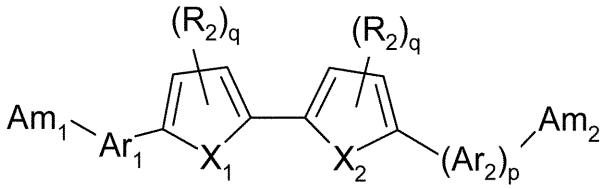
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成21年7月2日(2009.7.2)

【公開番号】特開2006-328065(P2006-328065A)
【公開日】平成18年12月7日(2006.12.7)
【年通号数】公開・登録公報2006-048
【出願番号】特願2006-139710(P2006-139710)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 307/54　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 307/68　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/341　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/443　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 333/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/381　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 409/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4436　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 345/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/33　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 421/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4427　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4184　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 333/38　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 33/02　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 307/54
Ｃ０７Ｄ 307/68　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/341
Ｃ０７Ｄ 405/14
Ａ６１Ｋ 31/443
Ｃ０７Ｄ 333/18
Ａ６１Ｋ 31/381
Ｃ０７Ｄ 409/14
Ａ６１Ｋ 31/4436
Ｃ０７Ｄ 345/00
Ａ６１Ｋ 31/33
Ｃ０７Ｄ 421/14
Ａ６１Ｋ 31/4427
Ａ６１Ｋ 31/4184
Ｃ０７Ｄ 333/38
Ａ６１Ｐ 31/00
Ａ６１Ｐ 33/02

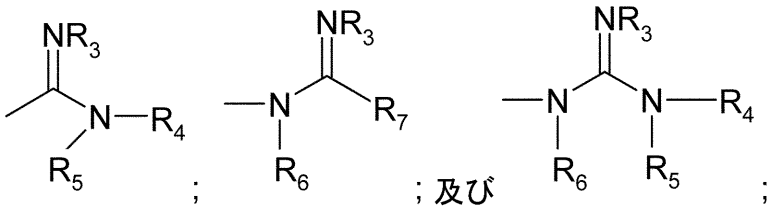
【手続補正書】
【提出日】平成21年5月18日(2009.5.18)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：
【化１】



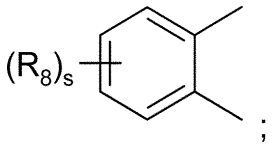
(I)

（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；
ｐは、０～１の整数であり；
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；
各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；
Ar_1、及びAr_2は、独立に、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；
Am_1、及びAm_2は、それぞれ：
【化２】



であり；
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに：

【化３】



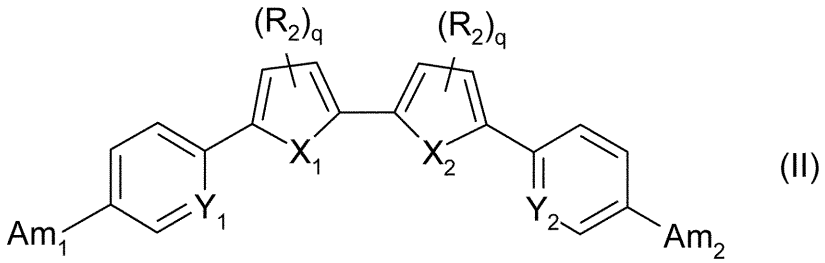
であり；

ｓは１～４の整数であり、Ｒ$_8$はＨ、又はＣＯＮＨＲ$_9$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$であり、Ｒ$_9$はアルキルであり、Ｒ$_{10}$、及びＲ$_{11}$は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。

【請求項２】

Ａｒ$_1$、及びＡｒ$_2$は、それぞれ独立に、フェニル、及びピリジンからなる群から選択され、式（Ｉ）の化合物は、下記の構造、又はその医薬として許容し得る塩を有する、請求項１記載の化合物：

【化４】



(II)

（式中、Ｘ$_1$、及びＸ$_2$は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びＮＲ$_1$からなる群から選択され、Ｒ$_1$は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；

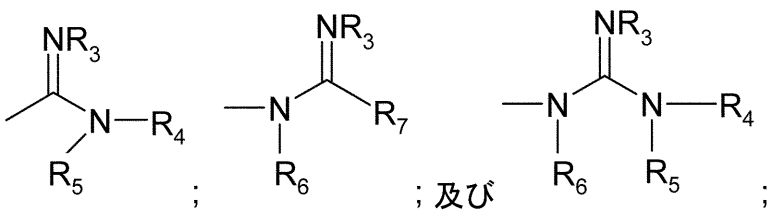
Ｙ$_1$、及びＹ$_2$は、それぞれ独立に、ＣＨ、及びＮからなる群から選択され；

各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

各Ｒ$_2$は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

Ａｍ$_1$、及びＡｍ$_2$は、それぞれ：

【化５】



；及び ；

であり；

各Ｒ$_3$は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

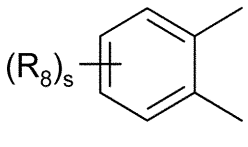
各Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、及びＲ$_7$は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアル

キル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは

R_3、及びR_4は、ともに：

【化６】



；

であり；

sは１～４の整数であり、R_8はH、又は$CONHR_9NR_{10}R_{11}$であり、R_9はアルキルであり、R_{10}、及びR_{11}は、それぞれ独立に、H、及びアルキルからなる群から選択される）。

【請求項３】

前記化合物が：

５，５'－ビス－（４－N－ヒドロキシベンズアミジン）－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－［４－（N－メトキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－［４－（N－メトキシアミジノ）－２－ピリジル］－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビチオフェン；

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビチオフェン；

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビセレノフェン；及び

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビセレノフェン、又はその医薬として許容し得る塩からなる群から選択される、請求項２に記載の化合物。

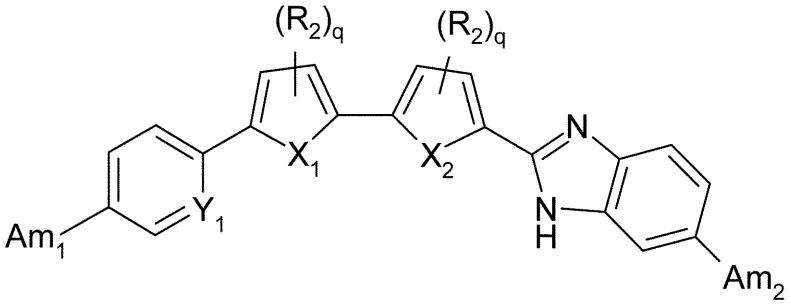
【請求項４】

前記医薬として許容し得る塩が、塩酸塩、酢酸塩、及びマレイン酸塩からなる群から選択される、請求項２記載の化合物。

【請求項５】

Ar_1は、フェニル、及びピリジンからなる群から選択され、Ar_2はベンズイミダゾールであり、式（Ｉ）の化合物は、下記の構造、又はその医薬として許容し得る塩を有する請求項１記載の化合物：

【化７】



(III)

（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；

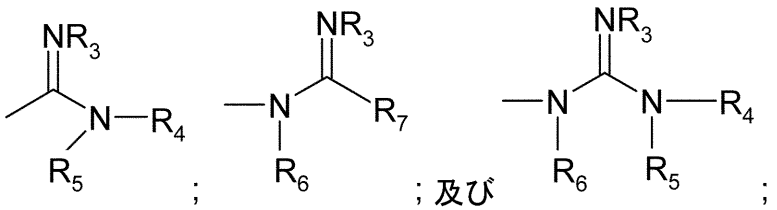
Y_1は、ＣＨ、及びＮからなる群から選択され；

各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

Am_1、及びAm_2は、それぞれ：

【化８】



であり；

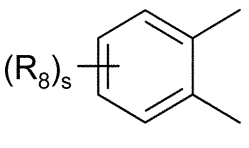
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

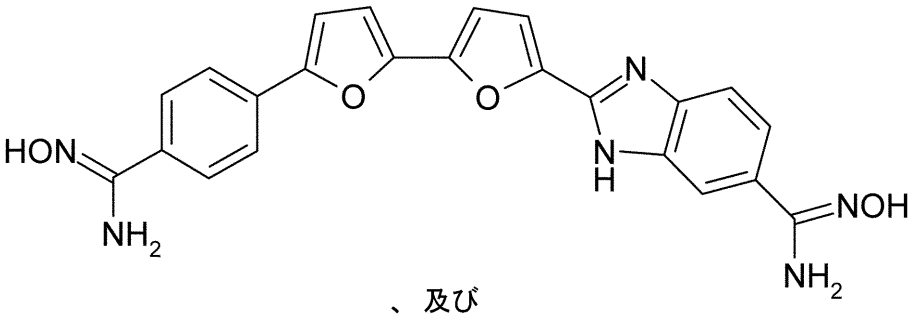
R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは

R_3、及びR_4は、ともに：

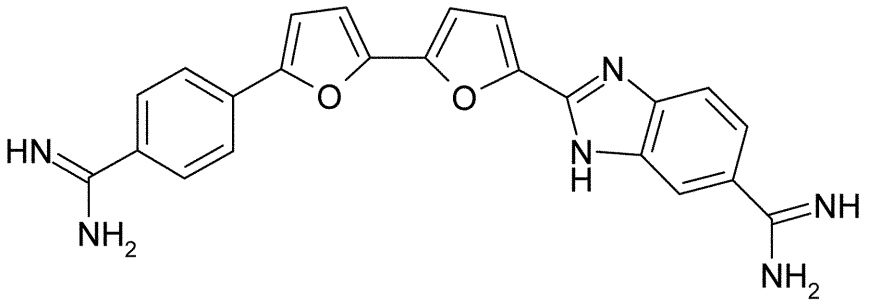
【化９】



であり；
　ｓは１～４の整数であり、Ｒ$_8$はＨ、又はＣＯＮＨＲ$_9$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$であり、Ｒ$_9$はアルキルであり、Ｒ$_{10}$、及びＲ$_{11}$は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。
【請求項６】
　前記化合物は：
【化１０】

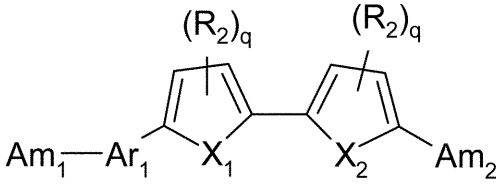


、及び



.

からなる群から選択される、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
　前記医薬として許容し得る塩は、酢酸塩である請求項５に記載の化合物。
【請求項８】
　ｐは０であり、式（Ｉ）の化合物は、下記の構造、又はその医薬として許容し得る塩を有する、請求項１に記載の化合物：
【化１１】



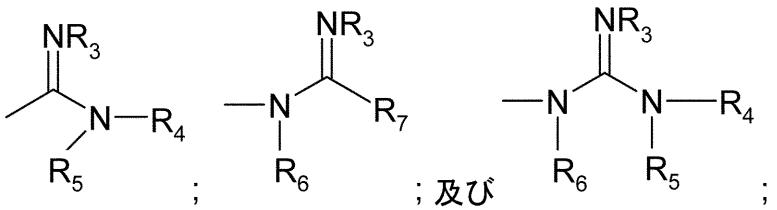
(IV)

（式中、Ｘ$_1$、及びＸ$_2$は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びＮＲ$_1$からなる群から選択され、Ｒ$_1$は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；
　Ａｒ$_1$は、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；
　各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

各Ｒ$_2$は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

Ａｍ$_1$、及びＡｍ$_2$は、それぞれ：

【化１２】



；及び ；

であり；

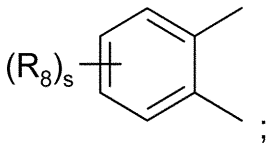
各Ｒ$_3$は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

各Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、及びＲ$_7$は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、ともに、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$ヒドロキシアルキル、又はＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキレンを表し；あるいは

Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、ともに：

【化１３】



；

であり；

ｓは１～４の整数であり、Ｒ$_8$はＨ、又はＣＯＮＨＲ$_9$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$であり、Ｒ$_9$はアルキルであり、Ｒ$_{10}$、及びＲ$_{11}$は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。

【請求項９】

前記化合物が：

Ｎ－ヒドロキシ－５'－［４－（Ｎ－ヒドロキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフラン－５－カルボキサミジン；

Ｎ－アセトキシ－５'－［４－（Ｎ－アセトキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフラン－５－カルボキサミジン；

５'－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビフラン－５－カルボキサミジン；

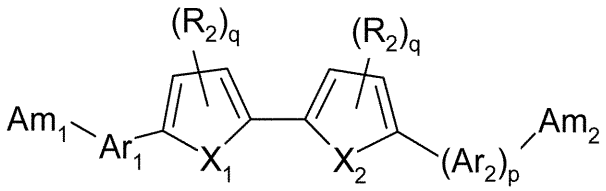
Ｎ－ヒドロキシ－６－［５'－（ヒドロキシアミジノ）－２，２'－ビフラン－５－イル］－ニコチンアミジン；及び

６－（５'－アミジノ－２，２'－ビフラン－５－イル）－ニコチンアミジン、又はその医薬として許容し得る塩からなる群から選択される、請求項８記載の化合物。

【請求項１０】

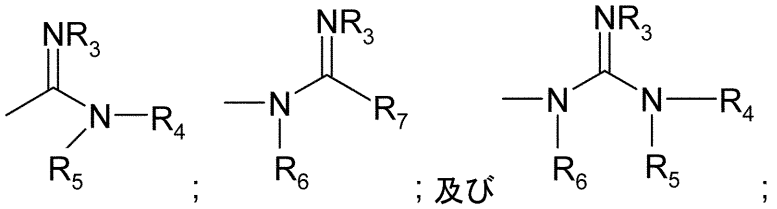
前記医薬として許容し得る塩は、塩酸塩である、請求項８に記載の化合物。

【請求項１１】
（ａ）請求項１の化合物と；
（ｂ）薬学的に許容可能な担体とを含む医薬製剤。
【請求項１２】
式（Ｉ）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む、微生物感染症の治療を必要とする対象の微生物感染症を治療するための医薬組成物：
【化１４】



(I)

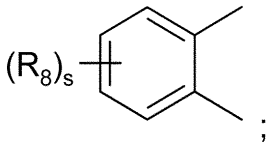
（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；
ｐは、０～１の整数であり；
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；
各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；
Ar_1、及びAr_2は、独立に、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；
Am_1、及びAm_2は、それぞれ：
【化１５】



；及び ；

であり；
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに：

【化１６】



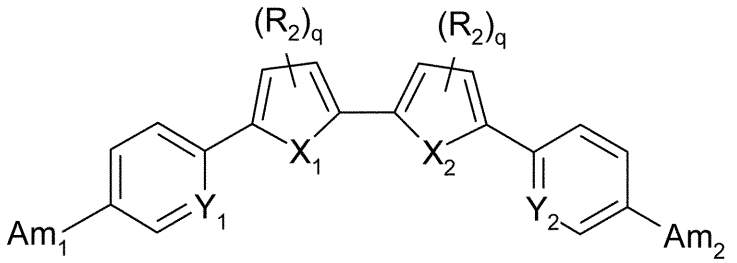
であり；

ｓは１～４の整数であり、Ｒ８はＨ、又はＣＯＮＨＲ９ＮＲ１０Ｒ１１であり、Ｒ９はアルキルであり、Ｒ１０、及びＲ１１は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。

【請求項１３】

Ａｒ１、及びＡｒ２は、それぞれ独立に、フェニル、及びピリジンからなる群から選択され、式（Ｉ）の化合物は、下記の構造、又はその医薬として許容し得る塩を有する請求項１２に記載の医薬組成物：

【化１７】



(II)

（式中、Ｘ１、及びＸ２は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びＮＲ１からなる群から選択され、Ｒ１は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；

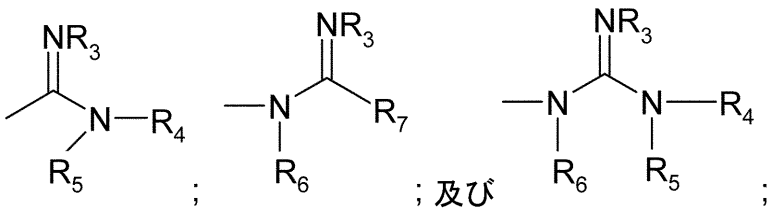
Ｙ１、及びＹ２は、それぞれ独立に、ＣＨ、及びＮからなる群から選択され；

各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

各Ｒ２は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

Ａｍ１、及びＡｍ２は、それぞれ：

【化１８】



；及び ；

であり；

各Ｒ３は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

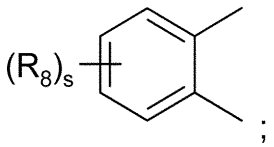
各Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアル

キル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは

R_3、及びR_4は、ともに：

【化１９】



；

であり；

sは１～４の整数であり、R_8はH、又は$CONHR_9NR_{10}R_{11}$であり、R_9はアルキルであり、R_{10}、及びR_{11}は、それぞれ独立に、H、及びアルキルからなる群から選択される）。

【請求項１４】

前記化合物が：

５，５'－ビス－（４－N－ヒドロキシベンズアミジン）－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－［４－（N－メトキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－フラン；

５，５'－ビス－［４－（N－メトキシアミジノ）－２－ピリジル］－２，２'－ビフラン；

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビチオフェン；

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビチオフェン；

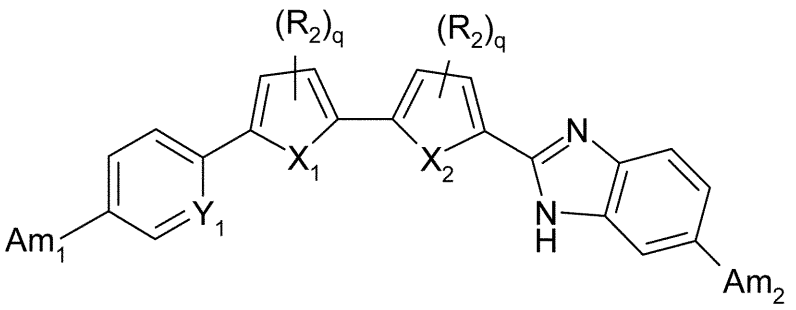
５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビセレノフェン；及び

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビセレノフェン、又はその医薬として許容し得る塩からなる群から選択される、請求項１３記載の医薬組成物。

【請求項１５】

Ar_1は、フェニル、及びピリジンからなる群から選択され、Ar_2はベンズイミダゾールであり、式（Ｉ）の化合物は、下記の構造、又はその医薬として許容し得る塩を有する、請求項１２記載の医薬組成物：

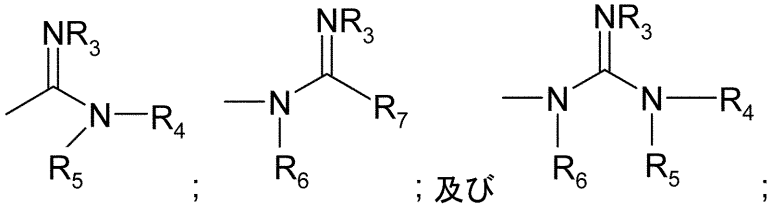
【化２０】



(III)

（式中、X_1、及びX_2は、独立に、O、S、Se、Te、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換ア

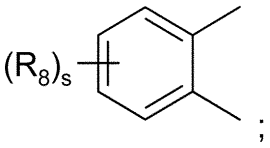
リールからなる群から選択され；
　Y_1は、ＣＨ、及びＮからなる群から選択され；
　各ｑは、独立に、０～２の整数であり；
　各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；
　Am_1、及びAm_2は、それぞれ：
【化２１】



；及び

；

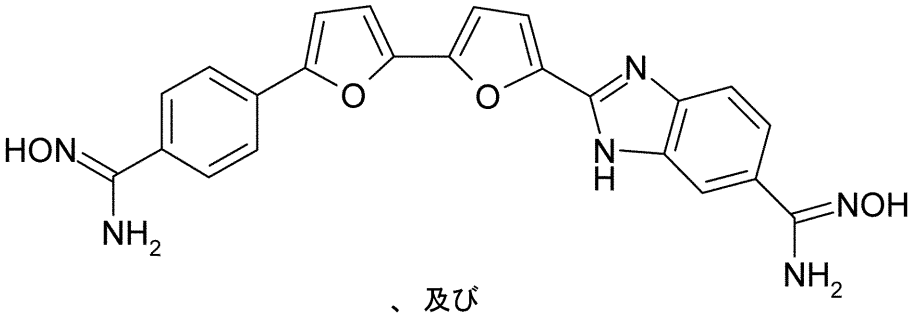
であり；
　各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；
　各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは
　R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは
　R_3、及びR_4は、ともに：
【化２２】



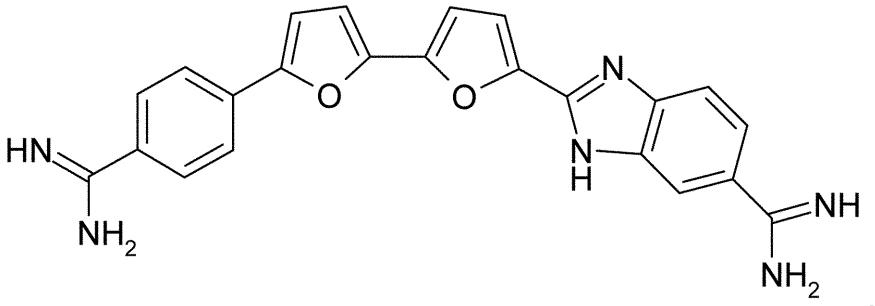
；

であり；
　ｓは１～４の整数であり、R_8はＨ、又はＣＯＮＨR_9Ｎ$R_{10}$$R_{11}$であり、$R_9$はアルキルであり、$R_{10}$、及び$R_{11}$は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。
【請求項１６】
　前記化合物が：

【化２３】



、及び

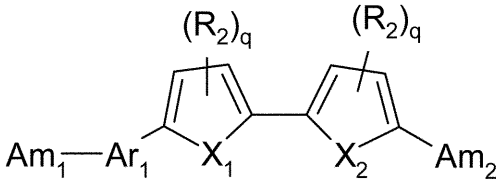


からなる群から選択される、請求項１５記載の医薬組成物。

【請求項１７】

ｐは０であり、式（Ｉ）の化合物が、下記の構造を有するか、又はその医薬として許容し得る塩である、請求項１２記載の医薬組成物：

【化２４】



(IV)

（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；

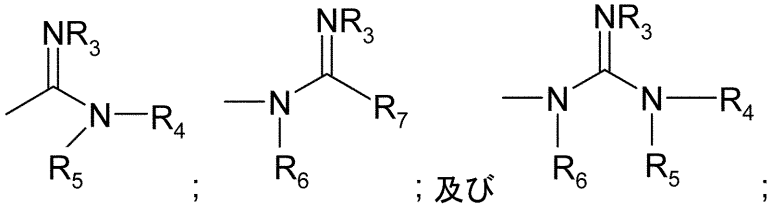
Ar_1は、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；

各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

Am_1、及びAm_2は、それぞれ：

【化２５】



；及び

；

であり；

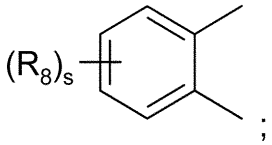
各Ｒ３は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

各Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

Ｒ３、及びＲ４は、ともに、Ｃ２～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０ヒドロキシアルキル、又はＣ２～Ｃ１０アルキレンを表し；あるいは

Ｒ３、及びＲ４は、ともに：

【化２６】



；

であり；

ｓは１～４の整数であり、Ｒ８はＨ、又はＣＯＮＨＲ９ＮＲ１０Ｒ１１であり、Ｒ９はアルキルであり、Ｒ１０、及びＲ１１は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。

【請求項１８】

前記化合物が：

Ｎ－ヒドロキシ－５'－［４－（Ｎ－ヒドロキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフラン－５－カルボキサミジン；

Ｎ－アセトキシ－５'－［４－（Ｎ－アセトキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフラン－５－カルボキサミジン；

５'－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビフラン－５－カルボキサミジン；

Ｎ－ヒドロキシ－６－［５'－（Ｎ－ヒドロキシアミジノ）－２，２'－ビフラン－５－イル］－ニコチンアミジン；

６－（５'－アミジノ－２，２'－ビフラン－５－イル）－ニコチンアミジン、又はその医薬として許容し得る塩からなる群から選択される、請求項１７記載の医薬組成物。

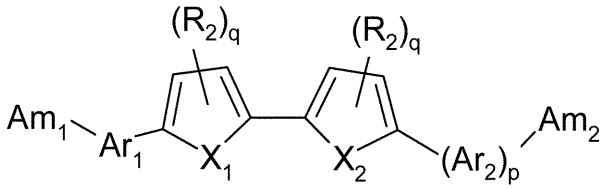
【請求項１９】

前記微生物感染症は、トリパノソーマ属感染症、プラスモジウム属感染症、及びレーシュマニア属感染症からなる群から選択される、請求項１２記載の医薬組成物。

【請求項２０】

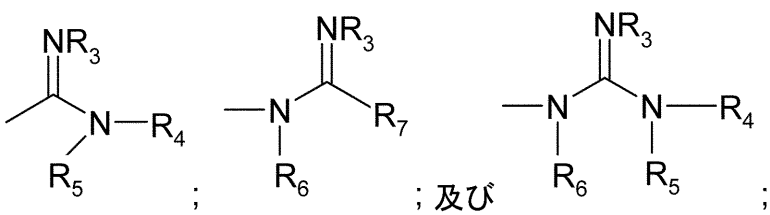
前記トリパノソーマ属は、トリパノソーマブルーセイローデシエンス、トリパノソーマブルーセイガンビエンス、トリパノソーマブルーセイブルーセイ、及びトリパノソーマク

ルージからなる群から選択される、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
前記プラスモジウム属は、プラスモジウムファルシパルムである、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記レーシュマニア属は、レーシュマニアドノヴァニ、及びレーシュマニアメキシカナアマゾネンシスからなる群から選択される、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
式（Ｉ）の化合物が、医薬として許容し得る塩の形態である、請求項１２記載の医薬組成物。
【請求項２４】
前記医薬として許容し得る塩は、塩酸塩、酢酸塩、及びマレイン酸塩からなる群から選択される、請求項２３に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
（ａ）感染症の危険性のある対象における微生物感染症；
（ｂ）微生物感染症の再発；及び
（ｃ）それらの組合せ
の１つの発生を防止、又は低減するための、請求項１２記載の医薬組成物。
【請求項２６】
下記式（Ｉ）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩の製造方法であって：
【化２７】



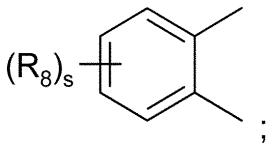
(I)

（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；
ｐは、０～１の整数であり；
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；
各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；
Ar_1、及びAr_2は、独立に、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；
Am_1、及びAm_2は、それぞれ：
【化２８】



；　；及び　；

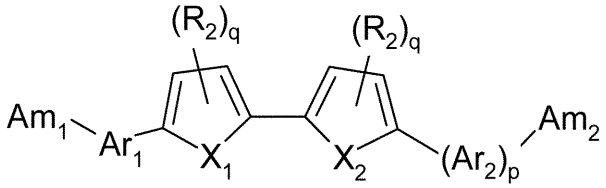
であり；
各R_3は、独立に、H、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに：
【化２９】



；

であり；
ｓは１～４の整数であり、R_8はH、又はCONHR_9N$R_{10}R_{11}$であり、R_9はアルキルであり、R_{10}、及びR_{11}は、それぞれ独立に、H、及びアルキルからなる群から選択される）、
下記ステップを含む前記方法：
（ａ）第１のシアノ置換複素環式化合物をＮ－ブロモスクシンイミドと接触させて、第１のブロモ複素環式化合物を形成するステップと；
（ｂ）前記第１のブロモ複素環式化合物を第２の複素環式化合物と結合させて、第３の複素環式化合物を形成するステップと；
（ｃ）前記第３の複素環式化合物を：
（ｉ）強酸、及び無水アルコール、次いでアンモニア、及び無水アルコールと反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成する；
（ｉｉ）塩酸ヒドロキシルアミン、及び塩基と反応させて、ビスアミドキシムである式（Ｉ）の化合物を形成する；又は
（ｉｉｉ）リチウムビス（トリアルキルシリル）アミドと一定時間反応させ、次いで強酸と一定時間反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成するステップ。
【請求項２７】
（ａ）前記第３の複素環式化合物をＮ－ブロモスクシンイミドと反応させて、第２のブロモ複素環式化合物を形成するステップと；
（ｂ）前記第２のブロモ複素環式化合物を：
（ｉ）シアン化第一銅と接触させて、ジニトリルを形成する；又は
（ｉｉ）シアノ置換アリールボロン酸、及びパラジウム触媒と接触させて、ジニトリルを形成するステップと；
（ｃ）前記ジニトリルを：
（ｉ）強酸、及び無水アルコールと反応させて、中間ジイミド酸塩を形成し、次いでアンモニア、及び無水アルコールと反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成する；
（ｉｉ）塩酸ヒドロキシルアミン、及び塩基と反応させて、ビスアミドキシムである式（Ｉ）の化合物を形成する；又は
（ｉｉｉ）リチウムビス（トリアルキルシリル）アミドと一定時間反応させ、次いで強酸、及びアルコールと一定時間反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形

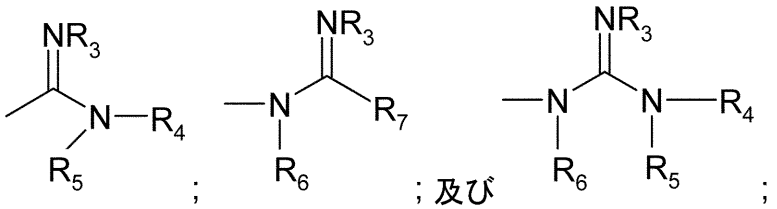
成するステップとを含む、請求項２６記載の方法。
【請求項２８】
（ａ）前記第３の複素環式化合物をオキシ塩化リンと反応させて、複素環式アルデヒドを形成するステップと；
（ｂ）前記複素環式アルデヒドを３，４－ジアミノベンゾニトリル、及び１，４－ベンゾキノンと接触させて、ベンズイミダゾールを形成するステップと；
（ｃ）前記ベンズイミダゾールを：
（ｉ）強酸、及びアルコールと反応させて、中間ジイミド酸塩を形成し、次いでアンモニア、及びアルコールと反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成する；
（ｉｉ）塩酸ヒドロキシルアミン、及び塩基と反応させて、ビスアミドキシムである式（Ｉ）の化合物を形成する；又は
（ｉｉｉ）リチウムビス（トリアルキルシリル）アミドと一定時間反応させ、次いで塩酸と一定時間反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成するステップとを含む請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
（ａ）前記第１のブロモ複素環式化合物を塩酸ヒドロキシルアミン、及び塩基と接触させて、アミドキシムを形成するステップと；
（ｂ）前記アミドキシムを硫酸ジアルキルでアルキル化して、Ｎ－アルコキシアミジンを形成するステップと；
（ｃ）２つのＮ－アルコキシアミジンを結合させて、ビス－Ｎ－アルコキシアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成するステップとを含む、請求項２６記載の方法。
【請求項３０】
（ａ）前記第１のブロモ複素環式化合物をシアン化第一銅と接触させて、ジニトリルを形成するステップと；
（ｂ）前記ジニトリルを塩化ヒドロキシアミン、及び塩基と接触させて、ビスアミドキシムである式（Ｉ）の化合物を形成するステップとを含む、請求項２６記載の方法。
【請求項３１】
前記第１のシアノ置換複素環式化合物が：
２－（４－シアノフェニル）フラン；
６－（フラン－２－イル）ニコチノニトリル；
２－（４－シアノフェニル）チオフェン；
６－（チオフェン－２－イル）ニコチノニトリル；
２－（４－シアノフェニル）セレノフェン；
６－（セレノフェン－２－イル）ニコチノニトリル；及び
２－（４－シアノフェニル）－５－（チオフェン－２－イル）チオフェンからなる群から選択される請求項２６に記載の方法。
【請求項３２】
下記式（Ｉ）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩の製造方法であって：
【化３０】



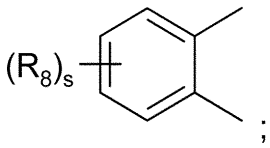
(I)

（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換ア

リールからなる群から選択され；
ｐは、０～１の整数であり；
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；
各Ｒ$_2$は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；
Ａｒ$_1$、及びＡｒ$_2$は、独立に、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；
Ａｍ$_1$、及びＡｍ$_2$は、それぞれ：
【化３１】



であり；
各Ｒ$_3$は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；
各Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、及びＲ$_7$は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは
Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、ともに、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$ヒドロキシアルキル、又はＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキレンを表し；あるいは
Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、ともに：
【化３２】



であり；
ｓは１～４の整数であり、Ｒ$_8$はＨ、又はＣＯＮＨＲ$_9$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$であり、Ｒ$_9$はアルキルであり、Ｒ$_{10}$、及びＲ$_{11}$は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）、
下記ステップを含む前記方法：
（ａ）ハロ置換５員芳香族複素環式アルデヒドを塩酸ヒドロキシルアミン、及び無水酢酸と接触させて、２－シアノ－５－ハロ－ヘテロアリール化合物を形成するステップと；
（ｂ）前記２－シアノ－５－ハロ－ヘテロアリール化合物をトリアルキルスズ置換５員芳香族複素環式アセタールと結合させて、シアノ置換ジアリールアルデヒドを形成するステップと；
（ｂ）前記シアノ置換ジアリールアルデヒドを３，４－ジアミノベンゾニトリル、及び１，４－ベンゾキノンと接触させて、ベンズイミダゾールを形成するステップと；

（ｃ）前記ベンゾイミダゾールを：

（ｉ）強酸、及びアルコールと反応させて、中間ジイミド酸塩を形成し、次いでアンモニア、及びアルコールと反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成する；

（ｉｉ）塩酸ヒドロキシルアミン、及び塩基と反応させて、ビスアミドキシムである式（Ｉ）の化合物を形成する；又は

（ｉｉｉ）リチウムビス（トリアルキルシリル）アミドと一定時間反応させ、次いで強酸と一定時間反応させて、ビスアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成するステップ。

【請求項３３】

（ａ）前記ビスアミドキシムを酢酸、及び無水酢酸と接触させて、ビスアセトキシアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成するステップと；

（ｂ）前記ビスアセトキシアミジンをパラジウム炭素触媒、水素ガス、酢酸、及びアルコールと接触させて、ジアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成するステップとをさらに含む、請求項２６、２７、２８、３０、又は３２記載の方法。