。

【請求項 7】

前記細菌感染症が、炭疽菌によって実質的に引き起こされる、請求項 6 に記載の処置方法。

【請求項 8】

前記細菌感染症が、抗酸菌によって実質的に引き起こされる、請求項 5 に記載の処置方法。

【請求項 9】

前記細菌感染症が、らい菌によって実質的に引き起こされる、請求項 8 に記載の処置方

法。

【請求項 10】

前記細菌感染症が腸球菌感染症を含む、請求項 5 に記載の処置方法。

【請求項 11】

前記細菌感染症が、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、フェカリス菌、フェシウム菌、セレウス菌、およびストレプトコッカス属種（*Streptococcus* sp.）から選択される細菌種によって実質的に引き起こされる、請求項 5 に記載の処置方法。

【請求項 12】

有効量の請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の抗菌アジュバント化合物および有効量の抗菌化合物を、細菌感染症の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、細菌感染症の処置方法。

10

【請求項 13】

前記細菌感染症が、グラム陰性菌によって実質的に引き起こされる、請求項 12 に記載の処置方法。

【請求項 14】

前記細菌感染症が、グラム陽性菌によって実質的に引き起こされる、請求項 12 に記載の処置方法。

【請求項 15】

前記細菌感染症が多菌性である、請求項 12 に記載の処置方法。

【請求項 16】

前記細菌感染症が、緑膿菌、肺炎桿菌、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）、および大腸菌から選択される細菌種によって実質的に引き起こされる、請求項 12 に記載の処置方法。

20

【請求項 17】

前記抗菌化合物が、コリスチン、アンピシリン、エリスロマイシン、およびアジスロマイシンからなる群から選択される、請求項 12 に記載の処置方法。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

細菌感染症を処置するための、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

30

【請求項 20】

細菌感染症を処置するための、抗菌アジュバントとしての請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月5日出願の米国仮特許出願第63／327,386号の利益を主張し、当該仮特許出願の内容は、その全体が本明細書に援用される。

40

【背景技術】

【0002】

感染は、外来生物による宿主生物への侵入であり、通常、宿主における正常な機能を損なわせる。ヒトおよび他の動物の感染および感染後の炎症性疾患（例えば、敗血症性ショック）の処置において、医師は、通常、抗ウイルス性、抗菌性、または抗真菌性の化合物などの、抗菌効果（*antibiotic affect*）を有することが知られている化合物に依存する。

【0003】

不運にも、多くの病原体は、現在の抗生物による処置（*antibiotic treatment*）に対して耐性を有するようになっている。多剤耐性（MDR）細菌は、英

50

国の前主席医務官であるデーム・サリー・デイヴィスおよび米国疾病予防管理センター（CDC）の所長であるトマス・フリーデンによって、それぞれ「人類に対する壊滅的な脅威（catastrophic threat to the human population）」および「悪夢の細菌（nightmare bacteria）」と呼ばれている。世界保健機関（WHO）は、ヒトの健康に対する3大脅威の1つとして抗生物質耐性を特定した。抗菌剤耐性についてのレビュー（The Review on Antibacterial Resistance）は、薬剤耐性菌に対して有効な新たな抗菌剤の供給の増加が緊急に必要とされていることを宣言した。現在、世界中で年間700,000人がMDR細菌により死亡し、この数は、新たな種類の抗菌剤が診療所に導入されない場合、1000万まで増加すると予想される。現在、現在臨床試験中である抗生物質は40未満であり、それらのいずれも新たな薬物標的に対する新たな種類の薬物ではない。

10

【0004】

したがって、新たな抗菌化合物が必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

本発明の化合物は、感染症の処置に有用である。場合によっては、化合物自体が抗菌性である。場合によっては、化合物（「抗菌アジュバント」）は、第2の抗菌剤と併せて有益な効果を有し、組み合わせて投与される場合、抗菌活性に必要とされる抗生物質の用量を減少させる。場合によっては、化合物は、抗菌性であり、かつ抗菌アジュバントである。

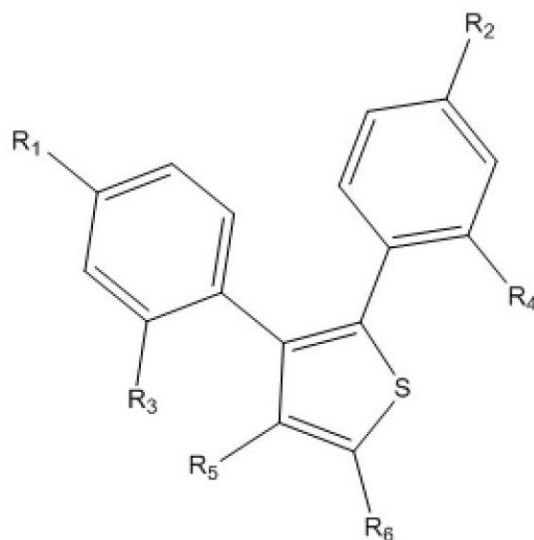
20

【0006】

概して、ある態様では、式I

【0007】

【化1】



30

(I)

40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供され、

式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、フルオロまたはクロロであり、 R_3 および R_4 はそれぞれ、メチルまたは $-CH_2OH$ であるが、ただし、 R_3 がメチルである場合、 R_4 は $-CH_2OH$ でなければならない、逆もまた同様であり、 R_5 は、水素またはアルキルであり、 R_6 は、 $-C(CF_3)_2OH$ である。実装形態は、以下のうちの1つ以上を含み得る。 R_1 および R_2 は共にクロロである。化合物は、2-（5-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-4-（4-クロロ-2-メチルフェニル）チオフェン-2-イル）-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール（以下

50

、「DNM94A」と表記する）である。化合物は2-（4-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-5-（4-クロロ-2-メチルフェニル）チオフェン-2-イル）-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール（以下、「DNM95A」と表記する）である。

【0008】

概して、ある態様では、有効量の本明細書に開示される抗菌化合物を、細菌感染症の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、細菌感染症の処置方法が提供される。実装形態は、以下のうちの1つ以上を含み得る。感染症は、グラム陽性菌によって引き起こされる。感染症は、グラム陰性菌によって引き起こされる。感染症は、抗酸菌によって引き起こされる。感染症は、炭疽菌によって引き起こされる。感染症は、らい菌によって引き起こされる。

10

【0009】

概して、ある態様では、有効量の本明細書に開示される抗菌アジュバント化合物および有効量の抗菌化合物を、細菌感染症の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、細菌感染症の処置方法が提供される。実装形態は、以下のうちの1つ以上を含み得る。感染症は、グラム陽性菌によって引き起こされる。感染症は、グラム陰性菌によって引き起こされる。感染症は、抗酸菌によって引き起こされる。感染症は、炭疽菌によって引き起こされる。感染症は、らい菌によって引き起こされる。

【発明を実施するための形態】

【0010】

20

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される用語は、下記に詳述されるように、以下の定義を指す。

【0011】

化合物の「投与」または化合物を「投与する」という用語は、本発明の化合物を、適用可能な場合、個体の体内に、予防、処置、または診断に有効な量で導入することができる形態で個体に提供することを意味すると理解されるべきである。このような形態としては、例えば、経口剤形、注射剤形、経皮剤形、吸入剤形、および直腸剤形が挙げられ得る。

【0012】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1、2、3、4、5、または6個の炭素を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、およびn-デシルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0013】

本明細書で使用される用語「アミド」は、本明細書で定義されるように、カルボニル基を介して親分子部分（parent molecular moiety）に付加されたアミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノ基を意味する。アミドの代表的な例としては、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、およびエチルメチルアミノカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0014】

本明細書で使用される用語「アミノ」は、-NH₂基を意味する。

【0015】

本明細書で使用される用語「カルボニル」は、-C(=O)-基を意味する。

【0016】

本明細書で使用される用語「カルボキシ」は、エステル基として保護され得る-COOH基である、-COO-アルキルを意味する。

【0017】

50

本明細書で使用される用語「シアノ」は、 $-CN$ 基を意味する。

【0018】

本明細書で使用される用語「ジアルキルアミノ」は、窒素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義される2つの独立したアルキル基を意味する。ジアルキルアミノの代表的な例としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、およびブチルメチルアミノが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

本明細書で使用される用語「フルオロ」は、 $-F$ を意味する。

【0020】

本明細書で使用される用語「ホルミル」は、 $-C(O)H$ 基を意味する。

10

【0021】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、 Cl 、 Br 、 I 、または F を意味する。

【0022】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシ」は、 $-OH$ 基を意味する。

【0023】

用語「ヒドロキシ保護基 (hydroxy-protecting group)」は、合成手順中の望ましくない反応からヒドロキシル基を保護する置換基を意味する。ヒドロキシ保護基の例としては、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジル、トリフェニルメチル、2,2,2-トリクロロエチル、 t -ブチル、トリメチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリル、メチレンアセタール、アセトニドベンジリデンアセタール、環状オルトエステル、メトキシメチレン、環状カーボネート、および環状ボロネートが挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ基を含有する化合物と、トリエチルアミンなどの塩基、およびアルキルハライド、アルキルトリフレート、トリアルキルシリルハライド、トリアルキルシリルトリフレート、アリールジアルキルシリルトリフレート、もしくはアルキルクロロホルメート、 CH_2I_2 、またはジハロボロネートエステル、例えば、メチルヨージド、ベンジルヨージド、トリエチルシリルトリフレート、塩化アセチル、ベンジルクロリド、もしくはジメチルカーボネートから選択される試薬、との反応によってヒドロキシ基上に付加される。保護基はまた、ヒドロキシ基を含有する化合物と酸およびアルキルアセタールとの反応によってヒドロキシ基上に付加され得る。

20

30

【0024】

本明細書で定義される用語「イミノ」は、 $-C(=NH)-$ 基を意味する。

【0025】

本明細書で使用される用語「メルカプト」は、 $-SH$ 基を意味する。

【0026】

本明細書で使用される用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を意味する。

【0027】

本明細書で使用される用語「窒素保護基」は、合成手順中の望ましくない反応から窒素原子を保護することが意図される基を意味する。窒素保護基は、カルバメート、アミド、 N -ベンジル誘導体、およびイミン誘導体を含む。好ましい窒素保護基は、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、フェニルスルホニル、ピバロイル、 $tert$ -ブトキシカルボニル (Boc)、 $tert$ -ブチルアセチル、トリフルオロアセチル、およびトリフェニルメチル (トリチル) である。窒素保護基は、アミン基を含有する化合物を、トリエチルアミンなどの塩基、およびハロゲン化アルキル、アルキルトリフレート、ジアルキル無水物、例えば、 $(アルキル-O)_2C=O$ によって表される、ジアルキル無水物、例えば、 $(アリール-O)_2C=O$ によって表される、ハロゲン化アシル、クロロギ酸アルキル、またはハロゲン化アルキルスルホニル、ハロゲン化アリールスルホニル、またはハロ- $CON(アルキル)_2$ 、例えば、アセチル

40

50

クロリド、ベンゾイルクロリド、ベンジルブロミド、ベンジルオキシカルボニルクロリド、ホルミルフルオリド、フェニルスルホニルクロリド、ピバロイルクロリド、(tert-ブチル-O-C=O)2O、無水トリフルオロ酢酸、およびトリフェニルメチルクロリドから選択される試薬と反応させることによって、第一級または第二級アミノ基上に付加される。

【0028】

本明細書で使用される用語「オキソ」は、(=O)を意味する。

【0029】

別段の指示がない限り、用語「プロドラッグ」は、本明細書に開示される化合物の薬学的に許容可能なエステル、カーボネート、チオカーボネート、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第四級誘導体、N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸コンジュゲート、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルを包含する。プロドラッグの例としては、生加水分解性部分（例えば、生物加水分解性アミド、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性炭酸塩、生物加水分解性エステル、生物加水分解性リン酸塩、または生物加水分解性ウレイド類似体）を含む化合物が挙げられる。本明細書に開示される化合物のプロドラッグは、当業者によって容易に想定および調製される。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. E. d., Elsevier, 1985; Bundgaard, hours., "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and hours. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; および Bundgaard, hours., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照されたい。

【0030】

別段の指示がない限り、「保護基 (protecting group)」または「保護基 (protective group)」という用語は、化学反応に供される分子の一部を指すために使用される場合、その化学反応の条件下で反応性ではなく、それらの条件下で反応性である部分を提供するために除去され得る化学部分を意味する。保護基は当技術分野において周知である。例えば、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (3rd ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations (2nd ed., John Wiley & Sons: 1999)を参照されたい。いくつかの例としては、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、Cbz、Boc、Fmoc、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、およびフタルイミドが挙げられる。保護基としては、例えば、窒素保護基およびヒドロキシ保護基が挙げられる。

【0031】

本明細書で使用される用語「スルホニル」は、-S(O)2-基を意味する。

【0032】

本発明の特定の化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。これらの立体異性体は、キラル炭素原子の周囲の置換基の配置に応じて「R」または「S」である。本明細書で使用される「R」および「S」という用語は、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30に定義される構成である。本発明は、様々な立体異性体およびそれらの混合物を企図し、これらは、本発明の範囲内に具体的に含まれる。立体異性体としては、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物が挙げられる。化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成的に調製されるか、または当業者に周知

の分割がその後に続くラセミ混合物の調製によって調製することができる。これらの分割方法は、(1) ジアステレオマーの分離および精製のための方法の開示のために参照によって本明細書に援用される Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2J E, England に記載される、キラル補助剤へのエナンチオマーの混合物の付着、得られたジアステレオマーの混合物の再結晶もしくはクロマトグラフィーによる分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の任意選択的な遊離、または (2) キラルクロマトグラフィーカラム上での光学エナンチオマーの混合物の直接分離、または (3) 分別再結晶法によって例示される。

10

【0033】

本発明の特定の化合物は、シスまたはトランス異性体として存在し得、環上の置換基は、それらが互いに対して環の同じ側（シス）にあるように、または互いに対して環の反対側（トランス）にあるように結合し得る。このような方法は当業者に周知であり、再結晶またはクロマトグラフィーによる異性体の分離を含み得る。化合物は、互変異性形態および幾何異性体を有し得ること、ならびにこれらも態様を構成することを理解されたい。

【0034】

より大きな化合物の一部を形成する化学部分は、単一分子として存在する場合にそれに通常与えられる名称またはその遊離基に通常与えられる名称を用いて本明細書に記載され得ることを留意されたい。例えば、「ピリジン」および「ピリジル」という用語は、他の化学部分に結合した部分を記載するために使用される場合、同じ意味が与えられる。したがって、例えば、2つの語句「XOH、式中、Xはピリジルである」および「XOH、式中、Xはピリジンである」は同じ意味が与えられ、化合物ピリジン-2-オール、ピリジン-3-オール、およびピリジン-4-オールを包含する。

20

【0035】

また、1つ以上のキラル中心を有する化合物の、それらの中心の立体化学を特定しない名称は、純粋な立体異性体およびそれらの混合物を包含することを留意されたい。さらに、図に示される原子価が満たされていない原子はいずれも、原子価を満たすのに十分な水素原子に結合しているものとする。加えて、一本の破線に平行な一本の実線で示される化学結合は、原子価が許容する場合、単結合および二重（例えば、芳香族）結合の両方を包含する。

30

【0036】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容可能な賦形剤」は、任意のタイプの非毒性の不活性固体、半固体または液体の充填剤、希釈剤、封入材料、または製剤補助剤を意味する。薬学的に許容可能な担体として機能し得る物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオバターおよび坐剤ワックス、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリブ油、トウモロコシ油、および大豆油などの油類、プロピレングリコールなどのグリコール、エチルオレエートおよびエチルラウレートなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、およびリン酸緩衝液であり、同様に、ナトリウムラウリルスルファートおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性適合性潤滑剤、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤もまた、製剤の当業者の判断に従って、組成物中に存在し得る。

40

【0037】

別段の指示がない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患もしくは疾病、または疾患もしくは疾病に関連する1つ以上の症状を処置するのに十分な量である。いくつかの実施形

50

態では、「処置」は、未処置の対照との比較によって決定され得る。

【0038】

用語「対象」は、疾患が起こり得る生体を含むことが意図される。対象の例としては、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、およびそれらのトランスジェニック種が挙げられる。

【0039】

本発明は、アポーACPをホローACPに変換する原因となる酵素であるアシルキャリアータンパク質（ACP）シンターゼ（Acps）を阻害する化合物の設計に少なくとも部分的に基づく。Acpsは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌だけでなく、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）などの抗酸菌、さらには熱帯熱マラリア原虫（*Plasmodium falciparum*）などの原虫にも存在する。したがって、Acps阻害剤は、多くの微生物の生存率に対して有害な効果を有すると予想される。Acps阻害剤は、例えば、細胞膜の多孔性の増加およびそのような膜における排出ポンプの機能不全を含む、細菌細胞機能の維持に対して有害な効果を有すると予想される。いくつかの実施形態では、化合物はAcps阻害剤である。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、化合物は、他の抗生物質なしで投与された場合に抗菌効果を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、例えば、コリスチン、アジスロマイシン、エリスロマイシン、アンピシリン、リファンピシン、クロファジミンなどの抗生物質、または本明細書に記載される他の抗生物質化合物と同時に投与された場合、抗菌アジュバント（「アジュバント」または「プロバイオティクス」）または他の相乗効果を有し得る。いくつかの実施形態では、化合物は、グラム陽性菌に関して抗菌性であるか、または抗菌アジュバントである。

20

【0041】

本明細書に開示される化合物の有用性は、それらがAcps阻害剤であることにそれ自体は依存しないが、その目標に対する設計効果は、少なくとも部分的に、本明細書に開示される化合物の発見に帰着した。特定の理論または仮説に拘束されることを望まないが、本発明者らは、細菌においてAcpsを阻害することによって、本発明の化合物が、細菌内の脂質代謝の必要不可欠な細胞機能を妨害すると考える。細菌脂質代謝のこの妨害は、細菌細胞膜の維持に大いに影響を及ぼす可能性を有し、これは、そうでなければインタクトな（intact）細菌細胞膜を横断することができないであろう抗菌化合物が侵入することを可能にする多孔質膜をもたらすと予想される。さらに、一般に細菌細胞膜内に存在する排出ポンプは、多孔質膜を有する細菌内で可能な濃度の抗菌化合物を除去するのに不十分であると予想される。これらおよび他の要因は、本明細書に記載される抗菌アジュバントの機構に関連し得る。

30

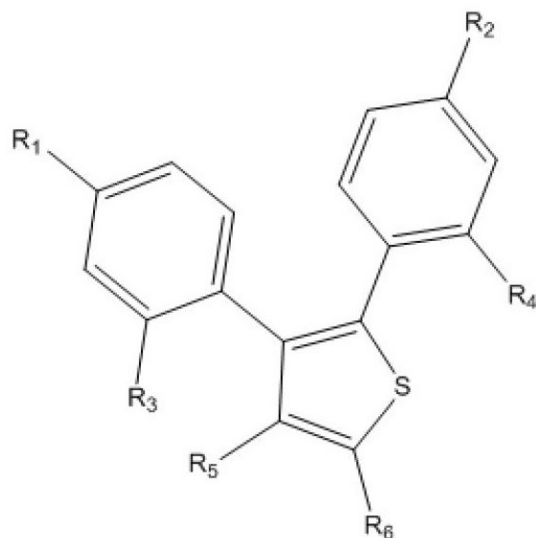
【0042】

ある実施形態によれば、化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩が、式I

【0043】

40

【化 2】



(I)

10

の 1 つに係って提供され、

式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、フルオロまたはクロロであり、 R_3 および R_4 はそれぞれ、メチルまたは $-CH_2OH$ であるが、ただし、 R_3 がメチルである場合、 R_4 は $-CH_2OH$ でなければならず、逆もまた同様であり、 R_5 は、水素またはアルキルであり、 R_6 は $-C(CF_3)_2OH$ である。いくつかの実施形態では、 R_1 および R_2 は共にクロロである。いくつかの実施形態では、化合物は、2-(5-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールである。いくつかの実施形態では、化合物は 2-(4-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールである。

20

【0044】

30

ある実施形態によれば、有効量の本明細書に記載される抗菌化合物を、細菌感染症の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、細菌感染症の処置方法が提供される。いくつかの実施形態では、グラム陽性菌は炭疽菌である。いくつかの実施形態では、グラム陽性菌は黄色ブドウ球菌である。いくつかの実施形態では、化合物は、グラム陰性菌に関して抗菌性であるか、または抗菌アジュバントである。いくつかの実施形態では、グラム陰性菌は、緑膿菌などのシュードモナス種である。いくつかの実施形態では、グラム陰性菌は、肺炎桿菌などのクレブシエラ種である。いくつかの実施形態では、グラム陰性菌は、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) などのアシネトバクター種である。いくつかの実施形態では、抗酸菌に対して、化合物は、抗菌性であるか、または抗菌アジュバントである。いくつかの実施形態では、抗酸菌は、らい菌などのマイコバクテリウム種である。

40

【0045】

いくつかの実施形態では、細菌感染症は、グラム陽性菌によって実質的に引き起こされる。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、エンテロコッカス種によって実質的に引き起こされる。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、ブドウ球菌種によって実質的に引き起こされる。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、バチルス種によって実質的に引き起こされる。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌 (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 [MRSA] を含む)、エンテロコッカス種 (バンコマイシン耐性腸球菌 [VRE] を含む)、ストレプトコッカス種、バチルス種、またはマイコバクテリウム種によって実質的に引き起こされる。いくつかの実施形態では、感染症

50

は多菌性である。細菌感染症が特定の細菌またはその種によって「実質的に引き起こされる」とは、所与の細菌属または種が、細菌感染症の病理学、疫学、または症状プロファイルに主に関与していると考えられ、他の細菌種（例えば、良性コロニー形成細菌（benignly colonizing bacteria））の存在を排除しないことを示す。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、とりわけ、潰瘍の皮膚および皮膚組織感染症、創傷感染症、糖尿病性足感染症、骨髓炎、肺炎、ハンセン病、炭疽感染症、膿痂疹または二次的に獲得された外傷性病変、胃腸炎、髄膜炎、肺炎、ゴノレア、消化性潰瘍、院内感染症、または血流感染症である。いくつかの実施形態では、記載される抗菌剤は、例えば、ヒトを処置するための医薬化合物として、または例えば、動物、家禽、家畜などを処置するための獣医学的化合物として、ならびに水産養殖および農業用途において使用される。

10

【0046】

ある実施形態によれば、有効量の本明細書に記載される抗菌アジュバント化合物および有効量の抗菌化合物を、細菌感染症の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、細菌感染症の処置方法が提供される。いくつかの実施形態では、抗菌アジュバント化合物は、それ自体がある程度抗菌性である。したがって、本発明の化合物同士の組合せだけでなく、本発明の化合物と既知の抗菌化合物との組合せも可能である。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、潰瘍の皮膚および皮膚組織感染症、創傷感染症、ハンセン病、炭疽、糖尿病性足感染症、骨髓炎、肺炎、膿痂疹または二次的に獲得される外傷性病変、胃腸炎、髄膜炎、肺炎、敗血症、尿路感染症、コツレア、消化性潰瘍、院内感染症、血流感染症、ブルセラ症、カンピロバクター症、猫ひっかき病、コレラ、レジオネラ症、レプトスピラ症、ライム病、メリオイドーシス、髄膜炎、百日咳、ペスト、サルモネラ症、シゲロシス、梅毒、野兔病、腸チフス、または尿路感染症である。有効量の上記の抗菌剤の1つ以上は、限定されないが、エシェリキア（*Escherichia*）、クレブシエラ、サルモネラ、シュードモナス、ナイセリア（*Neisseria*）、レジオネラ、ヘモフィルス（*Haemophilus*）、カンピロバクター、ヘリコバクター（*Helicobacter*）、およびシゲラ（*Shigella*）を含む群から選択される病原性細菌によって引き起こされる疾患、障害、または疾病の処置のための上記の薬剤の調製において使用され得る。

20

【0047】

別の実施形態では、本明細書に記載される抗菌化合物を好適な賦形剤と混合する工程を含む、細菌感染症を処置するための薬剤を製造する方法が提供される。

30

【0048】

他の実施形態では、細菌感染症の処置のために、本明細書に記載される抗菌化合物を使用する方法が提供される。

【0049】

他の実施形態では、本明細書に記載される抗菌アジュバントを適切な抗菌化合物と混合する工程を含む、細菌感染症を処置するための薬剤を製造する方法が提供される。

【0050】

他の実施形態では、細菌感染症を処置するために、本明細書に記載される抗菌アジュバントを使用する方法が提供される。いくつかの実施形態では、抗菌アジュバントは、抗菌化合物と共に使用されるか、または抗菌化合物と共投与される。

40

【0051】

ある実施形態によると、医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んで提供される。

【0052】

抗菌剤または抗菌アジュバントが、様々な方法で調製または製剤化され得、例えば、局所的に、経口的に、静脈内的に、筋肉内的に、皮下的に、腹腔内的に、鼻腔内的に、または当業者に既知の、および以下で検討される局所もしくは全身の血管内注入手段によって、投与され得ることに留意されたい。

50

【0053】

抗菌化合物または抗菌アジュバント化合物は、約1 nMから約50 mM、または、10 nMから約50 mM、または、100 nMから約50 mM、または、1 μMから約50 mM、または10 μMから50 mM、または100 μMから50 mM、の濃度で送達されるように調製される場合がある。当業者によって理解されるように、これは「有効量」であり得、すなわち、十分な投与量が、1つの予見された範囲内のある濃度が必要とされる位置で実現されるように、投与される。いくつかの抗菌剤の実施形態では、有効量は、目的の病原体に対する細菌発育阻止または殺菌効果を発揮するのに必要な化合物の最小阻止濃度によって、少なくとも部分的に、情報提供されることになる。いくつかの抗菌アジュバントの実施形態では、有効量は、目的の病原体に対して所定の既知の抗生物質とともに所望のアジュバント効果をもたらすために必要とされる、およそその最低濃度によって、少なくとも部分的に情報提供され得る。いくつかの実施形態では、有効量は、感染症にかかった対象におけるMIC（最小発育阻止濃度）の10倍以上、またはMICの5倍以上、またはMICの3倍以上、あるいはMICの、血清中濃度を生成するように、測定され得る。いくつかの実施形態では、有効量は、MIC（最小発育阻止濃度）の10倍以上、またはMICの5倍以上、またはMICの3倍以上、あるいはMICの、インサイチュ濃度を生成するように、測定され得る。

10

【0054】

1つの化合物の有効量は、純粋な形態において、または、そのような形態が薬学的に許容可能な塩の形態において存在するところで、利用することができる。あるいは、化合物は1つ以上の薬学的に許容可能な担体と組み合わせて目的の化合物を含んでいる医薬組成物として投与することができる。しかしながら、本明細書の化合物および組成物の合計の毎日の使用量が、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることは、理解されるだろう。どの特定の対象の具体的な有効量レベルも、以下に含まれる様々な因子に依存することになる：処置されている障害および障害の重症度；利用される具体的な化合物の活性；利用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別および食事；投与の時間、投与経路、および利用される具体的な化合物の排出の速度；処置の期間；リスク／ベネフィット割合；利用される特定の化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物；および、医療分野での周知の同様の因子。例えば、所望の治療効果を達成するために必要とされるよりも低いレベルで化合物の投与量を始め、そして、所望の効果が達成されるまで、徐々に投与量を増加させることは、十分に当該技術分野のスキルの内にある。

20

30

【0055】

ヒトまたは下等動物に投与されるような本発明の化合物の全体の日用量は、約0.0003～約30 mg/kg体重の幅があり得る。経口投与の用途にとって、より望ましい投与量は、約0.0003～約1 mg/kg体重の範囲であり得る。所望される場合、効果的な一日量は、投与の用途のために複数回の投与に分割することができ；その結果、一回量の組成物は、日用量を構成するためのそのような量または約数（submultiples）を含み得る。経口投与については、組成物は、好ましくは、約1.0、約5.0、約10.0、約15.0、約25.0、約50.0、約100、約250、または約500ミリグラムの有効成分を含んでいる錠剤の形で提供される。

40

【0056】

最良の結果のために、特定の化合物が、対象の病原体に対して（および、アジュバントの場合には、第2の抗菌化合物に関して）、抗菌剤または抗菌アジュバントかどうかは、一般的に、例えば、実施例に開示した方法を含む、当該技術分野において知られる多くの微生物学的方法によって確認されることになる。すべての「抗菌」化合物は1つ以上の有効量で少なくとも1つの病原体に対する抗菌作用を持っているが、抗菌化合物が、それらの活性の範囲および／または効能に応じて多様であることは、当該技術分野においてよく理解される。さらに、すべての「抗菌アジュバント」は、少なくとも1つの抗菌化合物と協働して、少なくとも1つの病原体に対して、1つ以上の抗菌化合物およびアジュバント

50

の両方の有効量で、アジュバント効果を持っているが、抗菌アジュバント化合物は、その活性の範囲と効能、および／または特定の抗菌化合物との適合性に応じて多様である。当該技術分野の熟練者に明白であるように、全体の投与量は、個体または被験体の体重、年齢、および状態を含む、しかし決して限定されない、多くの因子に従って変化するだろう。

【0057】

いくつかの実施形態では、抗菌化合物の1つ以上は、1つ以上の既知の抗生物質と共投与される場合がある。いくつかの実施形態では、抗菌アジュバント化合物の1つ以上は、1つ以上の抗菌化合物と共投与される場合があり、その場合、抗菌化合物の合わせた有効量は、さもないと抗菌アジュバントがないときに必要とされる量の、例えば、8分の1以下、または16分の1以下、または32分の1以下、または64分の1以下、または125分の1以下、または250分の1以下、であり得る。いくつかの実施形態では、抗菌アジュバント化合物は、それ自体が抗菌性ではない。いくつかの実施形態では、抗菌アジュバント化合物は、それ自体が抗菌性である。いくつかの実施形態では、抗菌アジュバント化合物の1つ以上は、1つ以上の抗菌化合物と単一の剤形に組み合わされ得る。いくつかの実施形態では、抗菌化合物は本発明の抗菌化合物である。いくつかの実施形態では、抗菌化合物は、例えば、アルメシリン (almeccillin)、アムジノシリン (amdinocillin)、アミカシン、アモキシシリン、アンホマイシン、アンフォテリシンB、アンピシリン、アザシチジン (azacitidine)、アザセリン、アジスロマイシン、アズロシリン (azlocillin)、アズトレオナム、アーテミシニン (Artemisinin)、アロプリノール、アミカシン (amicacin)、アミノグリコシド (aminoglycosides)、アンフォテリシンB、アンピシリン、アンサマイシン (ansamycins)、アントラサイクリン (anthracyclines)、抗真菌剤 (antimycotics)、アジスロマイシン、バカンピシリン、バシトラシン、ベンジルペニシロイルポリリジン、ブレオマイシン、ブレフェルジンA、ブトコナゾール (butoconazole)、カンジシジン、カブレオマイシン、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフェピム (Cefepime)、セフィキシム、セフィネノキシム (cefinenoxime)、セフィネタゾール (cefinetazole)、セフォジジム、セフォニシド (cefonicid)、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォテタン、セフォチアム、セフォキシチン、セフピラミド、セフポドキシム (cefpodoxime)、セフプロジル (cefprozil)、セフスロジン、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セファセトリル、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セフラジン、クロラムフェニコール、シラスタチン (cilastatin)、シンナマイシン (cinnamycin)、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、クリオキノール、クロファジミン、クロキサシリン、コリスティメタート、コリスチン、シクラシリン、サイクロセリン、シクロスポリン、シクロー (Leu-Pro)、カンプトテシン、セファタキシム (cefataxime)、セファレキシン、セファロスポリン (cephalosporins)、カルコマイシン、シャルトルーシン、クロロテトラサイクリン (chlorotetracyclines)、クロロトリシン (chlorothricin)、クリムタシン (chrymutasins)、クリソマイシンM (chrysomicin M)、クリソマイシンV、クロモサイクリン (clomocyclines)、ダクチノマイシン、ダルババンシン (dalbavancin)、ダルホプリスチン、ダプトマイシン、ダウノルビシン、デメクロサイクリン、デトルビシン (detorubicin)、ジクロキサシリン、ジヒドロストレプトマイシン、ジリスロマイシン (dirithromycin)、ドキシソルビシン、ドキシサイクリン、エリブチシン、エルサミシン (elsamicin)、エピルビシン (epirubicin)、エリスロマイシン、エベミノマイシン (eveminomycin)、フィリピン (filipins)、フルコナゾール (fluc

10

20

30

40

50

onazoles)、フングクロマイシン (fungichromins)、フシジン酸、フロキサシリン、ホスホマイシン、ゲンタマイシン、ギルボカルシン (gilvocarin)、グリセオフルビン、グリセオビリジン (griseoviridin)、グアメシクリン (guamecyclines)、ゲミフロキサシン (gemifloxacin)、グラミシジン、ヘタシリン、イダルビシン (idarubicin)、イミペネム、イセガナン (iseganan)、イベルメクチン、ilosamides、イトラコナゾール (itraconazoles)、カナマイシン、ラスパルトマイシン (laspartomycin)、リネゾリド、ロラカーベフ (loracarbef)、ランカマイシン (lankamycin)、リンコマイシン、マガイニン (magainin)、メクロサイクリン、メロベネム、メタサイクリン、メズロシリン、ミノサイクリン、マイトマイシン、モエノマイシン、モキサラクタム、モキシフロキサシン (Moxifloxacin)、ミコフェノール酸、マクロライド (macrolides)、メチシリン、ミトキサントロン、ナフシリン、ナタマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニフィマイシン (niphimycin)、ニトロフラントイン、ノボビオシン、ナリジクス酸、ノルフロキシリン (norfloxacin)、ナイスタチン、ナイスタチン、オフロキサシン、オレアンドマイシン (oleanomycin)、オキシテトラサイクリン (oxytetracycline)、パロモマイシン、ペニシラミン、フェネチシリン、ピペラシリン、プリカマイシン、プリスチナマイシン、ペチロシン、ペニシリン (penicillins)、殺虫薬 (pesticides)、ホスホマイシン、ピマリシン (pimaricin)、プラテンシマイシン、ポリエン (polyenes)、ポリミキシンB、ポリミキシンE、キヌプリスチン、キノロン (quinolones)、ラビドマイシン、レセルピン (reserpines)、リファマイシン、リストセチンAおよびB、リファブチン、リファンピシン、リファンピン、リファマイシン、ロリテトラサイクリン、シソマイシン、スピラマイシン、スピロノラクトン、スルファッセタミドナトリウム、スルホンアミド、スペクトリノマイシン (spectrinomycin)、ストレプトマイシン、ストレプトゾシン、スルバクタム、スルタミシリン、タクロリムス、タゾバクタム、ティコブラニン、テリスロマイシン、テラマイシン (teramycins)、テトラサイクリン (tetracyclines)、チアンフェニコール (thiampenicols)、チオルーチン (thiolutins)、トブラマイシン、チロトリシン、チカルシリン、チゲサイクリン、トブラマイシン、トロレアンドマイシン、ツニカマイシン、チロスリシン (tyrthricin)、バンコマイシン、ビダラビン、バイオマイシン、バージニアマイシン、および、ウォルトマンニン (wortmannins) などの既知の抗菌化合物であり、上述のリストで複数形の項があることは、その名前によって当該技術分野で知られる抗菌剤のファミリーの1つ以上のメンバーに言及することを意味している。どの化合物または複数の化合物が本発明の化合物との組み合わせで共投与もしくは配合されるべきかは、必ずしも限定されないが、以下、抗菌アジュバント化合物がない状態における薬剤の有効性、化合物の作用機序、病気の状態を引き起こすかまたは進行させる病原体のアイデンティティ、あるいは対象における病気の状態の重症度を含む多くの因子に依存する。

【0058】

医薬組成物は、固体または液体形態で経口投与のために、非経口、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、動脈内投与、または皮内注射のために、あるいは腔内、鼻内、局所、直腸投与のために、製剤化され得る。経口投与に適している本発明の医薬組成物は、離散性の剤形、例えば錠剤、咀嚼錠、カプレット、カプセル剤、液体、および風味をつけたシロップとして提供され得る。そのような剤形は、有効成分の所定量を含んでおり、また当業者に周知の調剤方法によって調製され得る。一般には、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990) を参照されたい。

【0059】

非経口の剤形は、皮下、静脈内（ボラス注射を含む）、筋肉内、および動脈内を含む

10

20

30

40

50

、様々な経路によって患者に投与することができる。それらの投与が典型的には対象の不純物に対する自然な防御物を回避するため、非経口投与の剤形は、特別に無菌であるか、または対象に対する投与に先立って殺菌しておくことができる。非経口の剤形の例は、注射のために準備ができていて溶液、注射のために薬学的に許容可能なビヒクルに溶かされるかまたは懸濁される準備ができていて、乾燥した生成物、注射のために準備ができていて懸濁液、および乳剤を含む。いくつかの実施形態では、注射可能な非経口的注射は、薬学的に許容可能な無菌の、水性あるいは非水性の溶液、分散液、懸濁液、あるいはエマルジョン、および無菌の注入可能な溶液もしくは分散液へと再構成される無菌の粉末を含む。適切な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど、および、それらの適切な混合物）、植物油（オリーブ油など）、および注射可能なオレイン酸エチルなどの有機エステル、またはその適切な混合物を含む。化合物の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを用いることによって、分散液の場合は、要求される粒径の維持と、界面活性剤の使用によって、維持することができる。このような組成物はまた防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などのアジュバントも含み得る。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤と抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、など、によって確保され得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが望ましい場合もある。注射可能な剤形の長期間にわたる吸収は、例えば、モノステアリン酸アルミニウムとゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤の使用によってもたらされ得る。

10

20

【0060】

いくつかの場合において、薬物の効果を長期化するために、皮下または筋肉注射からの薬物の吸収を遅くすることは、しばしば望ましい。これは、水可溶性が乏しい結晶または非晶質の材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。その後、薬物の吸収率は、溶解速度に依存し、それはまた、結晶の大きさおよび結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延された吸収は、油型ビヒクル中に薬物を溶解するかまたは懸濁することにより達成される。

【0061】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシレート化（ethoxylated）イソステアリールアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガント、およびそれらの混合物などの懸濁化剤を含み得る。所望により、および、より効果的な分配のために、化合物は、ポリマーマトリクス、リポソーム、およびミクロスフェアなどの、除放性かまたは標的化された送達系に組み込まれ得る。それらは、例えば、細菌留置フィルターを介する濾過によって、または使用の前に直ちに滅菌水または何らかの無菌で注射可能な媒体中に溶解され得る無菌の固形組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって殺菌され得る。

30

【0062】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより作られる。薬物のポリマーに対する比率及び使用される特定のポリマーの性質によって、薬物放出の速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）、およびポリ（無水物）を含む。デポー剤の注射可能な製剤は、体内組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても調製される。注射可能な調剤は、例えば、細菌留置フィルターを介する濾過によって、または使用の直前に滅菌水または他の無菌で注射可能な媒体中に溶解または分散され得る無菌の固形組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって殺菌され得る。

40

【0063】

注射可能な製剤、例えば、無菌の注射可能な水溶性または油性の懸濁液が、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用する、既知の技術に従って処方されてもよい。無菌の

50

注射可能な製剤はまた、1，3－ブタンジオール中の溶液などの、無毒な、非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒における、無菌の注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルジョンでもよい。使用してもよい許容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液、U．S．P．、および等張の塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として慣例通りに使用される。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激の不揮発性油が使用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

【0064】

経口投与用の固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および果粒剤を含む。そのような固形剤形において、1つ以上の化合物が、少なくとも1つの、クエン酸ナトリウムまたはジカルシウムホスフェートなどの不活性の薬学的に許容可能な担体、および／または、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびサリチル酸などの充填剤もしくは増量剤；b) カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴムなどの結合剤；c) グリセリンなどの希釈剤；d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカのデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；e) パラフィンなどの溶液緩染剤；f) 第四アンモニウム化合物などの吸収促進物質；g) セチルアルコールおよびグリセロール・モノステアレートなどの湿潤剤；h) カオリンおよびベントナイト粘土 (bentonite clay) などの吸収性物質；ならびにi) 滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物などの滑沢剤、と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。

【0065】

同様のタイプの固体の組成物が、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコールを使用して、軟性および剛性の充填ゼラチンカプセル中の充填材として、採用され得る。錠剤、ドラゼー、カプセル剤、丸剤、および果粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング、および製薬調剤技術の分野で周知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルにより調製され得る。それらは任意選択で乳白剤を含み、および、胃管の特定の部分において、遅延して、活性成分のみを、または活性成分を優先的に、放出する組成物であり得る。活性剤の放出を遅らせるのに役立ち得る材料の例として、高分子物質およびワックスが挙げられ得る。

【0066】

局所投与用の剤形は、粉末剤、噴霧剤、軟膏剤、および吸入剤を含み得る。本発明の化合物は、無菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および、要求され得る任意の必要な保存剤、緩衝剤、または噴射剤と混合される場合がある。眼科用製剤、眼の軟膏剤、粉末剤および水剤は、本発明の範囲内にあるものと企図される。化合物を含む水性液状組成物もまた企図される。

【0067】

経口投与用の液体剤形として、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、液体の剤形は、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野で一般的に使用される不活性の希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1，3－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、カスター油、および胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合、などの可溶化剤および乳化剤を含み得る。

【0068】

不活性の希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤、甘味料、香味料、および芳香剤などのアジュバントを含み得る。本発明の化合物の局所または

10

20

30

40

50

経皮投与のための剤形として、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液、噴霧剤、吸入剤、またはパッチが挙げられる。所望の化合物は、無菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および、要求され得る任意の必要な防腐剤または緩衝剤と、混合される。眼科用製剤、点耳液、眼の軟膏剤、粉末剤および水剤も、本発明の範囲内にあるものと企図される。軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、動物および植物の脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および、酸化亜鉛、または、それらの混合物を含有し得る。

【0069】

粉末剤および噴霧剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、または、それら物質の混合物を含有し得る。噴霧剤は付加的に、クロロフルオロヒドロカーボンなどの通常の噴射剤を含有し得る。

【0070】

化合物は、リポソームの形態でも投与され得る。当該技術分野で知られているように、リポソームは、一般にリン脂質または他の脂質物質から誘導される。リポソームは、水性媒体中に分散する単層または多層状の水和した液晶によって形成される。リポソームを形成することができる任意の無毒で生理学的に許容可能で代謝可能な脂質が使用されてもよい。リポソーム形態の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、防腐剤などを含有してもよい。好ましい脂質は、別々に又はともに使用される、天然および合成のリン脂質とホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを形成する方法は、当該技術分野で知られている。例えば、Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq. を参照されたい。

【0071】

いくつかの実施形態では、上記の濃度もしくは投与量の抗菌剤または抗菌アジュバントの1つ以上が、生物分解性か非生物分解性のどちらかの、薬学的または薬理学的に許容可能な、担体、賦形剤、または希釈液と組み合わせられ得る。担体の典型的な例として、決して限定されないが、ポリ（エチレンービニル）アセテート、乳酸とグリコール酸のコポリマー、ポリ（乳酸）、ゼラチン、コラーゲンマトリックス、ポリサッカリド、ポリ（D、Lラクチド）、ポリ（リンゴ酸）、ポリ（カプロラクトン）、セルロース、アルブミン、デンプン、カゼイン、デキストラン、ポリエステル、エタノール、メタクリレート（methacrylate）、ポリウレタン、ポリエチレン、ビニルポリマー、グリコール、それらの混合物などが挙げられる。標準的な賦形剤には、ゼラチン、カゼイン、レシチン、アラビアゴム、コレステロール、トラガント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、セトステアリールアルコール、セトマクロゴール乳化剤、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非晶質のセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、糖、およびデンプンが含まれる。

【0072】

当業者に明白であるように、当該技術分野で知られている特定の担体および担体の組合せは、意図した使用の観点から、それらの特質と放出特性に基づいて選択され得る。具体的には、担体は、pH感受性、熱感受性、熱ゲル化性であり得、徐放または即時バーストのためにアレンジされ得る。いくつかの実施形態では、異なるクラスの担体が、例えば、即時バーストの後に徐放性が続くというような多面効果のために併用されてもよい。

【0073】

他の実施形態では、上述の濃度または投与量の抗菌剤または抗菌アジュバントの1つ以上は、送達のためにカプセルに入れられる場合がある。具体的には、化合物は生物分解性ミクロスフェア、マイクロカプセル、微粒子、または、ナノスフェアのカプセルに入れられ得る。送達ビヒクルは、例えば、ヒアルロン酸、ポリエチレングリコール、ポリ（乳酸）、ゼラチン、ポリ（ε-カプロラクトン）、または、ポリ（乳-グリコール）酸ポリマーから構成され得る。組合せが使用されてもよく、例えば、ゼラチンのナノスフェアがポリ（乳-グリコール）酸のポリマーでコーティングされてもよい。当業者に明白なように、これらの、および他の適切な送達ビヒクルが、当該技術分野で知られるプロトコルによって調製され、および化合物の送達のために利用されてもよい。

10

【0074】

上述の抗菌剤が、送達の改良のために当該技術分野で知られている浸透促進剤と組み合わされてもよいことに留意されたい。浸透促進剤の例として、決して限定するものではないが、米国特許番号第3,472,931号；第3,527,864号；第3,896,238号；第3,903,256号；第3,952,099号；第4,046,886号；第4,130,643号；第4,130,667号；第4,299,826号；第4,335,115号；第4,343,798号；第4,379,454号；第4,405,616号；第4,746,515号；第4,788,062号；第4,820,720号；第4,863,738号；第4,863,970号；および、第5,378,730号；英国特許番号第1,011,949号；および Idson、1975年、J. Pharm. Sci. 64:901-924に記載される化合物が挙げられる。

20

【0075】

「薬学的に許容可能な塩」は、親の抗菌化合物または抗菌アジュバント化合物の所望の生物活性を保持し、および、いかなる望ましくない毒物性効果も与えない塩を含む。そのような塩の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、などの酸の塩；酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、安息香酸、パモ酸、アルギン酸、メタンスルホン酸、ナフタリンスルホン酸、などの塩である。また、ナトリウム、カリウム、リチウム、亜鉛、銅、バリウム、ビスマス、カルシウム、などの、カチオンの塩；または、トリアルキルアンモニウムなどの有機カチオンも含まれる。上記の塩の組合せもまた有用である。塩を含まない形態で本明細書に開示される化合物、および、薬学的に許容可能な塩の形態のアナログの化合物は、どちらも本発明の化合物であることが理解されよう。さらに、プロドラッグ、例えば、本明細書に開示される化合物のエステルは、本発明の化合物である。本発明の化合物の酸付加塩、カルボン酸塩、アミノ酸追加塩の調製および使用、ならびに双性イオン塩も、健全な医学的判断の範囲内で、不適当な毒性、炎症、アレルギー応答などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織に接する使用に適し、合理的なベネフィット／リスク比に見合い、および、それらの意図した使用にとって効果的である場合、薬学的に許容可能と考えられる。そのような塩類として、また、本発明の化合物の様々な溶媒和物および水和物が挙げられ得る。

30

【0076】

いくつかの実施形態では、記載された抗菌性化合物は、医薬化合物として、例えば、ヒトの処置のために、または、獣医学の化合物として、動物、家禽、家畜などの処置ならびに水産養殖および農業の利用のために、使用される。

40

【0077】

本発明の様々な実施形態が上に記載されているが、そこで改変がなされることもあり、添付の請求項は、本発明の精神と範囲に含まれるそのような全ての改変を含めるように意図されることが認識され、理解されよう。

【0078】

特定の実施形態は、実施例を使用して、ここで例示される。

【実施例】

【0079】

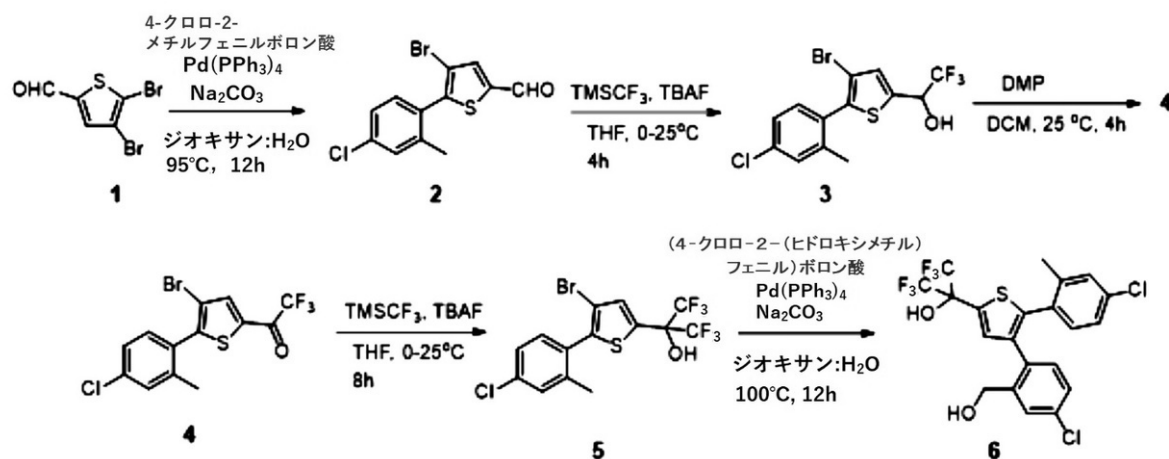
50

実施例 1

2-(4-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【0080】

【化3】



10

20

【0081】

4-ブromo-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-カルバルデヒドの合成 (2)

4,5-ジブromothiophene-2-carbaldehyde (2.0 g, 7.41 mmol, 1.0 当量)、4-クロロ-2-メチルフェニルボロン酸 (1.2 g, 7.04 mmol, 0.95 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.428 g, 0.37 mmol, 0.05 当量)、 Na_2CO_3 (1.57 g, 14.8 mmol, 2.0 当量) を炎で乾燥させた丸底フラスコに入れた。ジオキサン： H_2O 混合物 (20 mL：6 mL) を添加し、生じた反応混合物をアルゴンで15分間パージした。反応物を12時間、およそ95°Cの温度で加熱し、その間、出発物質の完全な消費をTLCにおいて観察した。反応物を室温まで冷まし、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の5% EtOAc) によって精製して黄緑色の液体として表題化合物4-ブromo-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-カルバルデヒド2 (1.9 g, 82%) を得た。

30

【0082】

1-(4-ブromo-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (3) の合成

0°Cの無水THF (20 mL) 中の4-ブromo-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-カルバルデヒド2 (1.90 g, 6.03 mmol, 1.0 当量) を、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン (1.20 mL, 7.84 mmol, 1.3 当量) で処理し、続いてテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (THF中1 M, 0.2 mL, 0.1 当量) で処理した。反応物を室温で30分間攪拌した。OTMS中間物の形成が観察された。反応混合物に化学量論量のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (THF中1 M, 2.0 mL, 1.0 当量) を添加して、OTMS中間物を開裂した。反応物を室温で3時間攪拌し続けた。反応の完了の後、EtOAcおよび水で希釈した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、10% EtOAc) によって精製して表題化合物1-(4-ブromo-5-(4-クロロ-2-メ

40

50

チルフェニル) チオフェン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール 3 (1.62 g、70.1%) を黄色液体として得た。

【0083】

1-(4-ブロモ-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン (4) の合成

1-(4-ブロモ-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール 3 (1.62 g、4.22 mmol、1.0 当量) を DCM (16 mL) に溶解させ、0℃で30分の時間に渡ってデスーマーチンペルヨージナン (3.6 g、8.43 mmol、2 当量) を段階的に添加した。反応物を室温で3時間攪拌し続けた。反応の完了の後、DCM および水で希釈した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、3% EtOAc) によって精製して表題化合物 1-(4-ブロモ-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン 4 (1.40 g、70.1%) を白色液体として得た。

10

【0084】

2-(4-ブロモ-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (5) の合成

0℃の無水 THF (14 mL) 中の 1-(4-ブロモ-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン 4 (1.40 g、3.65 mmol、1.0 当量) を、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン (1.0 mL、7.28 mmol、2.0 当量) で処理し、続いてテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (THF 中 1 M、0.1 mL、0.1 当量) で処理した。反応物を室温で30分間攪拌した。中間生成物として OTMS 生成物の形成が観察された。反応混合物に化学量論量のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (THF 中 1 M、1.0 mL、1.0 当量) を添加して、OTMS 中間物を開裂した。反応物を室温で7時間攪拌した。反応の完了の後、EtOAc および水で希釈した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、10% EtOAc) によって精製して表題化合物 2-(4-ブロモ-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 5 (0.86 g、52.12%) を粘性液として得た。

20

30

【0085】

2-(4-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (6) の合成

2-(4-ブロモ-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 5 (0.86 g、1.89 mmol、1.0 当量)、(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸 (0.42 g、2.27 mmol、1.2 当量)、Pd (Pd (PPh₃)₄) (0.11 g、0.094 mmol、0.05 当量)、Na₂CO₃ (0.6 g、5.68 mmol、3.0 当量) を炎で乾燥させた丸底フラスコに入れた。ジオキサン:H₂O 混合物 (10 mL:5 mL) を添加し、生じた反応混合物をアルゴンで15分間パージした。その後、反応物を12時間、およそ100℃の温度で加熱し、その間、出発物質の完全な消費を TLC において観察した。反応物を室温まで冷まし、水で希釈し、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、20% EtOAc) に精製し、続いて凍結乾燥して表題化合物 2-4-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 6 (0.

40

50

62 g、64%)を無色の固形物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19–7.07 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.00 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.94, 140.05, 139.10, 137.44, 134.86, 134.30, 132.80, 132.66, 131.98, 131.25, 130.68, 130.60, 130.32, 128.58, 127.95, 126.23, 124.10, 120.29, 77.36, 76.42, 62.50, 20.36; ESI-HRMS C₂₁H₁₄Cl₂F₆O₂Sの計算値: 513.9996 実測値 m/z: 512.9940 [M-H]⁻; HPLCで純度: 98.85% (t_R=9.89分)。

10

【0086】

実施例2

2-(5-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

の合成
ボロン酸の添加の順序が逆にされる以外、この化合物は全般的に実施例1の方法に従って合成され、つまり、(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸を第1の工程で、および4-クロロ-2-メチルフェニルボロン酸を最後の工程において使用した。

20

【0087】

実施例3

最小阻止濃度(MIC)の測定

B. anthracis (炭疽菌)の種菌を、コロニーをヒツジ血液寒天培地プレート(BAP)の中で18~24時間懸濁することにより、調製された。B. anthracisのプレートを36~48時間35℃でインキュベートした。MICを、CLSIガイドライン(Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015)にしたがって96ウェルのマイクロプレート微量希釈法により決定した。

【0088】

以下の表は、化合物DNM94A、DNM95A、シプロフロキサシン、およびコリスチン(GT64=64マイクログラム/mL超)による、Bacillus anthracisの多くの菌株に対する抗菌効果を実証する、化合物について実験の結果を示す。

30

【0089】

40

50

【表 1】

コリスチン		DNM95A	DNM94A	シプロフロキサシン
Vollum1B	GT64	1	1	0.03
Sterne	GT64	1	1	0.03
Ames	GT64	1	1	0.03
K1938	GT64	1	1	0.03
K5926	GT64	1	1	0.015
K7038	32	1	1	0.03
SK57	GT64	0.5	1	0.03
K7978	GT64	1	1	0.03
Africa33	GT64	1	1	0.03
K8091	GT64	1	1	0.03
K4539		1	1	0.06
K9724		1	1	0.06
SP500-53		1	1	0.03
BA1086		1	1	0.03
TX2		1	1	0.03
Colorado		1	1	0.03
V770		1	1	0.03
NH		0.5	1	0.06
Texas		1	1	0.03
17T5		1	1	0.06
Ohio		1	1	0.03
BA0018		1	1	0.03
BA1024		1	1	0.03
BA1007		1	1	0.03
K5135		1	1	0.03
K1887		1	1	0.03
K6835		1	1	0.03
K2762		1	1	0.015
K7665		1	1	0.03
K4241		1	1	0.03
MIC50	GT64	1	1	0.03
MIC90	GT64	1	1	0.06

上掲の値は全て $\mu\text{g/ml}$ で表示

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2023/050462
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07D 333/16 (2006.01), A61K 31/381 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), A61P 31/08 (2006.01), C07D 333/22 (2006.01) CPC: C07D 333/16 (2020.01), A61P 31/04 (2020.01), A61P 31/08 (2020.01), C07D 333/22 (2020.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D 333/16 (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Databases: Questel Orbit (FAMPAT), STN (Registry and CAPLUS)		
Keywords: antimicrobial*, antibacterial*, thiophenemethanols, antibiotic, adjuvant, bacterial infection		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CA3092144 A1 (WU, F. et al.) 12 September 2019 (12-09-2019) *whole document*	1-20
Y	CA2828748 A1 (WU, F. et al.) 07 September 2012 (07-09-2012) *abstract and claims 1-27 and 30*	1-20
A	ARASAVELLI, A. M. et al. "Design and synthesis of 4,5-diaryl/heteroarylthiophene-2-carboxylic acid derivatives and evaluation of their biological activities" Heterocycle Communications 2017 Vol. 23, No.1, pages 9-14 *compounds 8a-h page 12 and table 1*	1-20
A	US4381311 A (HABER, S. B.) 26 April 1983 (26-04-1983) *whole document*	1-4 and 18
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* "A" "D" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date 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) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 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 08 June 2023 (08-06-2023)		Date of mailing of the international search report 16 July 2023 (16-07-2023)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Drake Baird (873) 455-3717

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2023/050462

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA3092144A1	12 September 2019 (12-09-2019)	CN112166109A	01 January 2021 (01-01-2021)
		EP3762376A1	13 January 2021 (13-01-2021)
		EP3762376A4	20 October 2021 (20-10-2021)
		EP3762376B1	01 March 2023 (01-03-2023)
		JP2021516680A	08 July 2021 (08-07-2021)
		US2021017147A1	21 January 2021 (21-01-2021)
		US11306067B2	19 April 2022 (19-04-2022)
		WO2019169479A1	12 September 2019 (12-09-2019)
CA2828748A1	07 September 2012 (07-09-2012)	CA2828748C	25 June 2019 (25-06-2019)
		AU2012222832A1	17 October 2013 (17-10-2013)
		AU2012222832B2	30 March 2017 (30-03-2017)
		CN103619836A	05 March 2014 (05-03-2014)
		EP2681208A1	08 January 2014 (08-01-2014)
		EP2681208A4	26 November 2014 (26-11-2014)
		EP2681208B1	18 May 2016 (18-05-2016)
		ES2583093T3	19 September 2016 (19-09-2016)
		JP2014506895A	20 March 2014 (20-03-2014)
		JP6050763B2	21 December 2016 (21-12-2016)
		KR20140038379A	28 March 2014 (28-03-2014)
		NZ617418A	27 February 2015 (27-02-2015)
		US2014309266A1	16 October 2014 (16-10-2014)
		US9012655B2	21 April 2015 (21-04-2015)
		WO2012116452A1	07 September 2012 (07-09-2012)
		ZA201307303B	25 July 2014 (25-07-2014)
US4381311A	26 April 1983 (26-04-1983)	DK579281A	30 June 1982 (30-06-1982)
		EP0055470A1	07 July 1982 (07-07-1982)
		JPS57134480A	19 August 1982 (19-08-1982)

(51) 国際特許分類

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 38/12

A 6 1 K 31/43

A 6 1 K 31/43
A 6 1 K 31/381

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW
,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL
,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

カナダ ビー4エヌ 3ブイ8 ノバスコシア州 サウス・オールトン ハイウェイ 12 3805

Fターム (参考) 4C084 AA19 BA17 BA24 DA43 NA05 ZB351 ZB352 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 CC04 EA12 EA13 MA01 MA02 MA04
MA05 MA52 MA55 NA14 ZB35