(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2006-328065
(P2006-328065A)
(43)公開日　平成18年12月7日(2006.12.7)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 307/54	(2006.01)	C07D 307/54		4C023
C07D 307/68	(2006.01)	C07D 307/68	CSP	4C037
A61K 31/341	(2006.01)	A61K 31/341		4C063
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14		4C086
A61K 31/443	(2006.01)	A61K 31/443		

審査請求 未請求　請求項の数 33　ＯＬ　外国語出願　（全 70 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-139710 (P2006-139710)
(22)出願日　平成18年5月19日 (2006.5.19)
(31)優先権主張番号　60/683,177
(32)優先日　平成17年5月20日 (2005.5.20)
(33)優先権主張国　米国 (US)

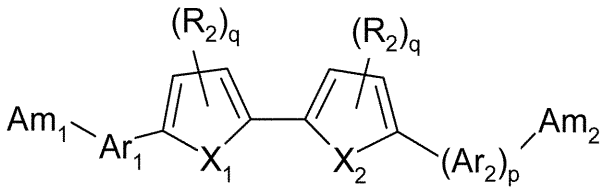
(71)出願人　501345323
ザ　ユニバーシティ　オブ　ノース　カロライナ　アット　チャペル　ヒル
THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL
アメリカ合衆国　ノースカロライナ州　２７５９９－４１０５，　チャペル　ヒル，　キャンパス　ボックス　４１０５，　バイナム　ホール　３０８
３０８ Bynum Hall, Campus Box 4105, Chapel Hill, North Carolina 27599-4105, United States of America

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗原虫薬としての新規のビカルコフェン、及びそのプロドラッグ

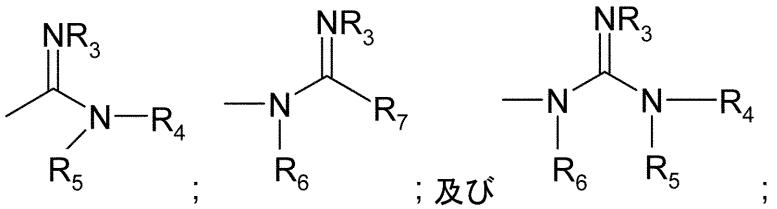
(57)【要約】
【課題】新規のジカチオンビカルコフェン化合物を提供する。
【解決手段】本明細書に開示される新規のジカチオンビカルコフェン化合物は、トリパノソーマブルーセイローデシエンス、プラスモジウムファルシパルム、又はレーシュマニアドノヴァニに対して、ペンタミジン、及びフラミジンと同等のインビトロ活性を示す。新規のジカチオンビカルコフェン化合物のいくつかは、トリパノソーマブルーセイローデシエンス感染症のネズミモデルにおいて良好なインビボ活性を示した。
【選択図】なし

【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)

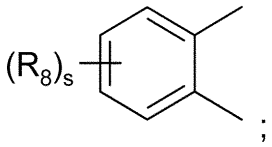
（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｔｅ、及びNR_1からなる群から選択され、R_1は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択され；
ｐは、０～１の整数であり；
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；
各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；
Ar_1、及びAr_2は、独立に、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；
Am_1、及びAm_2は、それぞれ：
【化２】



；　；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３】



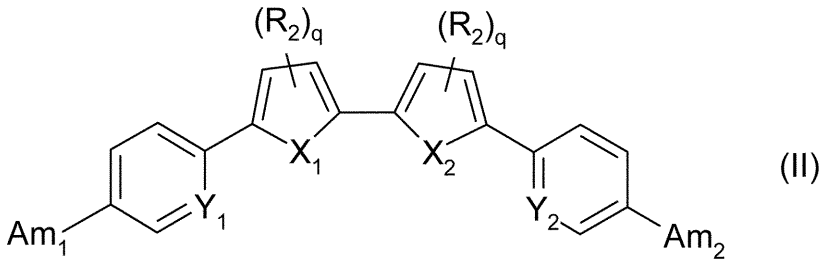
であり；

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２】

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１記載の化合物：

【化４】



(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；

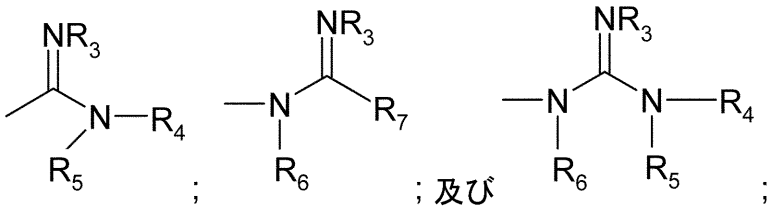
Ｙ１、及びＹ２は、それぞれ独立に、ＣＨ、及びＮからなる群から選択され；

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５】



；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；

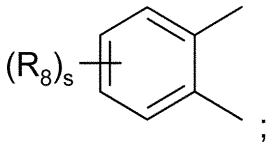
各Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアル

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６】



；

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。

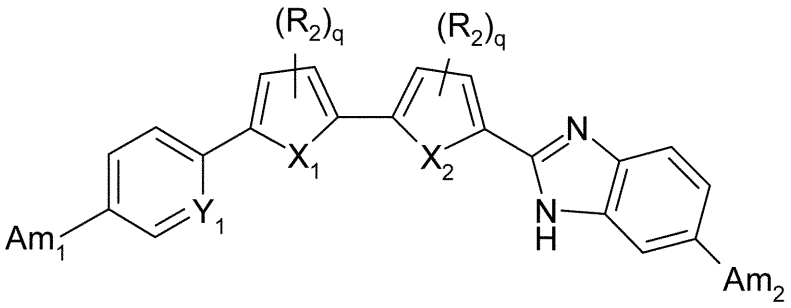
【請求項４】

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；

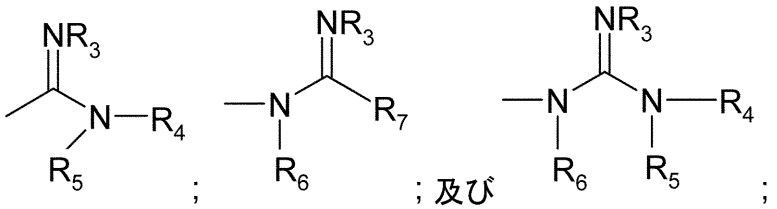
Y_1は、ＣＨ、及びＮからなる群から選択され；

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；

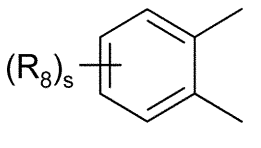
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

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

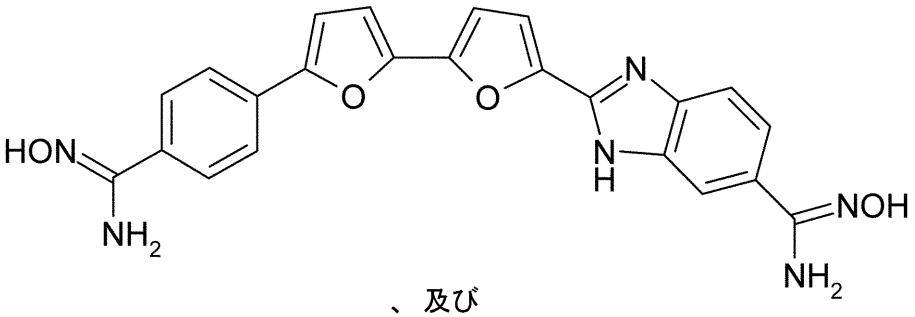
R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは

R_3、及びR_4は、ともに：

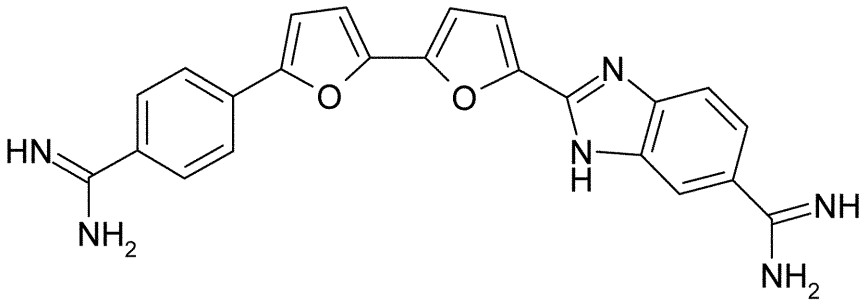
【化９】



であり；
　ｓは１～４の整数であり、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】

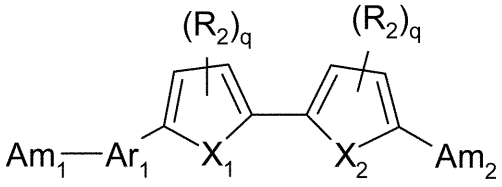


、及び



.

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】



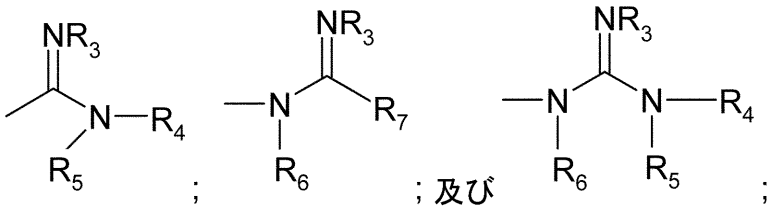
(IV)

（式中、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；
　Ａｒ１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】



であり；

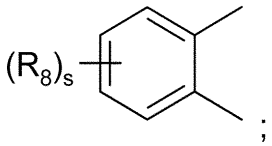
各R_3は、独立に、H、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

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$CONHR_9NR_{10}R_{11}$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；

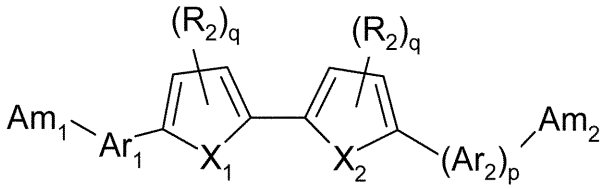
Ｎ－ヒドロキシ－６－［５'－（ヒドロキシアミジノ）－２，２'－ビフラン－５－イル］－ニコチンアミジン；及び

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】

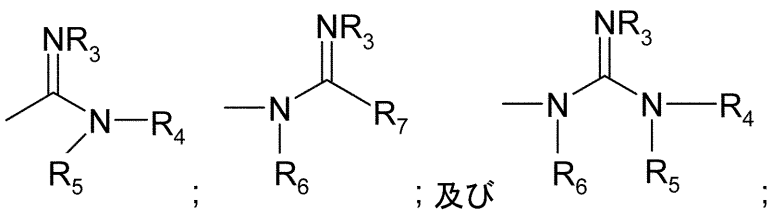
前記医薬として許容し得る塩は、塩酸塩である、請求項８に記載の化合物。

【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】
微生物感染症の治療を必要とする対象における微生物感染症を治療する方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を対象に投与するステップを含む方法：
【化１４】



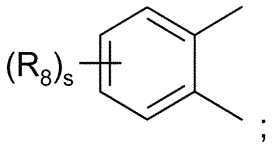
(I)

（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】



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】



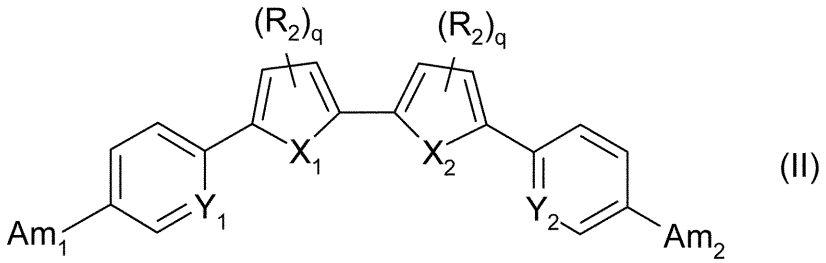
であり；

ｓは１～４の整数であり、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１３】

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１２に記載の方法：

【化１７】



(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；

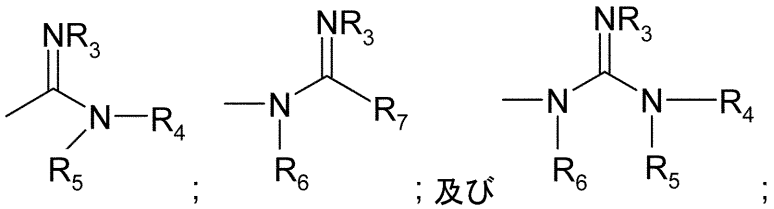
Ｙ$_1$、及びＹ$_2$は、それぞれ独立に、ＣＨ、及びＮからなる群から選択され；

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１８】



；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；

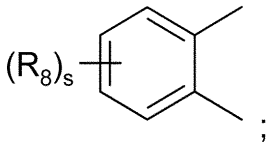
各Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、及びＲ$_7$は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアル

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；

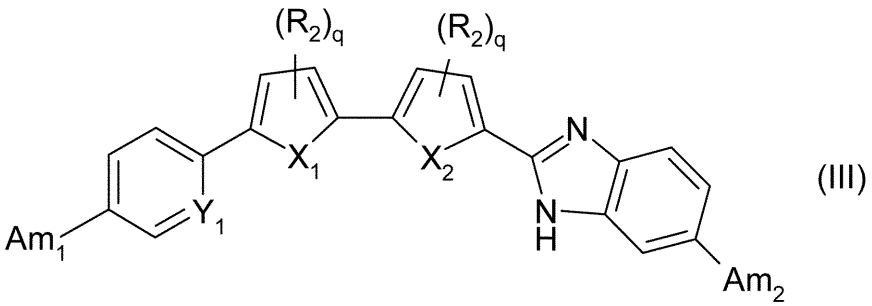
５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビセレノフェン；及び

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記載の方法。

【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記載の方法：

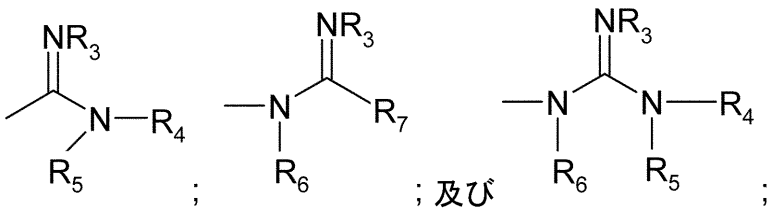
【化２０】



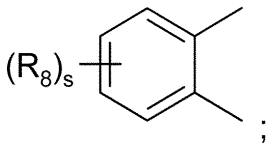
(III)

（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】

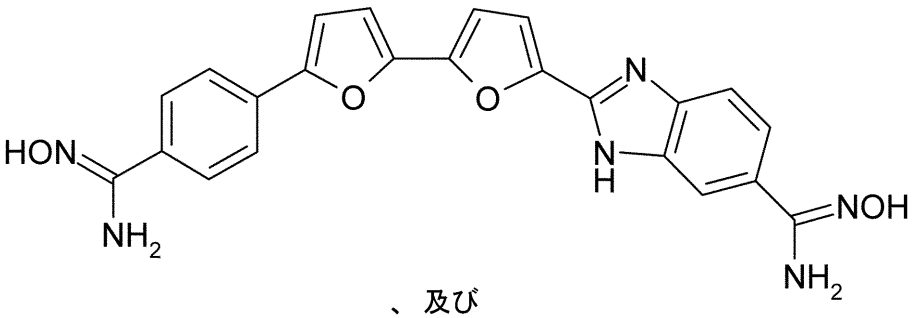


であり；
　各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；
　各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは
　R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；ある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

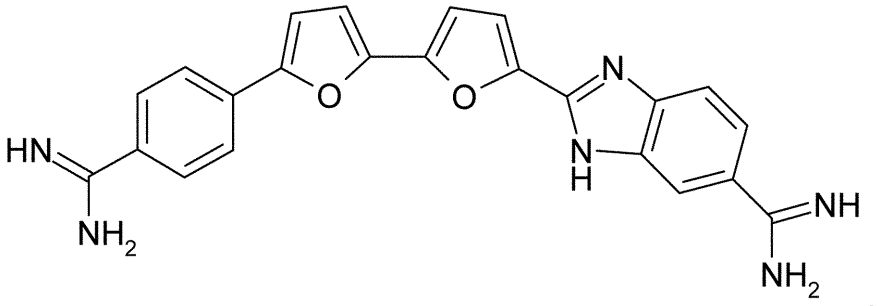


であり；
　ｓは１～４の整数であり、R_8はＨ、又はＣＯＮＨR_9Ｎ$R_{10}$$R_{11}$であり、$R_9$はアルキルであり、$R_{10}$、及び$R_{11}$は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。
【請求項１６】
　前記化合物が：

【化２３】



、及び



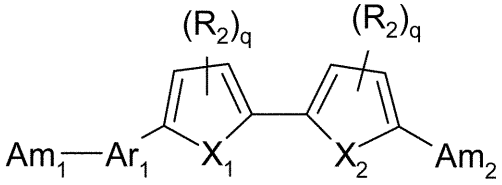
.

からなる群から選択される、請求項１５記載の方法。

【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記載の方法：

【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；

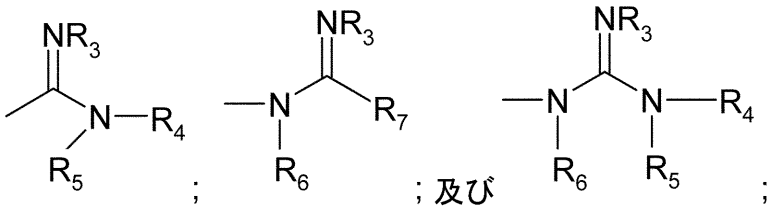
Ar_1は、フェニル、ピリジン、及びベンズイミダゾールからなる群から選択され；

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；

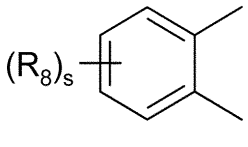
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

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２６】



；

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記載の方法。

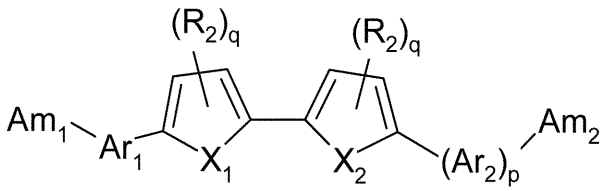
【請求項１９】

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記載の方法。

【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

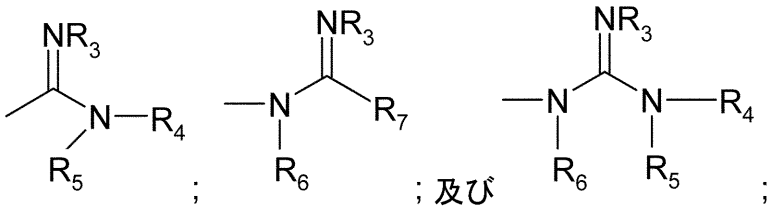
ルージからなる群から選択される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記プラスモジウム属は、プラスモジウムファルシパルムである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
前記レーシュマニア属は、レーシュマニアドノヴァニ、及びレーシュマニアメキシカナアマゾネンシスからなる群から選択される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２３】
式（Ｉ）の化合物が、医薬として許容し得る塩の形で投与される、請求項１２記載の方法。
【請求項２４】
前記医薬として許容し得る塩は、塩酸塩、酢酸塩、及びマレイン酸塩からなる群から選択される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
式（Ｉ）の化合物は：
（ａ）感染症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、又は低減するために予防的に投与される、請求項１２記載の方法。
【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】



であり；

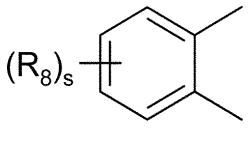
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

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$_9$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）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。

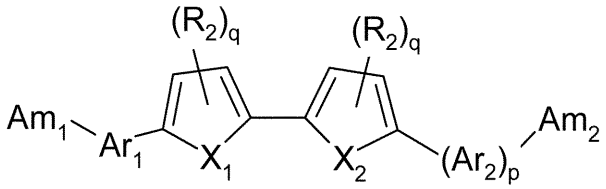
【請求項２９】
（ａ）前記第１のブロモ複素環式化合物を塩酸ヒドロキシルアミン、及び塩基と接触させて、アミドキシムを形成するステップと；
（ｂ）前記アミドキシムを硫酸ジアルキルでアルキル化して、Ｎ－アルコキシアミジンを形成するステップと；
（ｃ）２つのＮ－アルコキシアミジンを結合させて、ビス－Ｎ－アルコキシアミジンである式（Ｉ）の化合物を形成するステップとを含む、請求項２６記載の方法。

【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；

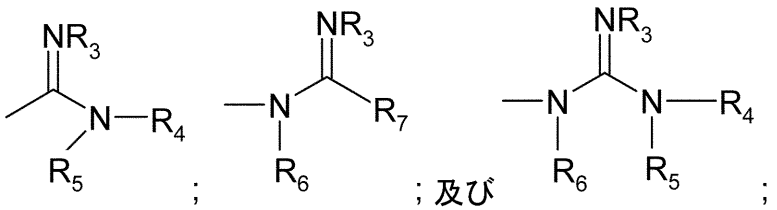
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

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】



；　；及び　；

であり；

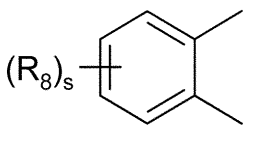
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；

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３２】



；

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）、
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。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本明細書に開示される主題は、新規のジカチオンビカルコフェン化合物、及びそのプロドラッグによる微生物感染症抑制方法、新規のジカチオンビカルコフェン化合物、及びそのプロドラッグの合成方法、及び新規のジカチオンビカルコフェン化合物、及びそのプロドラッグそのものに関する。
【０００２】
略語

δ	＝化学シフト
Ａｃ	＝アセチル
ＡｃＯ	＝アセトキシル
ＡｃＯＨ	＝酢酸
Ac_2O	＝無水酢酸
Ａｍ	＝アミジン
ＡｍＯＨ	＝アミドキシム
Ｂｕ	＝ブチル
℃	＝摂氏温度
ｃａｌｃｄ	＝計算された
ｃｍ	＝センチメートル
Cs_2CO_3	＝炭酸セシウム
ｄｅｃ	＝分解点
ＤＩＢＡＬ	＝水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＭＦ	＝ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	＝ジメチルスルホキシド

D_2O ＝酸化重水素
ＥｔＯＡｃ ＝酢酸エチル
ＥｔＯＨ ＝エタノール
ｇ ＝グラム
ｈ ＝時間
ＨＡＴ ＝ヒトアフリカトリパノソーマ症
ＨＣｌ ＝塩化水素
ＨＰＬＣ ＝高圧液体クロマトグラフィー
Ｈｚ ＝ヘルツ
ｉｐ ＝腹腔内
ｋｇ ＝キログラム
ＫＯ－ｔ－Ｂｕ ＝カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
Ｌ．ｄ． ＝レーシュマニアドノヴァニ
Ｍ ＝モル
Ｍｅ ＝メチル
ＭｅＯ ＝メトキシ
ＭＨｚ ＝メガヘルツ
ｍＬ ＝ミリリットル
ｍｍ ＝ミリメートル
ｍＭ ＝ミリモル
ｍ．ｐ． ＝融点
ＭＳ ＝質量分析
Na_2CO_3 ＝炭酸ナトリウム
Na_2SO_4 ＝硫酸ナトリウム
ＮＢＳ ＝Ｎ－ブロモスクシンイミド
$NH_2OH \cdot HCl$ ＝塩酸ヒドロキシルアミン
ＮＭＲ ＝核磁気共鳴
ｐ ＝パラ
Ｐｄ－Ｃ ＝１０％パラジウム炭素
$Pd(PPh_3)_4$ ＝テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム
Ｐ．ｆ． ＝プラスモジウムファルシパルム
ｐｏ ＝経口
ｐｓｉ ＝ポンド／平方インチ
ｓｐｐ． ＝種
Ｔ．ｂ．ｒ． ＝ローデシアトリパノソーマブルセイ
Ｔ．ｃｒｕｚｉ ＝トリパノソーマクルージ
ＴＨＦ ＝テトラヒドロフラン
ＴＬＣ ＝薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳ ＝トリメチルシリル
ＵＶ ＝紫外線

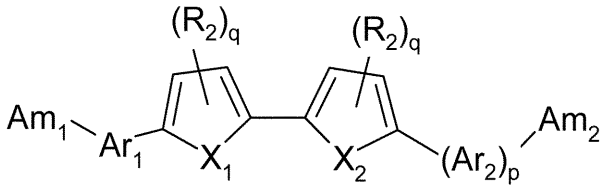
【背景技術】
【０００３】
（背景）
芳香族ジアミジンの抗微生物活性が、１９３０年代に初めて報告された（非特許文献１参照）。そのとき以来、ジカチオン分子は、潜在的な新規の治療剤として大いに注目された。これらの努力にもかかわらず、１９４２年に初めて報告されたペンタミジン（非特許文献２参照）が、ヒトの用途が大きい、このクラスの分子による唯一の化合物である。ペンタミジンは、現在、一次段階のヒトアフリカトリパノソーマ症（ＨＡＴ）、及び抗アンチモンレーシュマニア症に対して、またエイズ関連ニューモシスティスカリーニ肺炎（ＰＣＰ）に対する二次薬として使用されている。非特許文献１を参照されたい。しかし、ペ

ンタミジンは、非経口投与しなければならず、潜在的に苛酷な副作用を引き起こす。さらに、寄生体の間で薬物抵抗が生じる。したがって、当該技術分野では、上記病原体に対して、又は他の病原体に対して、所望の抗微生物活性を有するさらなる化合物を求めて改善を行う必要性が継続的に存在している。

【非特許文献１】Tidwell, R. R.、及びBoykin, D. W.の論文、「抗菌剤としてのジカチオンＤＮＡ副溝結合剤」(Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes, vol. 2, (M. Demeunynck、C. Bailly、及びW. D. Wilson編、Wiley-VCH, New York, 2003), 416-460)
【非特許文献２】Ashley, J. N.らの論文、J. Chem. Soc., 103-106 (1942)
【非特許文献３】Fairlamb, A.H.の論文、Trends Parasitol., 19, 488-494 (2003)
【非特許文献４】Bouteille, B.らの論文、Fundam. Clin. Pharmacol., 17, 171-181 (2003)
【非特許文献５】Dykstra, C. C.らの論文、Antimicrob. Agents Chemother., 38, 1890-1898 (1994)
【非特許文献６】Bailly, C.らの論文、Anti-Cancer Drug Design, 14, 47-60 (1999)
【非特許文献７】Fitzgerald, D. J.、及びAnderson, J.N.の論文、J. Biol. Chem., 274, 27128-27138 (1999)
【非特許文献８】Henderson, D.、及びHurley, L.H.の論文、Nature Med., 1, 525-527 (1995)
【非特許文献９】Corey, Mらの論文、J. Med. Chem., 35, 431-438 (1992)
【非特許文献１０】Crarny, A. Dらの論文、J. Am. Chem. Soc., 117, 4716 (1995)
【非特許文献１１】Mazur, S. Fらの論文、J. Mol. Bio., 300, 321-337 (2000)
【非特許文献１２】Wilson, W.Dらの論文、J. Am. Chem. Soc., 120, 10310-10321 (1998)
【非特許文献１３】Shaikn, S. Aらの論文、Arch. Biochem. Biophys., 429, 81-99 (2004)
【非特許文献１４】Boykin, D. Wらの論文、J. Med. Chem., 41, 124-129 (1998)
【非特許文献１５】Boykin, D.Wらの論文、J. Med. Chem., 38, 912 (1995)
【非特許文献１６】Das, B. P.、及びBoykin, D. W.の論文、J. Med. Chem., 20, 531 (1977)
【特許文献１】米国特許第５，６２８，９８４号
【非特許文献１７】Ismail, M.Aらの論文、J. Med. Chem., 46, 4761-4769 (2003)
【非特許文献１８】Das, B.P.、及びD. W. Boykinの論文、J. Med. Chem., 20, 531-536 (1977)
【非特許文献１９】McFarland, J. W.、及びH. L. Howes, Jrの論文、J. Med. Chem., 15, 365-368 (1972)
【非特許文献２０】Wilson, W.Dらの論文、Biochemistry, 32, 4089-4104 (1993)
【非特許文献２１】Stephens, C.Eらの論文、Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 2065-2069 (2003)

【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
抗原虫薬としての新規のビカルコフェン、及びそのプロドラッグを提供する。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
（要旨）
いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する：
【０００６】

【化１】



(I)

【０００７】

（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、０～４の整数であり；

各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

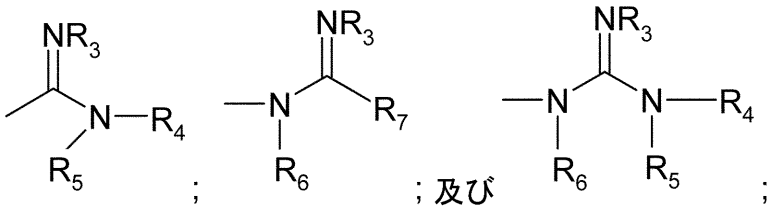
各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

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：

【０００８】

【化２】



；　；及び　；

【０００９】

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；

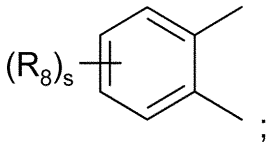
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

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

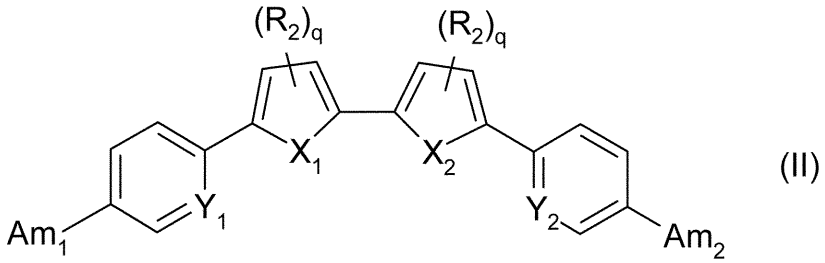
R_3、及びR_4は、ともに：

【００１０】

【化３】

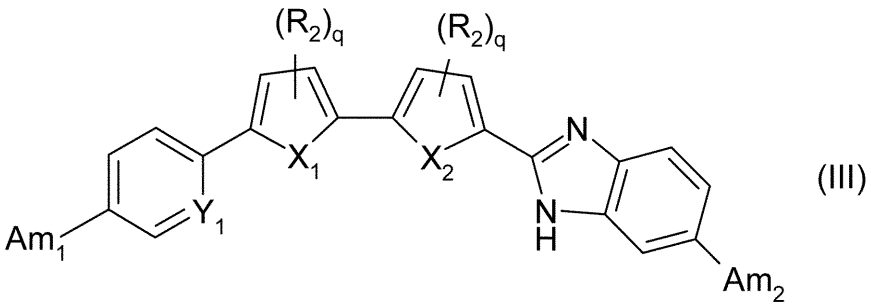


【００１１】
であり；
ｓは１～４の整数であり、Ｒ８はＨ、又はＣＯＮＨＲ９ＮＲ１０Ｒ１１であり、Ｒ９はアルキルであり、Ｒ１０、及びＲ１１は、それぞれ独立に、Ｈ、及びアルキルからなる群から選択される）。
【００１２】
いくつかの実施態様において、Ａｒ１、及びＡｒ２は、それぞれ独立に、フェニル、及びピリジンからなる群から選択され、式（Ｉ）の化合物は、下記の構造、又はその医薬として許容し得る塩を有する：
【００１３】
【化４】



(II)

【００１４】
（式中、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る）。
いくつかの実施態様において、Ａｒ１は、フェニル、及びピリジンからなる群から選択され、Ａｒ２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：
【００１５】
【化５】



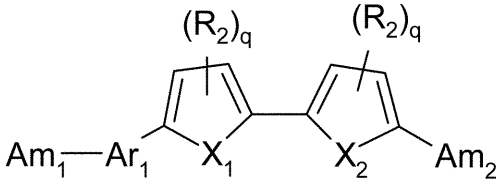
(III)

【００１６】
（式中、Ｙ１は、ＣＨ、及びＮからなる群から選択される）。

いくつかの実施態様において、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：

【００１７】

【化６】



(IV)

【００１８】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、微生物感染症を治療するための薬剤を調製するための上述の活性化合物、例えば式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物の使用法を提供する。

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物を含む医薬製剤を提供する。

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物を調製する方法を提供する。

【００１９】

よって、本明細書に開示される主題の目的は、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を含むが、それらに限定されないトリパノソーマ属、プラスモジウムファルシパルムを含むが、それに限定されないプラスモジウム属、並びに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を含むが、それらに限定されないレーシュマニア属によって引き起こされる微生物感染症を含むが、それらに限定されない微生物感染症を治療するための方法、及び組成物を、それらを必要としている被験者において、提供することである。本明細書に開示される主題の他の目的は、トリパノソーマ属、プラスモジウム属、及びレーシュマニア属によって引き起こされる微生物感染症を治療するための組成物を合成するための方法を提供することである。

【００２０】

本明細書に開示される主題が全面的、又は部分的に取り扱う、上述した本明細書に開示される主題の特定の目的、他の目的、及び態様は、以下に最適に記載される付随の実施例とともに説明を読むに従って明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２１】

（詳細な説明）

次に、代表的な実施態様が示される付随の実施例を参照しながら、本明細書に開示される主題を以下により詳細に説明する。しかし、本明細書に開示される主題は、異なる形態で具体化することが可能であり、本明細書に記載される実施態様に限定されるものと見なされるべきではない。むしろ、これらの実施態様は、この開示内容が完全かつ完璧になり、実施態様の範囲を当業者に十分に伝えるように提供される。

【００２２】

特に指定のない限り、すべての科学技術用語は、本明細書に開示される主題が属する技術分野の当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。本明細書において言及されているすべての出版物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、そのすべてが参照により組み込まれている。

【００２３】

明細書、及び請求の範囲全体を通じて、所定の化学式、又は名称は、すべての光学、及

び立体異性体、並びにラセミ混合物を、当該異性体、及び混合物が存在する場合に包括するものとする。

【００２４】

Ｉ．定義

本明細書に用いられるように、「アルキル」という用語は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、オクテニル、ブタジエニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、及びアレニル基を含む、C_1～C_{20}の線状（すなわち「直鎖状」）、分枝状、又は環状の飽和、又は少なくとも部分的、及び場合によっては全面的に不飽和の（すなわちアルケニル、及びアルキニル）炭化水素鎖を意味する。「分枝状」とは、メチル、エチル、又はプロピルのような低級アルキル基が線状アルキル鎖に結合したアルキル基を意味する。「低級アルキル」とは、１から約８の炭素原子、例えば１、２、３、４、５、６、７、又は８の炭素原子を有するアルキル基（すなわちC_1～C_8のアルキル）を意味する。「高級アルキル」とは、約１０から約２０の炭素原子、例えば１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の炭素原子を有するアルキル基を意味する。特定の実施態様において、「アルキル」とは、特に、C_1～C_8の直鎖アルキルを意味する。他の実施態様において、「アルキル」とは、特に、C_1～C_8の分枝鎖アルキルを意味する。

【００２５】

アルキル基は、場合によっては、同一、又は異なりうる１つ、又は複数のアルキル置換基で置換されうる（「置換アルキル」でありうる）。「アルキル置換基」という用語は、アルキル、置換アルキル、ハロ、アリールアミノ、アシル、ヒドロキシル、アリールオキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルオキシル、アラルキルチオ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、オキソ、及びシクロアルキルを含むが、それらに限定されない。場合によっては、アルキル鎖とともに、１つ、又は複数の酸素、硫黄、あるいは置換、又は無置換の窒素原子を挿入することが可能であり、その窒素置換基は水素、低級アルキル（本明細書において「アルキルアミノアルキル」とも称する）、又はアリールである。

【００２６】

したがって、本明細書に用いられているように、「置換アルキル」という用語は、アルキル基の１つ、又は複数の原子、又は官能基が、例えば、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルコキシル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、スルフェート、及びメルカプトを含む他の原子、又は官能基で置き換えられている、本明細書に定められたアルキル基を含む。

【００２７】

「アリール」という用語は、本明細書において、単一の芳香族環、あるいは互いに融合した、共有結合した、又はメチレンもしくはエチレン成分を含むが、それらに限定されない共通の基に結合した複数の芳香族環でありうる芳香族置換基を意味するために用いられる。共通の結合基は、ベンゾフェノンにおけるカルボニル、ジフェニルエーテルにおける酸素、ジフェニルアミンにおける窒素とすることも可能である。「アリール」という用語は、具体的には、複素環式芳香族化合物を包括する。芳香族環は、とりわけフェニル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルエーテル、ジフェニルアミン、及びベンゾフェノン等を含むことが可能である。特定の実施態様において、「アリール」という用語は、約５から約１０の炭素原子、例えば５、６、７、８、９、又は１０の炭素原子を含み、５、又は６員環炭化水素、及び複素環式芳香族環を含む環状芳香族を意味する。

【００２８】

アリール基を、場合によっては、同一、又は異なりうる１つ、又は複数のアリール置換基で置換すること（「置換アリール」とすること）が可能であり、「アリール置換基」は、アルキル、置換アルキル、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、アリールオキシル、アラルキルオキシル、カルボキシル、アシル、ハロ、ニト

ロ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アシルオキシル、アシルアミノ、アロイルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アリールチオ、アルキルチオ、アルキレン、及びＮＲ'Ｒ''（Ｒ'、及びＲ''は、それぞれ独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、及びアラルキルでありうる）を含む。

【００２９】

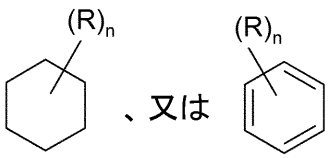
したがって、本明細書に用いられているように、「置換アリール」という用語は、アリール基の１つ、又は複数の原子、又は官能基が、例えば、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルコキシル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、スルフェート、及びメルカプトを含む他の原子、又は官能基で置き換えられている、本明細書に定められたアリール基を含む。

【００３０】

アリール基の具体例としては、シクロペンタジエニル、フェニル、フラン、チオフェン、ピロール、ピラン、ピリジン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピラゾール、ピラジン、トリアジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、インドール、及びカルバゾール等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００３１】

【化７】

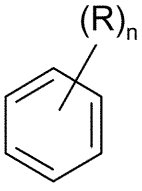


【００３２】

のような式で一般に表される構造は、本明細書に用いられるように、例えば、置換Ｒ基（ただし、Ｒ基は存在することもしないことも可能であり、存在する場合は、１つ、又は複数のＲ基が、それぞれ環構造の１つ、又は複数の利用可能な炭素原子に対して置換されうる）を含む３炭素、４炭素、５炭素、６炭素等の脂環式、及び／、又は芳香族環状化合物が挙げられるが、それらに限定されない環構造を指す。Ｒ基の存否、及び数は、整数ｎの値によって決定づけられる。各Ｒ基は、２つ以上存在する場合は、他のＲ基ではなく、環構造の利用可能な炭素に対して置換される。例えば、

【００３３】

【化８】

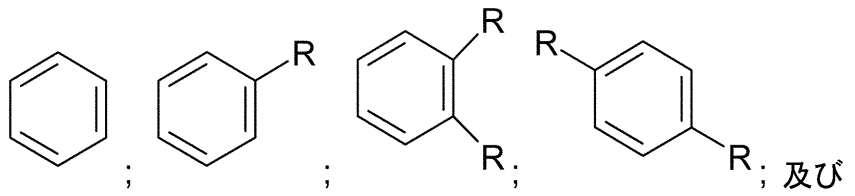


【００３４】

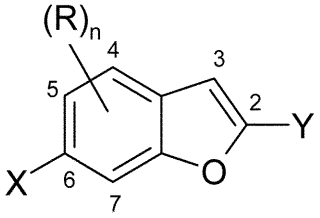
（式中、ｎは０～２の整数である）の構造は：

【００３５】

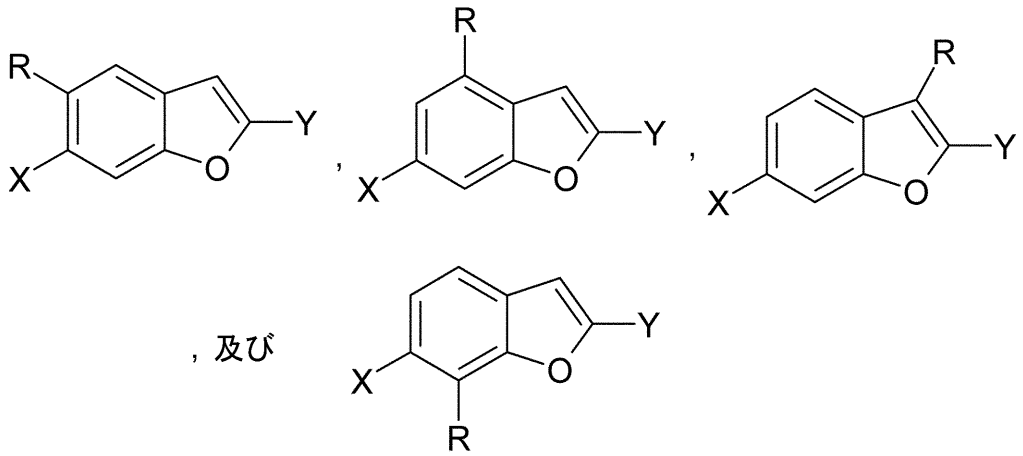
【化９】



【００３６】
等を含むが、それに限定されない化合物基を含む。
【００３７】
【化１０】



【００３８】
（式中、ｎは１である）の構造は：
【００３９】
【化１１】



【００４０】
（ただし、この場合は、炭素６がＸで置換され、炭素２がＹで置換されているため、１つのＲ置換基は、他の指定置換基に占領されていないベンゾフラン親構造上の任意の炭素に結合することが可能である）を含む化合物基を含む。
【００４１】
環状構造における結合を表す点線は、その結合が、環内に存在することもしないことも可能であることを示している。すなわち、環状構造における結合を表す点線は、環構造が、飽和環構造、部分飽和環構造、及び不飽和環構造からなる群から選択されることを示し

ている。

【００４２】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題によって示される化合物は、結合基を含む。本明細書に用いられているように、「結合基」という用語は、２つ以上の他の化学成分、特にアリール基に結合して、安定構造を形成するフラニル、フェニレン、チエニル、及びピロール基の如き化学成分を含む。

【００４３】

芳香族環、又は複素環式芳香族環の指定原子が「不在」とされる場合は、指定原子は直接結合に置き換えられる。結合基、又はスペーサー基が不在とされる場合は、結合基、又はスペーサー基は、直接結合に置き換えられる。

【００４４】

「アルキレン」とは、１から約２０炭素原子、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の炭素原子を有する直鎖、又は分枝状の二価の脂環式炭化水素基を意味する。アルキレン基は直鎖、分枝、又は環状でありうる。アルキレン基は、場合によっては、不飽和で、かつ／、又は１つもしくは複数の「アルキル置換基」で置換されうる。場合によっては、アルキレン基とともに、１つ、又は複数の酸素、硫黄あるいは置換、又は無置換の窒素原子（本明細書において「アルキルアミノアルキル」とも称する）を挿入することが可能であり、その窒素置換基は先述したアルキルである。例示的なアルキレン基としては、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2－CH_2－）、プロピレン（－（CH_2）$_3$－）、シクロヘキシレン（－C_6H_{10}－）、－CH＝CH－CH＝CH－、－CH＝CH－CH_2－、－（CH_2）$_q$－N（R）－（CH_2）$_r$（式中、ｑ、及びｒの各々は、独立に、０から約２０の整数、例えば０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０であり、Ｒは、水素、又は低級アルキルである）、メチレンジオキシル（－O－CH_2－O－）、及びエチレンジオキシル（－O－（CH_2）$_2$－O－）が挙げられる。アルキレン基は、約２～約３の炭素原子を有することが可能で、さらに６～２０の炭素を有することが可能である。

【００４５】

本明細書に用いられているように、「アシル」という用語は、カルボキシル基の－ＯＨが他の置換基で置換された有機酸基（すなわち、Ｒが、本明細書に定められるアルキル、又はアリール基であるＲＣＯ－で表される）を意味する。そのように、「アシル」という用語は、具体的には、アセチルフランのようなアリールアシル基、及びフェナシル基を含む。アシル基の具体例としては、アセチル、及びベンゾイルが挙げられる。

【００４６】

「環状」、及び「シクロアルキル」とは、約３～約１０、例えば３、４、５、６、７、８、９、又は１０の炭素原子を有する非芳香族の単、又は多環式環系を意味する。シクロアルキル基は、場合によっては部分的に不飽和でありうる。また、シクロアルキル基は、場合によっては、本明細書に定められているアルキル置換基、オキソ、及び／、又はアルキレンで置換されうる。場合によっては、環状アルキル鎖とともに、１つ、又は複数の酸素、硫黄、あるいは置換、又は無置換の窒素原子を挿入することが可能であり、その窒素置換基は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、又は置換アリールであり、複素環基が与えられる。代表的な単環シクロアルキル環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。多環式シクロアルキル環としては、アダマンチル、オクタヒドロナフチル、デカリン、カンファ、カンファン、及びノルアダマンチルが挙げられる。

【００４７】

「アルコキシル」、又は「アルコキシアルキル」とは、アルキル－Ｏ基（式中、アルキルは先述の通りである）を意味する。本明細書に用いられている「アルコキシル」という用語は、例えばメトキシル、エトキシル、プロポキシル、イソプロポキシル、ブトキシル、ｔ－ブトキシル、及びペントキシルを含むC_1～C_{20}の線状、分枝状、又は環状の飽

和、又は不飽和オキソ炭化水素鎖を意味することが可能である。

【００４８】

「アリールオキシル」とは、アリール－Ｏ基（式中、アリール基は、置換アリールを含めて、先述の通りである）を意味する。本明細書に用いられる「アリールオキシル」という用語は、フェニルオキシル、又はヘキシルオキシル、及びアルキル、置換アルキル、ハロ、又はアルコキシル置換フェニルオキシルもしくはヘキシルオキシルを意味することが可能である。

【００４９】

「アラルキル」とは、アリール－アルキル基（式中、アリール、及びアルキルは先述の通りであり、置換アリール、及び置換アルキルを含む）を意味する。例示的なアラルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、及びナフチルエチルが挙げられる。

【００５０】

「アラルキルオキシル」は、アラルキル－Ｏ－基（式中、アラルキル基は先述の通りである）を意味する。例示的なアラルキルオキシル基としては、ベンジルオキシルがある。

「ジアルキルアミノ」とは、－ＮＲＲ'基（式中、Ｒ、及びＲ'の各々は、独立に、先述したアルキル基、及び／、又は置換アルキル基である）を意味する。例示的なアルキルアミノ基としては、エチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、及びジエチルアミノが挙げられる。

【００５１】

「アルコキシカルボニル」とは、アルキル－Ｏ－ＣＯ－基を意味する。例示的なアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、及びｔ－ブチルオキシカルボニルが挙げられる。

「アリールオキシカルボニル」とは、アリール－Ｏ－ＣＯ－基を意味する。例示的なアリールオキシカルボニル基としては、フェノキシ－、及びナフトキシ－カルボニルが挙げられる。

【００５２】

「アラルコキシカルボニル」とは、アラルキル－Ｏ－ＣＯ－基を意味する。例示的なアラルコキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニルがある。

「カルバモイル」とは、H_2 Ｎ－ＣＯ－基を意味する。

【００５３】

「アルキルカルバモイル」は、Ｒ'ＲＮ－ＣＯ－基（式中、Ｒ、及びＲ'の一方が水素であり、Ｒ、及びＲ'の他方が、先述したアルキル、及び／、又は置換アルキルである）を意味する。

「ジアルキルカルバモイル」とは、Ｒ'ＲＮ－ＣＯ－基（式中、Ｒ、及びＲ'の各々が、独立に、先述したアルキル、及び／、又は置換アルキルである）を意味する。

【００５４】

「アシルオキシル」とは、アシル－Ｏ－基（式中、アシルは先述した通りである）を意味する。

「アシルアミノ」とは、アシル－ＮＨ－基（式中、アシルは先述の通りである）を意味する。

「アロイルアミノ」とは、アロイル－ＮＨ－基（アロイルは先述した通りである）を意味する。

「アミノ」という用語は、－NH_2 基を意味する。

「カルボニル」という用語は、－（Ｃ＝Ｏ）－基を意味する。

【００５５】

「カルボキシル」という用語は、－ＣＯＯＨ－基を意味する。

本明細書に用いられている「ハロ」、「ハライド」、又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨード基を意味する。

「ヒドロキシル」という用語は、－ＯＨ基を意味する。

「ヒドロキシアルキル」という用語は、－ＯＨ基で置換されたアルキル基を意味する。

「メルカプト」という用語は、－ＳＨ基を意味する。

【００５６】

「オキソ」という用語は、炭素原子が酸素原子で置き換えられた、本明細書で既に述べた化合物を意味する。

「ニトロ」という用語は、－NO_2基を意味する。

「チオ」という用語は、炭素、又は酸素原子が硫黄原子で置き換えられた、本明細書で既に述べた化合物を意味する。

「スルフェート」という用語は、－SO_4基を意味する。

【００５７】

「独立に選択される」という用語が用いられるときは、言及されている置換基（例えばR_1、及びR_2のようなＲ基、又はＸ、及びＹ基）は、同一、又は異なりうる。例えば、R_1、及びR_2がともに置換アルキル、又はR_1が水素で、R_2が置換アルキル等でありうる。

【００５８】

指定の「Ｒ」、「Ｒ'」、「Ｘ」、「Ｙ」、「Ｙ'」、「Ａ」、「Ａ'」、「Ｂ」、「Ｌ」、又は「Ｚ」基は、本明細書において特に指定のない限り、その名称を有する基に対応するものとして当該技術分野で認識されている構造を一般に有することになる。例示を目的として、上述の特定の代表的な「Ｒ」、「Ｘ」、「Ｙ」、及び「Ａ」基を以下に定める。これらの定義は、本開示を吟味すると当業者にとって明らかとなる定義を補足かつ例示することを意図しており、排除することを意図するものではない。

【００５９】

「還流」、及びその文法的派生語は、溶媒のような液体を、コンデンサを伴う反応フラスコのような容器内で煮沸することによって、コンデンサの内壁での蒸気の凝縮による液体のロスを生じない連続的な煮沸を促進することを意味する。

【００６０】

「非プロトン性溶媒」という用語は、プロトンを受容することも供与することもできない溶媒分子を意味する。典型的な非プロトン性溶媒としては、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、ブタノン、ブチロニトリル、四塩化炭素、クロロベンゼン、クロロホルム、１、２－ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、１，４－ジオキサン、酢酸エチル、エチレングリコールジメチルエーテル、ヘキサン、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、及びトルエンが挙げられるが、それらに限定されない。特定の非プロトン性溶媒は、極性溶媒である。極性非プロトン性溶媒の例としては、アセトン、アセトニトリル、ブタノン、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド、及びジメチルスルホキシドが挙げられるが、それらに限定されない。特定の非プロトン性溶媒は、非極性溶媒である。非極性の非プロトン性溶媒の例としては、ジエチルエーテル、ヘキサンのような脂環式炭化水素、ベンゼン、及びトルエンのような芳香族炭化水素、並びに四塩化炭素のような対称ハロゲン化炭化水素が挙げられるが、それらに限定されない。

【００６１】

「極性溶媒」とは、酸素原子、又は窒素原子のような陰性原子に結合する水素原子を含む溶媒分子を意味する。典型的なプロトン性溶媒としては、酢酸のようなカルボン酸、メタノール、及びエタノールのようなアルコール、アミン、アミド、並びに水が挙げられるが、それらに限定されない。

【００６２】

「金属アルキル」という用語は、一般式ＭＲｎ（式中、Ｍは、アルミニウム、ホウ素、マグネシウム、亜鉛、ガリウム、インジウム、アンチモン、及び関連金属を含むが、それらに限定されない金属原子であり、Ｒは本明細書に定められたアルキル基であり、ｎは整数である）の化合物を意味する。代表的な金属アルキルとしては、$Al(CH_3)_3$、又は$AlMe_3$と省略されるトリメチルアルミニウムがある。

【００６３】

「アルカリ金属アルコラート」という用語は、一般式M_aOR_n（式中、Ｍａは、リチウム、ナトリウム、又はカリウムのようなアルカリ金属であり、Ｏは酸素であり、Ｒは本明細書に定められているアルキル基であり、ｎは整数である）を有するアルコールのアルカリ金属誘導体を意味する。代表的なアルカリ金属アルコラートとしては、$NaOCH_3$、又はＮａＯＭｅと省略されるナトリウムメタノラート、及び$KOC(CH_3)_3$と省略されるカリウムブトキシドが挙げられるが、それらに限定されない。

「酸無水物」という用語は、有機酸の無水物を意味し、無水酢酸（$(CH_3C=O)_2O$、又はAc_2O）、及び無水安息香酸（$(C_6H_5C=O)_2O$）を含むが、それらに限定されない。

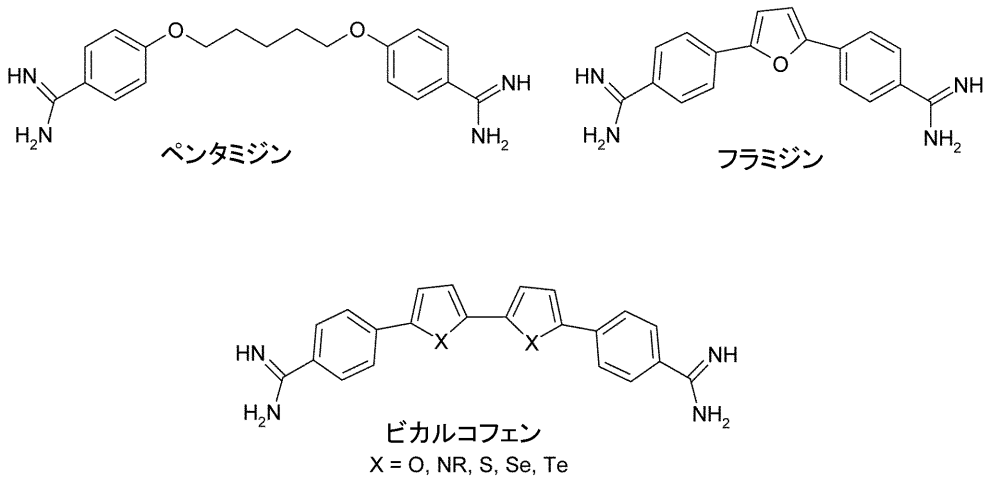
【００６４】

ＩＩ．新規の化合物

ペンタミジン、及びフラミジンの構造、並びに本明細書に開示されるビカルコフェンの代表的な構造をスキーム１に示す。

【００６５】

【化１２】



スキーム1　代表的なジカチオン抗原虫剤の構造

【００６６】

フラミジンの経口有効プロドラッグが、現在、マラリア、ＨＡＴ、及びＰＣＰに対するフェーズＩＩ臨床試験の段階にある（非特許文献１、非特許文献３、及び非特許文献４参照）。この種のジカチオン分子は、ＡＴリッチの部位におけるＤＮＡの微小溝での結合によって作用しＤＮＡ依存酵素の阻害、又は恐らくは転写の直接的な阻害をもたらすものと考えられる（非特許文献１、非特許文献５、非特許文献６、非特許文献７、及び非特許文献８参照）。いかなる特定の理論に拘束されるのは望ましくないが、少なくともトリパノソーマに対するフラミジン類似体の選択性は、アミジン輸送体を必要とする細胞浸入成分を含む可能性が大きいことが示唆される。

【００６７】

新規の潜在的な芳香族ジアミジン治療の設計における要素は、アミジン単位を担持する分子骨格が、ＤＮＡの微小溝の曲線と相補的な三日月形構造を示すということである（非特許文献９参照）。溝の壁とのファンデルワールス接触は、結合親和力に寄与することが証明されている（非特許文献１０、非特許文献１１、及び非特許文献１２参照）。２５の微小溝バインダの結合相互作用の現行の理論的分析により、小さい分子曲率は、エネルギ

ー的に好適なファンデルワールス接触を与えることが示される（非特許文献１３参照）。ペンタミジン、フラミジン、及び多くの類似体は、この三日月形プロフィルを満たす（非特許文献１、非特許文献９、非特許文献１４、非特許文献１５、及び非特許文献１６参照）。

【００６８】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、２、５'－ジアリルビカルコフェン群において新規のジアミジンを提供するさらなる５員複素環を含むフラミジンの中心核の拡大を示す。いくつかの実施態様において、本明細書に開示される化合物は、溝結合に望ましいおおよその曲率を維持し、塩基対被覆率を高めることが可能である。

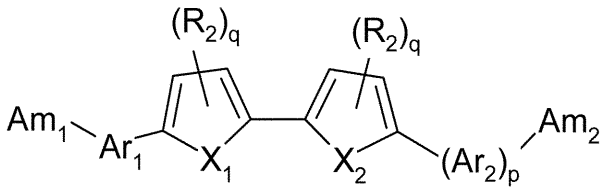
【００６９】

ＩＩ．Ａ．式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物

本明細書では、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が記載される：

【００７０】

【化１３】



(I)

【００７１】

（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；

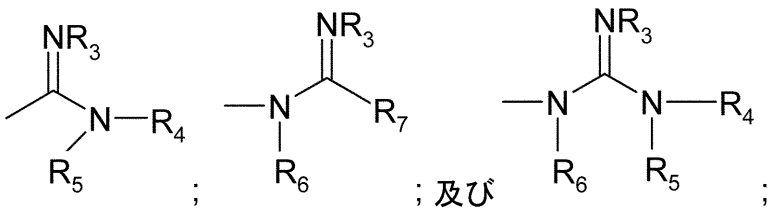
各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

Ar_1、及びAr_2は、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：

【００７２】

【化１４】



；　；及び　；

【００７３】

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

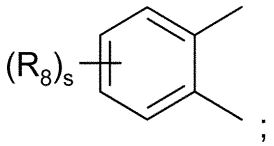
キル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

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：

【００７４】

【化１５】



；

【００７５】

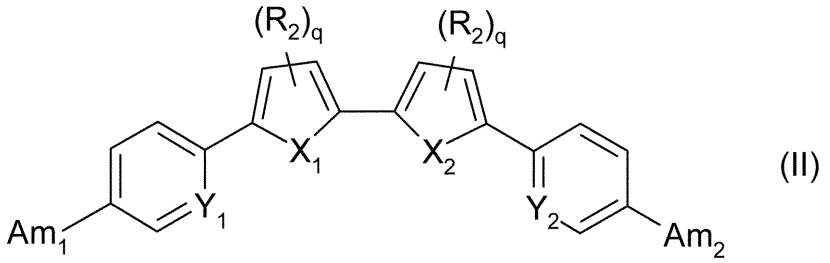
であり；

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）。

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施態様において、Ar_1、及びAr_2は、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：

【００７６】

【化１６】



(II)

【００７７】

（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、

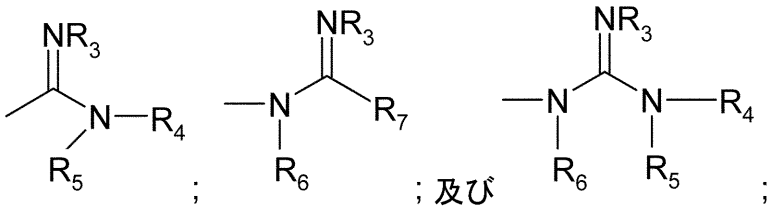
各qは、独立に、０～２の整数であり；

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；

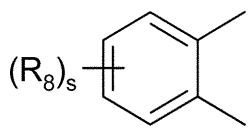
Am_1、及びAm_2は、それぞれ：

【００７８】

【化１７】

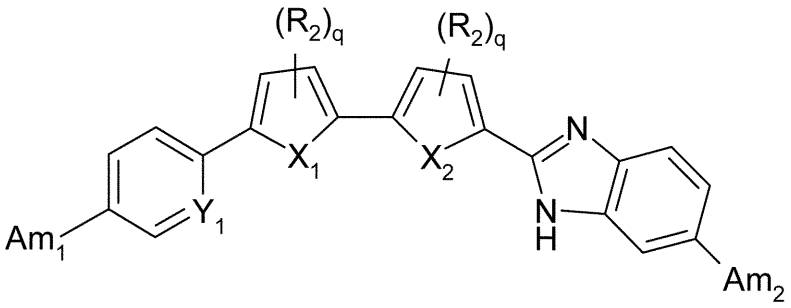


【００７９】
であり；
各R_3は、独立に、Ｈ、ヒドロキシル、アシルオキシル、及びアルコキシルからなる群から選択され；
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに、C_2～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}ヒドロキシアルキル、又はC_2～C_{10}アルキレンを表し；あるいは
R_3、及びR_4は、ともに：
【００８０】
【化１８】



【００８１】
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）。
式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施態様において、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：
【００８２】

【化１９】



(III)

【００８３】

（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；

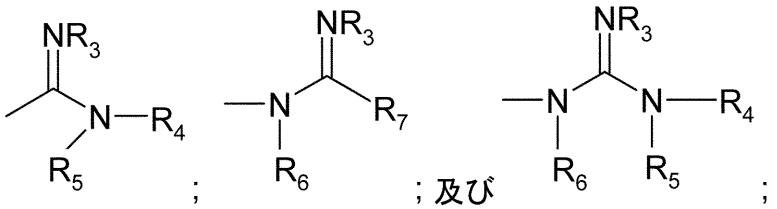
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

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：

【００８４】

【化２０】



；　；及び　；

【００８５】

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；

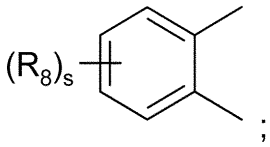
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

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：

【００８６】

【化２１】



;

【００８７】

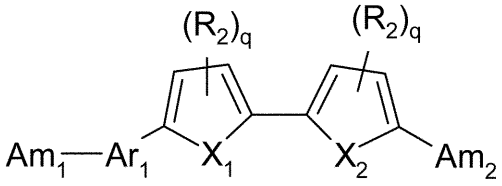
であり；

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）。

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施態様において、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：

【００８８】

【化２２】



(IV)

【００８９】

（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；

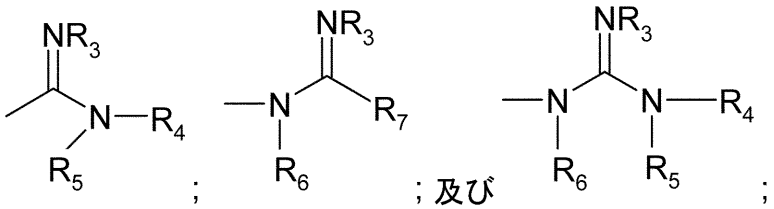
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

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：

【００９０】

【化２３】



;

;

;

【００９１】

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；

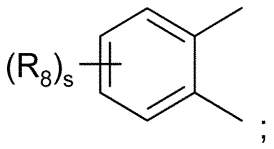
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

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：

【００９２】

【化２４】



；

【００９３】

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）。

いくつかの実施態様において、X_1、及びX_2は、それぞれ酸素である。いくつかの実施態様において、X_1、及びX_2は、それぞれ硫黄である。いくつかの実施態様において、X_1、及びX_2は、それぞれセレニウムである。

【００９４】

いくつかの実施態様において、R_4、及びR_5は、それぞれHである。

【００９５】

いくつかの実施態様において、R_3はHである。いくつかの実施態様において、R_3はOHである。いくつかの実施態様において、R_3はOCH_3である。

いくつかの実施態様において、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物は、医薬として許容し得る塩を含む。いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は、塩酸塩を含む。いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は、酢酸塩を含む。いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は、マレイン酸塩を含む。

【００９６】

ＩＩ．Ｂ．プロドラッグ

代表的な実施態様において、本明細書に開示される化合物はプロドラッグである。プロドラッグとは、受容体に投与すると、本明細書に開示される主題の化合物、又は阻害活性代謝物質もしくはその残渣を（直接、又は間接的に）供給することが可能な化合物を意味する。プロドラッグは、例えば、当該化合物が対象に投与されるときに本明細書に開示される主題の化合物の生体利用度を（例えば、経口投与化合物が血液により容易に吸収されることを可能にすることによって）高める、又は代謝物質種と比べて生体区画（例えば脳、又はリンパ系）に対する親化合物の送達を増強することが可能である。本明細書に開示されている化合物のいくつか（例えば６、７、１３、１６、１９、２３、３２、及び３９）はプロドラッグである。

【００９７】

ＩＩ．Ｃ．医薬として許容し得る塩

さらに、本明細書に記載されている活性化合物を医薬として許容し得る塩として投与することが可能である。当該医薬として許容し得る塩としては、グルコン酸塩、乳酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、ホウ酸塩、硝酸塩、硫酸塩、及

び塩酸塩が挙げられる。本明細書に記載されている化合物の塩は、例えば塩基化合物を溶液中で所望の酸と反応させることによって調製されうる。反応が完了した後に、塩が溶解しない適切な量の溶媒を添加することによって、塩を溶液から結晶化させる。いくつかの実施態様において、以下により詳細に記載するように、アミドキシム化合物の塩酸塩は、塩化水素ガスを遊離塩基のエタノール溶液に吹き込むことによって製造される。いくつかの実施態様において、以下により詳細に記載するように、本明細書に開示されるジアミジン化合物の酢酸塩、及び／、又は対応するＮ－メトキシ類似体は、適切なＮ－ヒドロキシ類似体から直接製造される。いくつかの実施態様において、以下により詳細に説明するように、ジアミジン化合物のＮ－メトキシ類似体のマレイン酸塩は、Ｎ－メトキシ類似体をマレイン酸とともにアルコール中で一定時間にわたって加熱することによって調製される。よって、いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は塩酸塩である。いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は酢酸塩である。いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩はマレイン酸塩である。

【００９８】

ＩＩＩ．医薬製剤

式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物、その医薬として許容し得る塩、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物に対応するプロドラッグ、及びその医薬として許容し得る塩を本明細書ではすべて「活性化合物」と呼ぶ。上記活性化合物を含む医薬製剤も本明細書に提示される。これらの医薬製剤は、薬学的に許容可能な担体において、本明細書に記載されている活性化合物を含む。以下により詳細に論述されるように、医薬製剤は、経口、静脈、又はエーロゾル投与に向けて調製されうる。また、本明細書に開示される主題は、凍結乾燥された当該活性化合物、及び例えば静脈、又は筋肉注射による投与に応じた薬学的に許容可能な製剤を形成するように再構成することが可能である当該活性化合物を提供する。

【００９９】

その使用が本明細書に記載されている実施態様の範囲内にある任意の特定活性化合物の治療有効投与量は、化合物、及び患者に応じていくらか変動し、患者の状態、及び投与ルートに依存することになる。一般的な提案として、塩が採用される場合を含めて、すべての重量を活性化合物の重量に基づいて計算すると、約０．１から約５０ｍｇ／ｋｇの投与量が治療効果を有することになる。より多量になると毒性の懸念があるため、静脈投与量は、塩が採用される場合を含めて、すべての重量を活性塩基の重量に基づいて計算すると、約１０ｍｇ／ｋｇ以下というより低い量に限定されうる。経口投与については、約１０ｍｇ／ｋｇから約５０ｍｇ／ｋｇの投与量を採用することが可能である。筋肉注射については、典型的には、約０．５ｍｇ／ｋｇから５ｍｇ／ｋｇの投与量を採用することが可能である。静脈、又は経口投与についての化合物は、好ましい投与量は、１μｍｏｌ／ｋｇから５０μｍｏｌ／ｋｇで、より好ましくは２２μｍｏｌ／ｋｇ、及び３３μｍｏｌ／ｋｇである。治療の継続期間は、通常は２から３週間の期間、又は状態が実質的に抑制されるまでの期間にわたって一日に一度である。より低頻度で与えられるより定量の投与を予防的に用いて、感染症の再発を防止、又はその頻度を低下させることが可能である。

【０１００】

本方法によれば、本明細書に記載されている薬学活性化合物を固体、又は液体として経口投与することが可能であり、溶液、懸濁物、又はエマルジョンとして筋肉、又は静脈投与することが可能である。あるいは、化合物、又は塩をリポソーム懸濁物として吸入、静脈、又は筋肉投与することが可能である。活性化合物、又は塩は、吸入を通じて投与される場合は、粒径が約０．５から約５ミクロン、好ましくは約１から約２ミクロンの複数の固体粒子、又は液滴の形をとるものとする。

【０１０１】

静脈、又は筋肉注射に好適な医薬製剤は、本明細書に提示されるさらなる実施態様である。医薬製剤は、任意の薬学的に許容可能な担体において、本明細書に記載されている式（Ｉ）から（ＶＩ）の化合物、本明細書に記載されているプロドラッグ、又はその医薬として許容し得る塩を含む。溶媒が望まれる場合は、水溶性化合物、又は塩に対して、水が

好適な担体である。水溶性化合物、又は塩に対しては、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの混合物のような有機媒体が好適でありうる。後者の場合は、有機媒体は、実質的な量の水を含有しうる。次いで、両者の場合における溶液を、当業者に知られている好適な方法、典型的には０．２２ミクロンフィルタによる濾過によって滅菌することが可能である。滅菌に続いて、溶液を脱パイロジェンガラスバイアルのような適切な容器に分配することが可能である。分配は、好ましくは無菌の方法で行われる。次いで、滅菌した栓をバイアルに配置することが可能であり、要望に応じて、バイアルの内容物を凍結乾燥することが可能である。

【０１０２】

式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物、それらの塩、又はプロドラッグに加えて、医薬製剤は、ｐＨ調整添加剤のような他の添加剤を含有することが可能である。特に、有用なｐＨ調整剤としては、塩酸のような酸、塩基、あるいは乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、又はグルコン酸ナトリウムのような緩衝剤が挙げられる。さらに、製剤は、抗微生物性防腐剤を含有することが可能である。有用な抗微生物性防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、及びベンジルアルコールが挙げられる。抗微生物性防腐剤は、典型的には、複数投与用途に向けて設計されたバイアルに仕込まれるときに採用される。本明細書に記載されている医薬製剤を、当該技術分野でよく知られている技術を用いて凍結乾燥することが可能である。

【０１０３】

本明細書に記載されている主題のさらに他の実施態様において、密封容器での単一投与形態の、化合物（Ｉ）から（ＩＶ）、又はその塩の化合物を含む注射可能で安定した無菌製剤が提供される。その化合物、又は塩は、好適な薬学的に許容可能な担体で再構成されて、対象へのその注射に好適な液体製剤を形成することが可能な凍結乾燥物の形態で提供される。単一投与形態は、典型的には、約１０ｍｇから約１０グラムの化合物塩を含む。化合物、又は塩が実質的に水不溶性であるときは、生理学的に許容可能な十分な量の乳化剤を、水性担体において化合物、又は塩を乳化するのに十分量採用することが可能である。１つの当該有用な乳化剤は、ホスファチジルコリンである。

【０１０４】

水性塩基エマルジョンのような本明細書に開示されている水不溶性化合物、又はその塩から他の医薬製剤を調製することが可能である。そのような場合、製剤は、所望の量の化合物、又はその塩を乳化するための十分量の薬学的に許容可能な乳化剤を含有することになる。特に有用な乳化剤としては、ホスファチジルコリン、及びレシチンが挙げられる。

【０１０５】

本明細書に提示されるさらなる実施態様は、本明細書に開示されている活性化合物のリポソーム製剤を含む。リポソーム懸濁物を形成するための技術は、当該技術分野でよく知られている。化合物が水溶性塩である場合は、従来のリポソーム技術を用いて、それを脂質ベシクルに取り込むことが可能である。そのような場合は、活性化合物が水溶性であるために、活性化合物は、リポソームの親水性の中心、又はコア内に実質的に取り込まれることになる。採用する脂質層は、任意の従来の組成とすることができ、コレステロールを含むこともできるし、コレステロールを含んでいなくてもよい。対象となる活性化合物が水溶性である場合は、ここでも従来のリポソーム形成技術を採用し、リポソームの構造を形成する疎水性脂質二重層内に塩を実質的に取り込むことが可能である。いずれの場合も、標準的な音波処理、及び均質化技術を用いることにより、生成されるリポソームのサイズを小さくすることが可能である。

【０１０６】

本明細書に開示されている活性化合物を含むリポソーム製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥物を生成し、それを水のような薬学的に許容可能な担体で再構成して、リポソーム懸濁物を再生することが可能である。

【０１０７】

吸入によりエーロゾルとしての投与に好適である医薬製剤も提供される。これらの製剤

は、本明細書に記載されている所望の化合物もしくはその塩の溶液、又は懸濁物、あるいはその化合物、又は塩の複数の固体粒子を含む。所望の製剤を小さいチャンバに仕込んで、噴霧化することが可能である。圧縮空気、又は超音波エネルギーによって噴霧化を行って、その化合物、又は塩を含む複数の液滴、又は固体粒子を形成することができる。液滴、又は固体粒子は、約０．５から約１０ミクロン、より好ましくは約０．５から約５ミクロンの範囲の粒径を有するものとする。微粉化のような当該技術分野で知られている任意の適切な方法で固体化合物、又はその塩を処理することによって、固体粒子を得ることが可能である。最も好ましくは、固体粒子、又は液滴の粒径は、約１から約２ミクロンになる。この点において、この目的を達成するために、市販の噴霧器が利用可能である。その開示内容が全面的に参照により本明細書に組み込まれている特許文献１に記載されている方法で、吸入性粒子のエーロゾル懸濁物を介して化合物を投与することができる。

【０１０８】

エーロゾルとしての投与に好適な医薬製剤が液体の形をとるときは、製剤は、水を含む担体において、水溶性活性化合物を含む。噴霧化されると所望のサイズ範囲内の液滴を形成させるのに十分な製剤の表面張力を低下させる界面活性剤が存在しうる。

【０１０９】

示唆されるように、水溶性、及び水不溶性の両方の活性化合物が提供される。本明細書で用いられているように、「水不溶性」という用語は、約５０ｍｇ／ｍＬ、又はそれ以上の水溶性を有する任意の組成物を定めることを意図する。また、本明細書で用いられるように、「水不溶性」という用語は、約２０ｍｇ／ｍＬ未満の水溶解性を有する任意の組成物を定めることを意図する。ある実施態様において、水溶性化合物、又は塩が所望されうるのに対し、他の実施態様においては、同様に水不溶性組成物、又は塩が所望されうる。

【０１１０】

ＩＶ．微生物感染症を処理するための方法

微生物感染症の対象を本明細書に記載されている方法で治療することが可能である。当該感染症は、真菌、藻類、原虫、バクテリア、及びウイルスを含む様々な微生物によって引き起こされうる。本明細書に開示される主題の方法によって治療することが可能である例示的な微生物感染症としては、トリパノソーマ属（例えば、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）、プラスモジウム属（例えば、プラスモジウムファルシパルム）、結核菌、ニューモシスティスカリーニ、ジアルディアランブリア、クリプトスポリジウムパルブム、クリプトコックスネオフォルマンス、カンジダアルビカンス、カンジダトロピカリス、サルモネラチフィムリウム、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が挙げられるが、それらに限定されない。本明細書に用いられているように、トリパノソーマ属、プラスモジウム属、及びレーシュマニア属という用語は、それぞれトリパノソーマ類、プラスモジウム類、及びレーシュマニア類に従って分類された微生物を包括する。本明細書に開示される主題の方法は、状態の発症、進行、及び拡大を抑制し、状態の減衰を生じさせ、状態を治癒し、あるいはその状態にかかっている対象、又はその状態に陥る危険性のある対象の全体的な快適さを向上させるという点で、これらの状態を治療するのに有用である。したがって、本明細書に開示される主題によれば、「治療する」、「治療すること」、及びそれらの文法的変形、並びに「治療方法」という表現は、対象における既存の感染症を治療するための方法、並びに本明細書に開示されている微生物にさらされた対象、又は本明細書に開示されている微生物にさらされる見込みのある対象における感染の予防（すなわち防止）のための方法を含むが、それらに限定されない任意の所望の治療行為を包括することを意図している。

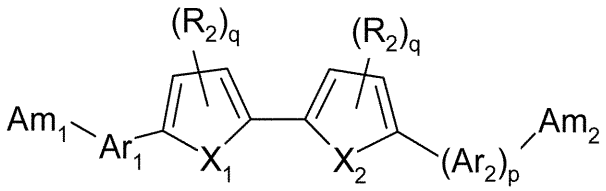
【０１１１】

微生物感染症を治療するための方法は、それを必要とする被験者に対して、本明細書に記載されている活性化合物を投与することを含む。上述したこれらの活性化合物は、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物、それらの対応するプロドラッグ、並びにそれらの化合物、及びプロドラッグの医薬として許容し得る塩を含む。

本明細書に記載の方法の実施態様に関して、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ものと定義づけられる：

【０１１２】

【化２５】



(I)

【０１１３】

（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；

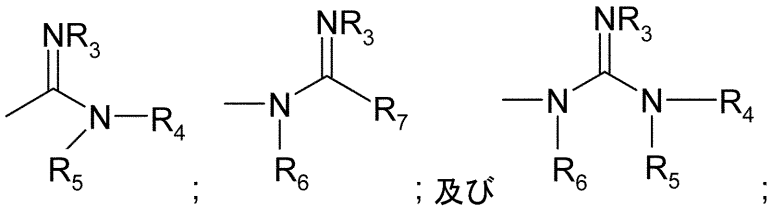
各R_2は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

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：

【０１１４】

【化２６】



；　；及び　；

【０１１５】

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；

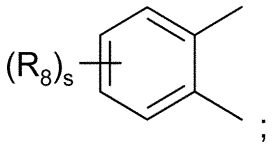
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

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：

【０１１６】

【化２７】



【０１１７】

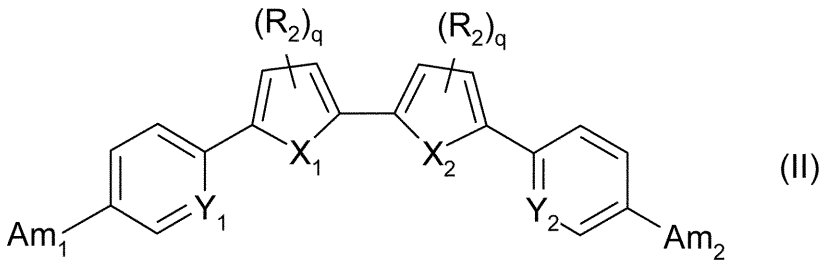
であり；

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）。

いくつかの実施態様において、Ａｒ$_1$、及びＡｒ$_2$は、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：

【０１１８】

【化２８】



(II)

【０１１９】

（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；

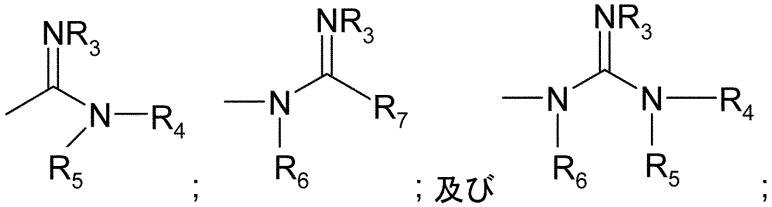
各ｑは、独立に、０～２の整数であり；

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：

【０１２０】

【化２９】

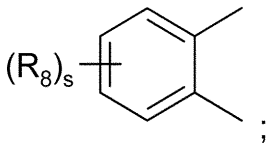


；及び ；

【０１２１】

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：

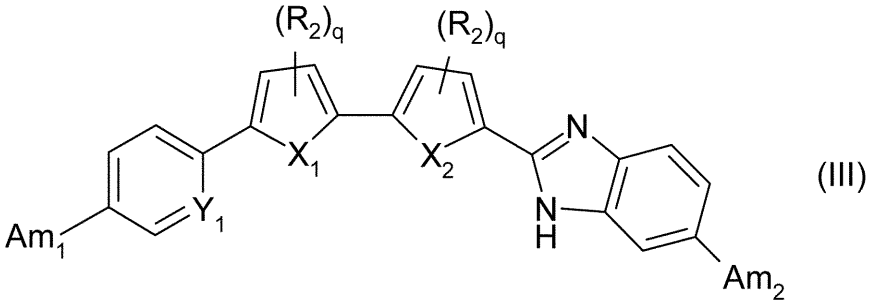
【０１２２】
【化３０】



；

【０１２３】
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）。
いくつかの実施態様において、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：

【０１２４】
【化３１】



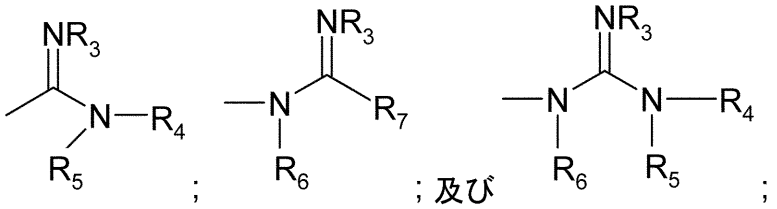
(III)

【０１２５】
（式中、X_1、及びX_2は、独立に、O、NR$_1$、S、Se、及びTe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：

【０１２６】

【化３２】



【０１２７】

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；

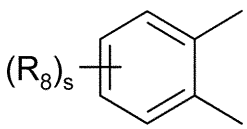
各R_4、R_5、R_6、及びR_7は、独立に、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；あるいは

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：

【０１２８】

【化３３】



【０１２９】

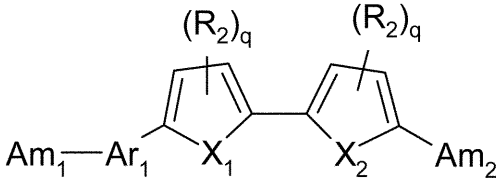
であり；

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）。

いくつかの実施態様において、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：

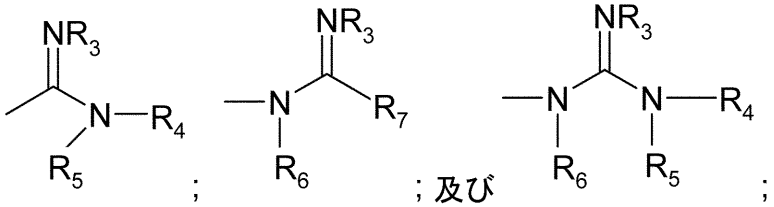
【０１３０】

【化３４】



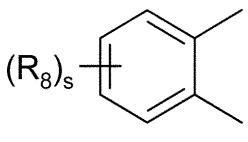
(IV)

【０１３１】
（式中、X_1、及びX_2は、独立に、Ｏ、NR_1、Ｓ、Ｓｅ、及びＴｅ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：
【０１３２】
【化３５】



；；及び；

【０１３３】
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：
【０１３４】
【化３６】



；

【０１３５】
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）。
いくつかの実施態様において、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物は、医薬として許容し得る塩の形で投与される。いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は、酢酸塩を含む。いくつかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は、マレイン酸塩を含

む。

【０１３６】

いくつかの実施態様において、微生物感染症は、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を含むが、それらに限定されないトリパノソーマ属によって引き起こされる感染症を含む。いくつかの実施形系において、微生物感染症は、プラスモジウムファルシパルム感染症を含む。いくつかの実施態様において、微生物感染症は、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を含むが、それらに限定されないレーシュマニア属によって引き起こされる感染症を含む。

【０１３７】

いくつかの実施態様において、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物は、既存の微生物感染症の対象に投与される。いくつかの実施態様において、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物は、微生物感染症を防ぐ、又は微生物感染症の再発を防ぐために予防的に投与される。したがって、いくつかの実施態様において、式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物は、（ａ）感染の危険性を有す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）その組合せのうちの１つを防ぐ、又はその発生率を低減するために予防的に投与される。

【０１３８】

本明細書に開示される主題において治療される対象は、その多くの実施態様において人間であることが望ましいが、本明細書に記載されている方法は、「対象」という用語に包括されることを意図するすべての脊椎動物種に対して有効であることが理解されるべきである。本明細書に記載されている方法は、温血性脊椎動物における感染病の治療、及び／、又は予防に特に有用である。したがって、それらの方法を哺乳類、及び鳥類のための治療として用いることが可能である。

【０１３９】

より詳細には、本明細書に提示されるのは、人間のような哺乳類、並びに絶滅の危機にあるために重要な哺乳類（シベリアトラ等）、並びに人間にとって経済的に重要な哺乳類（人間による消費に向けて農場で飼育される動物）、及び／、又は社会的に重要な哺乳類（ペットとして、又は動物園で飼われる動物）、例えば人間以外の食肉類（猫や犬等）、豚（子豚、雄豚、及び猪）、反芻動物（畜牛、雄牛、羊、キリン、シカ、ヤギ、野牛、及びラクダ）、及び馬の治療である。絶滅の危機にある鳥類、動物園で飼われている鳥類、並びに人間にとって経済的に重要でもある家禽、より詳細には家畜化された家禽、すなわち七面鳥、鶏、カモ、ガチョウ、及びホロホロチョウ等の飼鳥類の治療を含む鳥類の治療も本明細書に提示される。したがって、本明細書に記載されている方法の実施態様は、家畜化された豚（子豚、及び雄豚）、反芻動物、馬、及び飼鳥類等を含むがそれらに限定されない家畜の治療を含む。

【０１４０】

Ｖ．式（Ｉ）から（ＩＶ）の化合物を合成するための一般的な方法

以下に提示される合成手順は、本明細書に開示される化合物を製造する新規の方法の代表的な実施態様を含む。それらの方法を以下に提示するスキーム２から１１に示し、代表的な非限定的な詳細を実施例に記載する。

【０１４１】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、式（Ｉ）の化合物、及びその医薬として許容し得る塩の製造方法であって：

（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）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）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とを含む方法を提供する。

【０１４２】

いくつかの実施態様において、上述の方法は：
（ａ）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）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）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さらに含む。

【０１４３】

いくつかの実施態様において、最初に記載した方法は：
（ａ）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）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）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さらに含む。

【０１４４】

いくつかの実施態様において、最初に記載した方法は：
（ａ）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）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さらに含む。

【０１４５】

いくつかの実施態様において、最初に記載した方法は：
（ａ）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）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さらに含む。
【０１４６】
いくつかの実施態様において、上記方法によって調製された式（Ｉ）のビスアミドキシム化合物をさらに補足して：
（ａ）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）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含む方法によって、式（Ｉ）のビスアミジンを形成するステップとが可能である。
【０１４７】
いくつかの実施態様において、第１のシアノ置換複素環式化合物は、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。
【０１４８】
いくつかの実施態様において、第２の複素環式化合物は、第１のシアノ置換複素環式化合物の場合と同じ群から選択される。
いくつかの実施態様において、塩基は、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを含む。
いくつかの実施態様において、強酸は塩酸を含む。
いくつかの実施態様において、リチウムビス（トリアルキルシリル）アミドは、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドを含む。
【０１４９】
いくつかの実施態様において、アルコールはアルキルアルコールを含む。いくつかの実施態様において、アルキルアルコールは、エタノール、及びメタノールからなる群から選択される。
いくつかの実施態様において、硫酸ジアルキルは硫酸ジメチルを含む。
いくつかの実施態様において、パラジウム触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを含む。
【０１５０】
いくつかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、式（Ｉ）の化合物、及びその医薬として許容し得る塩の製造方法であって：
（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）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；
（ｃ）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；
（ｄ）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とを含む方法を提供する。
【０１５１】

いくつかの実施態様において、ハロ置換５員芳香族複素環式アルデヒドは、５－ブロモ－２－フラルデヒドである。

いくつかの実施態様において、塩基は、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを含む。

いくつかの実施態様において、強酸は塩酸を含む。

いくつかの実施態様において、リチウムビス（トリアルキルシリル）アミドは、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドを含む。

いくつかの実施態様において、アルコールはアルキルアルコールを含む。いくつかの実施態様において、アルキルアルコールは、エタノール、及びメタノールからなる群から選択される。

いくつかの実施態様において、硫酸ジアルキルは硫酸ジメチルを含む。

【実施例】

【０１５２】

以下の実施例は、本明細書に開示される主題の代表的な実施態様を実施するためのガイダンスを当業者に提供するために含められたものである。本開示、及び当該技術分野における一般的な熟練のレベルに鑑みて、以下の実施例は、例示のみを目的としており、本明細書に開示される主題の範囲から逸脱することなく、多くの変更、修正、及び改変を採用できることを当業者は理解することができる。

【０１５３】

（方法、及び材料）

Thomas-Hoover（Uni-Melt）毛管融点装置を使用して融点を記録したが、それらは無補正である。ＴＬＣ分析をシリカゲル６０F_{254}プレコートアルミニウムシート上で実施し、紫外光下で検出した。Varian Unity Plus300分光計を採用し、^{1}H、及び^{13}ＣＮＭＲスペクトルを記録したが、化学シフト（δ）は内部標準としてのＴＭＳに対してｐｐｍの単位である。質量スペクトルをＶＧ分析７０－ＳＥ分光計で記録した。元素分析値をAtlantic Microlab Inc.（米国ジョージア州、Norcross）、又はＧＳＵ　ＣＨＮユニットより取得したが、それらは理論値の±０．４以内である。いずれの化学物質、及び溶剤もAldrich Chemical Co.、Fischer Scientificより購入した。化合物９、及び２４ｂの合成については既に述べた（非特許文献１７参照）。化合物１、２４ａ、２７ａ、及び２７ｂを類似の方法により調製することが可能である。

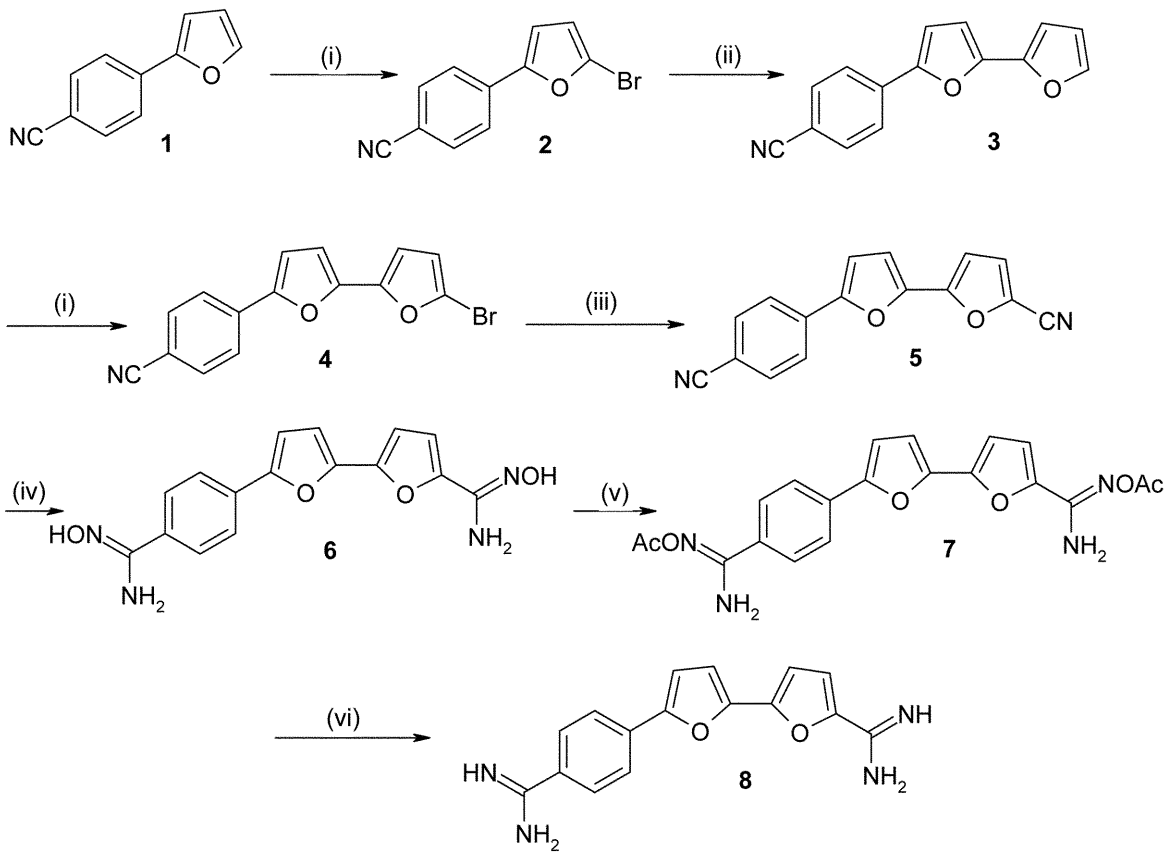
【０１５４】

（実施例１）

（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）

【０１５５】

【化３７】



試薬、及び条件：(i)NBS、DMF；(ii)２－トリブチルスズフラン、$Pd(PPh_3)_4$；
(iii)CuCN、DMF、１１０～１２０℃；(iv)NH_2OH・HCl、KO－t－Bu、DMSO；
(v)AcOH／Ac_2O；(vi)H_2／Pd－C、AcOH

スキーム２　５’－（４－アミジノフェニル）－２，２’－ビフラン－５－カルボキサミジンの合成

【０１５６】

４－（５－ブロモフラン－２－イル）－ベンゾニトリル（２）。次に上記スキーム２を参照し、化合物１（８．４５ｇ、５０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解した溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（９．７９ｇ、５５ｍｍｏｌ）を攪拌しながら１部ずつ添加した。反応混合物を一晩攪拌し、次いで冷水に注いだ。形成した沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させて、収率は９４．２％で融点が９４から９４．５℃の分析的に純粋な生成物２を与えた。^{1}H NMR($CDCl_3$);δ 6.45(d,J=3.6Hz,1H),6.76(d,J=3.6Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,2H),7.70(d,J=8.4Hz,2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$);δ 153.7,133.5,132.6,123.8,123.6,118.7,114.0,110.7,110.3。EIMS（ｍ／ｚ，相対強度）；247(M^+,50),140(100),113(10)。$C_{11}H_6BrNO$の計算値：Ｃ,53.26;Ｈ,2.44;Ｎ,5.64。実測値Ｃ,53.22;Ｈ,2.43;Ｎ,5.59。

【０１５７】

４－（２，２'－ビフラン－５－イル）－ベンゾニトリル（３）。化合物２（２．４８

ｇ、１０ｍｍｏｌ）と、２－トリブチルスズフラン（３．５８ｇ、１０ｍｍｏｌ）と、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２００ｍｇ）との混合物を乾燥ジオキサン（６０ｍＬ）に溶解したものを還流（１００～１１０℃）しながら窒素下で２４時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた固形物を酢酸エチルに溶解させた。この溶液をセライトに通してＰｄを除去した、その溶液を蒸発させ、固形物を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄して、収率が７９．５％で、融点が１０４から１０５℃の化合物３を与えた。^{1}H NMR($CDCl_3$);δ6.51(dd,J=3.6Hz,J=1.8Hz,1H),6.68(m,2H),6.87(d,J=3.6Hz,1H),7.46(d,J=1.8Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,2H),7.77(d,J=8.4Hz,2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$);δ150.9,147.5,145.8,142.4,134.1,132.5,123.7,118.9,111.6,110.1,107.5,106.3。EIMS（ｍ／ｚ，相対強度）;235(M^+,100),206(10),178(15)。$C_{15}H_9NO_2$の計算値：Ｃ,76.59；Ｈ,3.86；Ｎ,5.95。実測値Ｃ,76.35；Ｈ,3.88；Ｎ,5.92。

【０１５８】

４－（５'－ブロモ－２，２'－ビフラン－５－イル）－ベンゾニトリル（４）。化合物２について記載した同じ手順を用いて、化合物３から開始した。収率は６５％で、融点は１２７℃であった。^{1}H NMR($CDCl_3$);δ6.42(d,J=3.6Hz,1H),6.63(d,J=3.6Hz,1H),6.68(d,J=3.6Hz,1H),6.86(d,J=3.6Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,2H),7.76(d,J=8.4Hz,2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$);δ151.2,147.6,146.2,134.0,132.5,124.0,123.8,122.3,113.4,110.4,110.0,108.4,108.1。EIMS（ｍ／ｚ，相対強度）；314(M^+,40),234(10),206(100)。$C_{15}H_8BrNO_2$の計算値：Ｃ；57.32，Ｈ；2.56；Ｎ,4.46。実測値Ｃ；56.93，Ｈ；2.55；Ｎ,4.39。

【０１５９】

５'－（４－シアノフェニル）－２，２'－ビフラン－５－カルボニトリル（５）。化合物４（７４０ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）と、Ｃｕ（Ｉ）ＣＮ（４２３ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）との混合物を乾燥ＤＭＦ（２５ｍｌ）に溶解したものを４８時間にわたって還流させた。反応混合物を水／アンモニアに注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出物を水、及び塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いでシリカゲル上に通して、収率が４０％で、融点が１９４から１９５℃の分析的に純粋な生成物５を与えた。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ7.17(d,J=3.6Hz,1H),7.21(d,J=3.6Hz,1H),7.43(d,J=3.6Hz,1H),7.76(d,J=3.6Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.99(d,J=8.4Hz,2H)。^{13}C NMR(DMSO-d_6);δ152.3,149.3,144.3,133.0,132.9,125.6,124.3,124.1,118.7,112.0,111.8,111.5,110.0,107.9。EIMS(m/z,相対強度);260(M^+,100),231(15),203(25),177(25),140(10),130(55)。$C_{16}H_8N_2O_2$の計算値：Ｃ,73.84;Ｈ,3.09;Ｎ,10.76。実測値Ｃ,73.62；Ｈ,3.18；Ｎ,10.92。

【０１６０】

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（６）。塩酸ヒドロキシルアミン（６９５ｍｇ、１０ｍｍｏｌ、１０当量）の混合物を無水ＤＭＳＯ（８ｍＬ）に溶解したものを窒素下で５℃まで冷却し、カリウムｔ－ブトキシド（１１２０ｍｇ、１０ｍｍｏｌ、１０当量）を１部ずつ添加した。混合物を３０分間にわたって攪拌した。この混合物をビスシアノ誘導体５（２６０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）に添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、反応混合物を徐々に氷水（水２０ｍＬと氷２０ｍＬ）に注いだ。沈殿を濾過し、水、次いでエタノールで洗浄して、収率が９３％で、融点が２０５から２０６℃の化合物６（遊離塩基）を与えた。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ5.83(br s,4H),6.86¯6.89(m,3H),7.14(s,1H),7.75(s,4H),9.70(s,1H),9.75(s,1H)。^{13}C NMR(DMSO-d_6);δ152.3,150.3,146.7,145.0,144.9,144.1,132.3,129.9,125.8,123.1,109.7,108.5,107.2。EIMS（ｍ／ｚ，相対強度）；327(M^++1,40),307(100),299(60),273(10),220(30)。$C_{16}H_{15}N_4O_4$の高分解能ｍｓ計算値327.10933。実測値327.11373。

【０１６１】

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（７）。化合物６（２６２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を氷酢酸（８ｍＬ）に溶解した溶液に、無水酢酸（０．２８ｍＬ）を徐々に添加した。一晩攪拌した後、ＴＬＣが開始材料のアシル化の終了を示した。反応混合物を氷水に注ぎ、沈殿を

濾過し、水で洗浄し、乾燥させて収率が８９％で、融点が２１２から２１３℃の化合物７を与えた。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ2.17(s,6H),6.85(br s,4H),6.98(d,J=3.6Hz,1H),7.00(d,J=3.6Hz,1H),7.14(d,J=3.6Hz,1H),7.24(d,J=3.6Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.87(d,J=8.4Hz,2H)。^{13}C NMR(DMSO-d_6);δ168.4,168.1,155.8,152.4,148.9,146.1,144.8,144.3,131.2,130.6,127.2,123.3,113.1,109.6,109.3,107.6,19.8,19.7。$C_{20}H_{18}N_4O_6$の計算値：C,58.53；H,4.42。実測値C,58.71；H,4.50。

【０１６２】

５'－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビフラン－５－カルボキサミジン酢酸塩（８ａ）。化合物７（２４６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を氷酢酸（８ｍＬ）に溶解した溶液、及びエタノール（２０ｍＬ）に１０％パラジウム炭素（６０ｍｇ）を添加した。その混合物を室温にて４時間にわたって、５０ｐｓｉのＰａｒｒ水素添加装置に仕込んだ。混合物をハイフロで濾過し、フィルタパッドを水で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、沈殿を回収し、エーテルで洗浄して、収率が６７％で、融点が２４０～２４２℃の化合物８ａを与えた。^{1}H NMR(D_2O/DMSO-d_6);δ1.80(s,2ラCH_3),7.06(d,J=3.6Hz,1H),7.11(d,J=3.6Hz,1H),7.36(d,J=3.6Hz,1H),7.39(d,J=3.6Hz,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.98(d,J=8.4Hz,2H)。$C_{16}H_{14}N_4O_2$－２．０ＡｃＯＨ－２．４H_2Oの計算値：C,52.48；H,5.87；N,12.23。実測値C,52.28；H,5.49；N,11.91。

【０１６３】

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（８）。酢酸塩（５０ｍｇ）を水（５ｍＬ）に溶解し、１ＮのＮａＯＨで中和することによって化合物８ａの遊離塩基を調製した。沈殿を濾過し、融点が２０２から２０３．５℃の遊離アミジン８を与えた。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ6.93(d,J=3.6Hz,1H),7.01(d,J=3.6Hz,1H),7.11(d,J=3.6Hz,1H),7.7.22(d,J=3.6Hz,1H),7.83(s,4H)。^{13}C NMR(DMSO-d_6);δ162.2,153.9,152.4,147.4,145.7,145.0,134.1,131.1,127.3,123.1,111.9,109.4,109.2,107.7。EIMS（ｍ／ｚ，相対強度）；294(M^+,50),277(100),261(25)。$C_{16}H_{14}N_4O_2$の高分解能質量計算値：294.11168。実測値：294.11013。

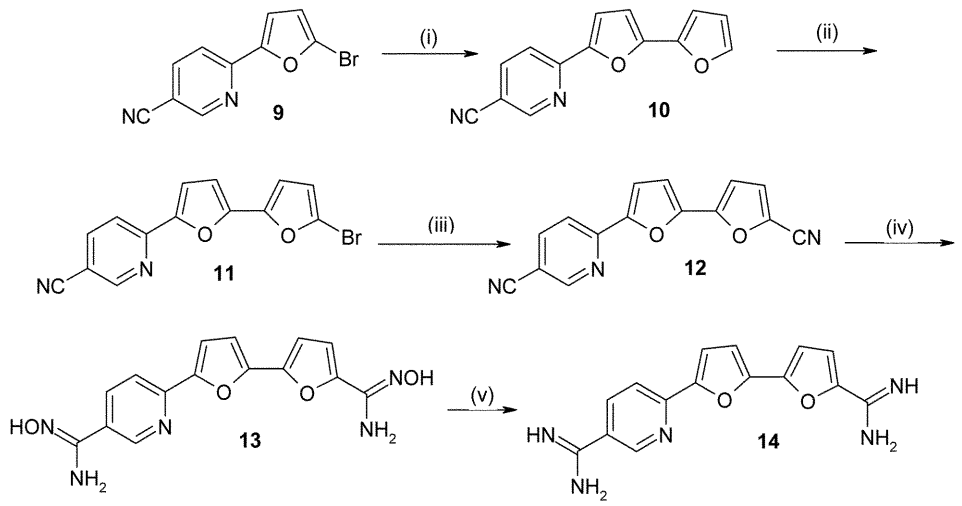
【０１６４】

（実施例２）

（６－（５'－アミジノ－２，２'－ビフラン－５－イル）－ニコチンアミジン）

【０１６５】

【化３８】



試薬、及び条件：(i)２－トリブチルスズフラン、$Pd(PPh_3)_4$；(ii)NBS、DMF；(iii) CuCN、DMF、１１０～１２０℃；(iv)NH_2OH・HCl、KO－t－Bu、DMSO；
(v)a)AcOH／Ac_2O；b)H_2／Pd－C、AcOH

スキーム3　6－(5'－アミジノ－2，2'－ビフラン－5－イル)－ニコチンアミジンの合成

【０１６６】
６－（２，２'－ビフラン－５－イル）－ニコチノニトリル（１０）。次にスキーム３を参照し、化合物３について記載した同じ手順を用いて、化合物９から出発した。収率は７８％で、融点は１６９から１７０℃であった。^{1}H NMR($CDCl_3$)；δ6.52(dd,J=3.6Hz,J=1.8Hz,1H),6.74(m,2H),7.31(d,J=3.6Hz,1H),7.49(d,J=1.8Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.95(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),8.80(d,J=2.1Hz,1H)。^{13}C NMR；δ152.5,151.3,151.0,148.7,145.5,142.9,139.6,117.6,117.0,114.3,111.7,108.1,107.1,106.6。$C_{14}H_8N_2O_2$の計算値：C,71.18；H,3.41；N,11.85。実測値C,70.83；H,3.61；N,11.84。

【０１６７】
６－（５'－ブロモ－２，２'－ビフラン－５－イル）－ニコチノニトリル（１１）。化合物４について記載した同じ手順を用いて、化合物１０から出発した。収率は５８％で、融点は１４３から１４５℃であった。^{1}H NMR($CDCl_3$)；δ6.44(d,J=3.6Hz,1H),6.70(d,J=3.6Hz,1H),6.75(d,J=3.6Hz,1H),7.30(d,J=3.6Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.95(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),8.80(d,J=2.1Hz,1H)。^{13}C NMR；δ152.5,151.2,151.1,147.5,147.3,139.7,122.8,117.7,117.0,114.3,113.5,109.3,108.6,106.9。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；314(M^+,60),285(10),235(20),207(100),179(10)。$C_{14}H_7BrN_2O_2$の高分解能ｍｓ計算値313.96909。実測値313.96614。

【０１６８】
６－（５'－シアノ－２，２'ビフラン－５－イル）－ニコチノニトリル（１２）。化合物５について記載した同じ手順を用いて、化合物１１から出発した。収率は２７％で、融点は２０９から２１０．５℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6)；δ7.23(d,J=3.6Hz,1H),7.27(d,J=3.6Hz,1H),7.52(d,J=3.6Hz,1H),7.79(d,J=3.6Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),8.39(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),9.03(d,J=2.4Hz,1H)。元素分析（$C_{15}H_7N_3O_2$）C,H。

【０１６９】
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（１３）。化合物６について記載した同じ手順を用いて、化合

物１２から出発した。収率は８９％で、融点は２４８から２５０℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ5.88(s,2H),6.04(s,2H),6.92¯6.96(m,3H),7.29(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),8.11(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),8.88(d,J=2.1Hz,1H),9.80(s,1H),9.92(s,1H)。^{13}C NMR;δ152.2,148.7,147.8,147.0,146.6,146.0,144.6,144.0,133.6,127.3,117.7,111.3,109.7,108.5,107.9。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；327(M^+,15),311(5),295(10),278(85),261(100)。$C_{15}H_{13}N_5O_4$の高分解能ｍｓ計算値327.09675。実測値327.09742。

【０１７０】

６－（５'－アミジノ－２，２'－ビフラン－５－イル）－ニコチンアミジン酢酸塩（１４）。８ａと同様に、パラジウム炭素を使用して還元した。収率は５９％で、融点は２６９から２７１℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ1.8(s,2ラCH_3),7.15(d,J=3.6Hz,1H),7.23(d,J=3.6Hz,1H),7.47(d,J=3.6Hz,1H),7.57(d,J=3.6Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),8.99(s,1H)。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度　チオグリセロール）；296(M^++1,100),273(12),239(40)。$C_{15}H_{14}N_5O_2$の高分解能ｍｓ計算値296.1147。実測値296.1189。$C_{15}H_{13}N_5O_2$－２．０ＡｃＯＨ－２．６５H_2O－０．５ＥｔＯＨの計算値：Ｃ,49.41；Ｈ,6.07；Ｎ,14.40。実測値Ｃ,49.72；Ｈ,5.96；Ｎ,14.02。

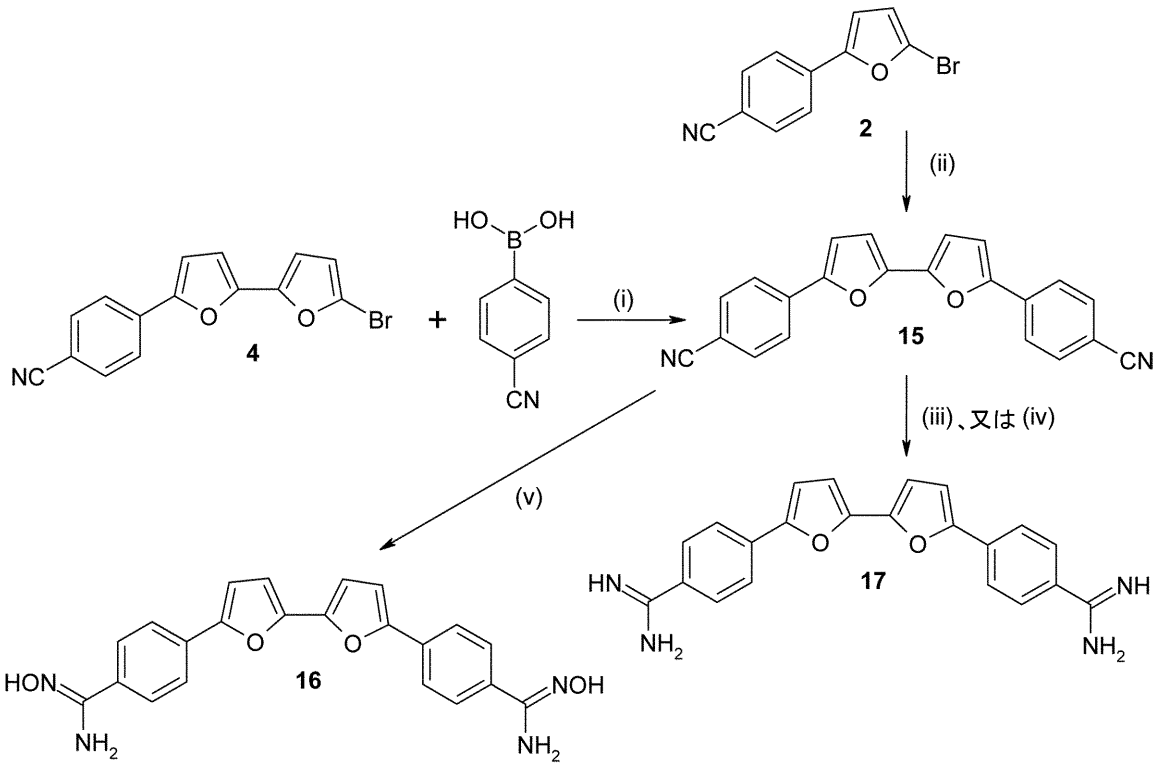
【０１７１】

（実施例３）

（５，５'－ビス－（４－Ｎ－ヒドロキシベンズアミジン）－２，２'－ビフラン（１６）、及び５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビフラン塩酸塩（１７））

【０１７２】

【化３９】



試薬、及び条件：(i)$Pd(PPh_3)_4$、Na_2CO_3、トルエン、80℃、24時間；
(ii)ビス(トリブチルスズ)、$Pd(PPh_3)_4$、トルエン、120℃、4時間；
(iii)a)$LiN(TMS)_2$、THF、室温、一晩；b)HCl(ガス)、乾燥エタノール、室温、一晩；
(iv)a)HCl、EtOH；b)NH_3、EtOH；
(v)NH_2OH・HCl、KO－t－Bu、DMSO、室温、一晩

スキーム4　5，5’－ビス－(4－N－ヒドロキシベンジアミジン)－2，2’－ビフラン(16)、及び5，5’－ビス－(4－アミジノフェニル)－2，2’－ビフラン塩酸塩(17)の合成

【０１７３】

５，５'－ビス－（４－シアノフェニル）－２，２'－ビフラン（１５）。方法（ｉ）：次にスキーム４を参照し、化合物４（１．２５６ｇ、４ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２３０ｍｇ）をトルエン（８ｍＬ）に窒素雰囲気下で溶解した攪拌溶液に、Na_2CO_3の２Ｍ水溶液を４ｍＬ添加した後、４－シアノフェニルホウ酸（６５８ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を４ｍＬのメタノールに溶解したものを添加した。激しく攪拌した混合物を２４時間にわたって８０℃に加温し、次いで冷却し、沈殿を濾過した。沈殿を塩化メチレン（２５０ｍＬ）と、２．４ｍＬの濃縮アンモニアを含む２ＭのNa_2CO_3水溶液（２０ｍＬ）の間で分割した。有機層を（Na_2CO_3で）乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して乾固させて、収率が５２％で、融点が２９８から２９９℃（ＤＭＦ）の化合物１５を与えた。^1H NMR(DMSO-d_6)；δ7.09(d,J=3.6Hz,2H),7.39(d,J=3.6Hz,2H),7.89(d,J=8.1Hz,4H),7.97(d,J=8.1Hz,4H)。^{13}C NMR；δ151.1,145.8,133.3,132.7,123.8,118.6,111.4,109.45,109.40。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；336(M^+,100),307(5),279(5),206(15),168(15)。$C_{22}H_{12}N_2O_2$の高分解能ｍｓ計算値336.08988。実測

値336.08978。$C_{22}H_{12}N_2O_2$－0．75H_2Oの計算値：C,75.52；H,3.86；N,8.00。実測値C,75.12；H,3.48；N,7.74。

方法（ｉｉ）：化合物３の合成で述べたスティレホモカップリングと同様の、触媒としてビス（ｎ－トリブチルスズ）を使ったスティレホモカップリング、収率７８％。

【０１７４】

５，５'－ビス－（４－Ｎ－ヒドロキシベンズアミジン）－２，２'－ビフラン（１６）。化合物６について記載した同じ手順を用いて、化合物１５から出発した。収率が８２％で、融点が３０９℃の化合物１６の遊離塩基。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ5.86(s,4H),6.97(d,J=3.6Hz,2H),7.17(d,J=3.6Hz,2H),7.76(d,J=8.4Hz,4H),7.80(d,J=8.4Hz,4H),9.72(s,2H)。^{13}C NMR;δ152.3,150.3,145.2,132.3,129.9,125.8,123.1,108.6,108.5。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；403(M^++1,90),388(15),370(10),201(100)。化合物１６の塩酸塩。融点は３２０℃を上回っていた。$C_{22}H_{18}N_4O_4$－2．0HCｌ－1．0H_2Oの計算値：C,53.56；H,4.49；N,14.37；Ｃｌ,14.37。実測値C,53.52；H,4.40;N,11.00；Ｃｌ,14.13。

【０１７５】

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビフラン塩酸塩（１７）。方法（ｉｉｉ）：化合物１５から開始し、Ｌｉ－アミド法を用いて９０％の収率で調製した。新たに蒸留したＴＨＦ（５ｍＬ）に懸濁させたジニトリル１５（１．６７ｍｍｏｌ）をリチウムトリメチルシリルアミド（２％ＴＨＦ溶液（３．６７ｍｍｏｌ））で処理し、反応物を一晩攪拌した。次いで、反応混合物を０℃まで冷却し、沈殿の形成が開始するとＨＣｌ（ｇ）飽和エタノールを添加した。一晩反応させた後、エーテルで希釈し、形成した固形物を濾過して、ジアミジン塩を与えた。

方法（ｉｖ）：Pinner法を用いることによって化合物１５から調製した（非特許文献１８、及び非特許文献１９参照）。収率は３０％で、融点は３２５から３２７．５℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ7.16(d,J=3.6Hz,2H),7.47(d,J=3.6Hz,2H),7.96(d,J=8.4Hz,4H),8.05(d,J=8.4Hz,4H),9.17(s,2H),9.45(s,2H)。^{13}C NMR;δ164.7,151.4,145.9,134.1,129.0,126.3,123.5,111.4,109.5。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；371(8),337(50),201(100)。$C_{22}H_{18}N_4O_2$－2．0HCｌ－1．0H_2Oの計算値：C,57.28；H,4.75；N,12.03。実測値C,57.56；H,4.75；N,12.03。

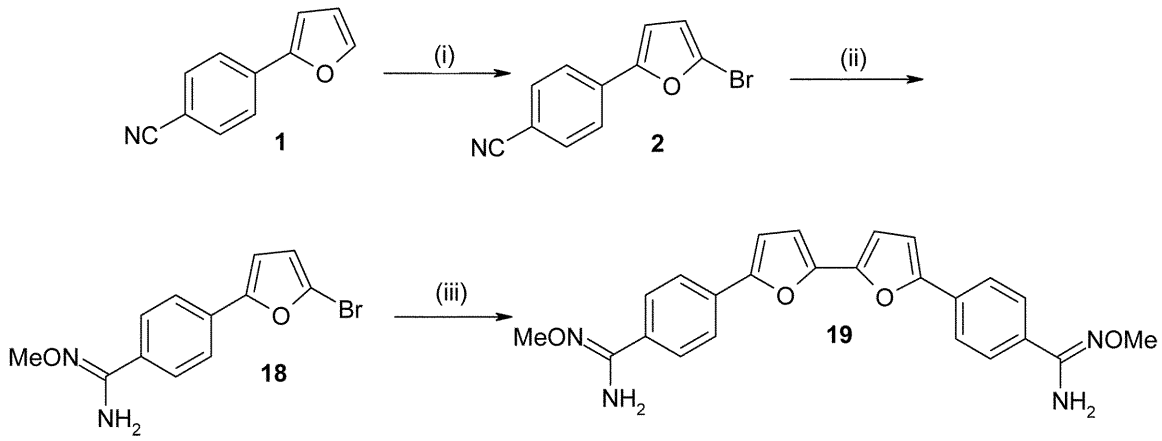
【０１７６】

（実施例４）

（５，５'－ビス－［４－（Ｎ－メトキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフランマレアート（１９））

【０１７７】

【化４０】



試薬、及び条件：(i)NBS、DMF；(ii)a)NH_2OH・HCl、KO－t－Bu、DMSO；
b)LiOH、$(Me)_2SO_4$、ジオキサン／DMSO；
(iii)$(Bu_3Sn)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、トルエン、120℃、3時間

スキーム5　5，5’－ビス－[4－(N－メトキシアミジノ)フェニル]
－2，2’－ビフランマレアート(19)の合成

【０１７８】
２－ブロモ－５－（４－シアノフェニル）フラン（２）。次に上記スキーム５を参照し、２－（４－シアノフェニル）フラン（２８．２５ｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍｌ）に溶解した（氷／水浴）冷却溶液に、ＮＢＳ（３１．２０ｇ、１．０５当量、ニトロメタンから新たに再結晶化）を１部ずつ攪拌しながら添加した（約４０分間にわたって約１ｇ）。得られた溶液を室温にて２時間攪拌したときに、ＴＬＣが開始材料の消費を示した。反応を通じて、色が黄色からオレンジ色に変化し、次いで最終的に赤色になった。次いで、溶液を水（約３００ｍｌ）で希釈して、ピンク／赤色固形物を与え、それを回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。収率は３９．０ｇ、９４％であった。小サンプルをＭｅＯＨ／水から再結晶させて、融点が９６．５から９７℃の薄赤色の結晶固形物を与えた。^{1}H NMR(DMSO-d_6):6.80(d,J=3.6Hz,1H),7.29(d,J=3.6Hz,1H),7.87(m,4H)。IR(cm^{-1}):3142,3128,3060,2226,1613,1515,1475,1015,929,833,787,545。
【０１７９】
２－ブロモ－５－［４－（Ｎ－メトキシアミジノ）フェニル］フラン（１８）。塩酸ヒドロキシルアミン（１７．２５ｇ、０．２５ｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１５０ｍｌ）に加えた冷却懸濁液に、ＫＯ－ｔ－Ｂｕ（２８．０ｇ、０．２５ｍｏｌ）を１部ずつ添加し、混合物を窒素下で３０分間攪拌した。次いで、２－ブロモ－５－（４－シアノフェニル）フラン（１７．３７ｇ、０．０７ｍｏｌ）を添加し、混合物を室温にて一晩攪拌した。得られた溶液を余剰の水で希釈して、オフホワイトの固形物としての２－ブロモ－５－［４－（Ｎ－ヒドロキシアミジノ）フェニル］フランを与え、それを回収し、水で洗浄した。収率は１９．４５ｇ、９９％で、融点は１６２から１６４℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6):5.84(広幅s,2H),6.71(d,J=3.6Hz,1H),7.05(d,J=3.6Hz,1H),7.65(d,J=8.4Hz,2H),7.72(d,J=8.4Hz,2H),9.70(s,1H)。IR(cm^{-1}):3475,3369,3209（広幅），１６３９，１４８２，１３４１，１０１７，９２７，７８７。中間アミドキシム（３８．９ｇ、０．１３８ｍｏｌ）をＤＭＳＯ

（６０ｍｌ）とジオキサン（３００ｍｌ）の混合物に溶解し、冷却しながら、ＬｉＯＨ水酸化物（１１．６１ｇ、０．２７７ｍｏｌ）を水（６０ｍｌ）に溶解させた溶液で処理した。次いで、室温にて、得られた懸濁液を添加漏斗により、硫酸ジメチル（２６．１８ｇ、０．２０８ｍｏｌ）で約３０分以内の時間にわたって滴下処理した。添加後に、混合物がわずかに加温され、固形物が溶解した。一晩攪拌した後、混合物を余剰の水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ヘキサン中１０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、わずかに不純の生成物を与え、それを複数回ＭｅＯＨ／水から再結晶させることによってさらに精製して、融点が１１６から１１７℃のオフホワイトの固形物を与えた。収率は２８．０ｇ、６９％であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6,立体異性体の見かけ混合物):3.74(2s,3H),6.09（広幅ｓ，２Ｈ）,6.72(2d,J=3.6Hz,1H),7.09(2d,J=3.6Hz,1H),7.70(m,4H)。IR(cm^{-1}):3459,3312,3177,2957,2935,2901,2818,1634,1403,1051,910,842,785。

【０１８０】

５，５'－ビス－［４－（Ｎ－メトキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフラン（１９）。２－ブロモ－５－［４－（Ｎ－メトキシアミジノ）フェニル］フラン（２７．９０ｇ、９４．５ｍｍｏｌ）と、ヘキサ－ｎ－ブチルジチン（２８．３７ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．４０ｇ、１．２ｍｍｏｌ）との混合物をトルエン（４００ｍｌ）に溶解させたものを、１２０℃で３時間にわたって湯浴セットにて窒素下で加熱し、次いで室温まで冷却した。１時間放置した後、得られた沈殿を回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、黄色の軽い固形物（１２．２５ｇ、６０％）を与えた。生成物を高温のＤＭＦ（１００ｍｌ）に溶解させることによって再結晶させ、次いでＭｅＯＨ（２００ｍｌ）を添加することによって再結晶させた。数時間にわたって冷却した後に、生成物を回収し、ＭｅＯＨで洗浄して、融点が２５８から２５９℃の細かい黄色結晶固形物を与えた。収率は１０．７５ｇ、５３％であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6):3.76(s,6H),6.11(br s,4H),6.99(d,J=3.6Hz,2H),7.20(d,J=3.6Hz,2H),7.73(d,J=8.7Hz,4H),7.80(d,J=8.7Hz,4H)。^{13}C NMR(DMSO-d_6):60.6,108.5,108.8,123.1,126.2,130.3,131.4,145.2,150.5,152.2。IR(cm^{-1}):3520,3412,3125,2991,2961,2897,2817,1622,1415,1402,1056,904,842,789。ＭＳ（ＥＩ）：ｍ／ｚ　４３１（ＭＨ$^{+}$）。元素分析：$C_{24}H_{22}N_4O_4$（430.46）の計算値：Ｃ,66.96；Ｈ,5.15；Ｎ,13.02。実測値：Ｃ,66.91；Ｈ,5.14；Ｎ,13.01。

【０１８１】

５，５'－ビス－［４－（Ｎ－メトキシアミジノ）フェニル］－２，２'－ビフランマレアート（１９ａ）。遊離塩基（８．６１ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）、及びマレイン酸（２．３３ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を５０から６０℃にてＥｔＯＨ（２００ｍｌ）中で一晩加熱し、次いで３０分間還流させた。次いで、懸濁液を真空中で濃縮させ、残渣をジエチルエーテルで粉砕し、濾過し、５０から６０℃で２４時間にわたって真空乾燥して、軽い黄色固形物（１０．５０ｇ）を与えた。燃焼分析により、わずか０．８モル当量のマレイン酸が生成物中に存在していることが示された。^{1}H NMR(DMSO-d_6):3.76(s,6H),6.23(広幅s)、及び6.24(s)：マレイン酸ビニルＨが２NH_2と重なり,積分は予想値の０．８３％,6.99(d,J=3.6Hz,2H),7.21(d,J=3.6Hz,2H),7.74(d,J=8.7Hz,4H),7.82(d,J=8.7Hz,4H)。$C_{24}H_{22}N_4O_4$－０．８$C_4H_4O_4$（523.32）の計算値：Ｃ,62.42；Ｈ,4.85；Ｎ,10.71。実測値：Ｃ,62.72；Ｈ,4.94；Ｎ,10.74。

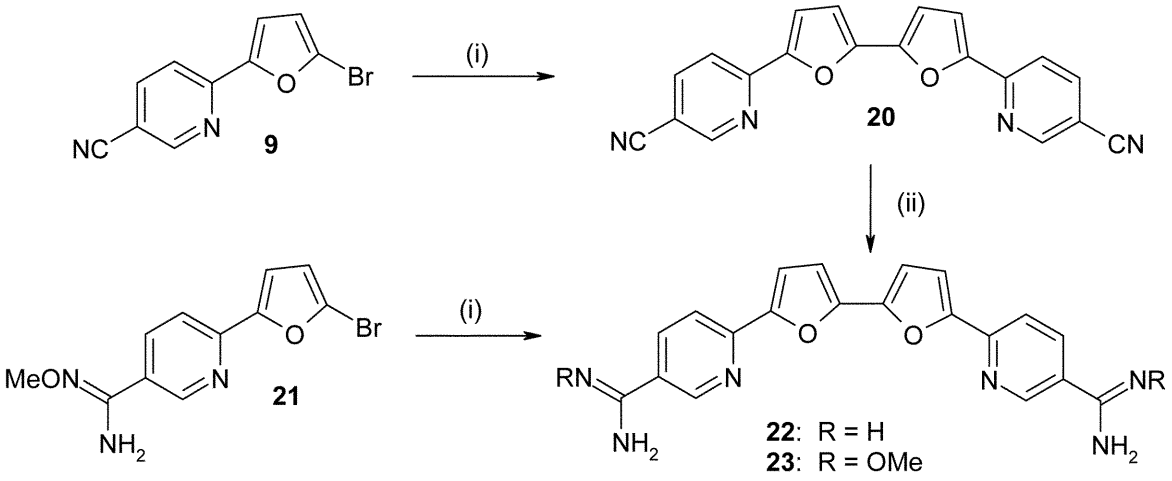
【０１８２】

（実施例５）

（５，５'－ビス－（５－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビフラン（２２）、及び５，５'－ビス－［５－（Ｎ－メチオキシアミジノ）－２－ピリジル］－２，２'－ビフラン（２３））

【０１８３】

【化４１】



試薬、及び条件：(i)ビス(トリブチルスズ)、$Pd(PPh_3)_4$、トルエン、120℃、4時間；
(ii)a)$LiN(TMS)_2$、THF、室温、一晩；b)HCl(ガス)、乾燥エタノール、室温、一晩

スキーム6 化合物22、及び23の合成

【０１８４】

化合物２０。次に上記スキーム６を参照し、化合物２からの化合物１５の合成と同様に、化合物９のスティレホモカップリングを介して化合物２０を調製した。収率８１％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(DMSO-d_6)；δ7.17(d,J=3.6Hz,2H),7.48(d,J=3.6Hz,2H),8.00(d,J=8.1Hz,2H),8.31(dd,J=8.1,2.1Hz,2H),8.98(d,J=2.1Hz,2H)。^{13}C NMR；δ152.3,151.5,149.9,146.5,140.3,117.9,116.6,114.2,110.1,106.4。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；339(M^++1,100),319(15),277(10)。

【０１８５】

５，５'－ビス－（５－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビフラン（２２）。化合物１７に類似したＬｉＮ（ＴＭＳ）２を使用したニトリル還元。収率は９２％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(D_2O/DMSO-d_6)；δ7.21(d,J=3.6Hz,2H),7.52(d,J=3.6Hz,2H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),8.31(dd,J=8.4,2.1Hz,2H),9.00(d,J=2.1Hz,2H)。^{13}C NMR；δ164.1,152.2,151.9,149.3,147.3,137.7,122.5,118.8,114.9,110.9。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；373(M^++1,60),356(5),187(100)。$C_{20}H_{16}N_6O_2$－４．０ＨＣｌ－０．７５H_2Oの計算値：Ｃ,45.17；Ｈ,4.08；Ｎ,15.80。実測値Ｃ,45.17；Ｈ,4.25；Ｎ,15.53。

【０１８６】

５，５'－ビス－［５－（Ｎ－メチオキシアミジノ）－２－ピリジル］－２，２'－ビフラン（２３）。化合物１９と同様のスティレホモカップリング。遊離塩基の収率は９５％で、融点は２９２～２９４℃を上回っていた。^{1}H NMR(DMSO-d_6)；δ3.80(s,6H),6.07(s,4H),7.06(d,J=3.6Hz,2H),7.30(d,J=3.6Hz,2H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),8.11(d,J=8.4Hz,2H),8.88(s,2H)。^{13}C NMR；δ152.4,148.8,148.0,146.7,145.8,133.7,126.4,117.5,111.3,109.0,60.4。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；432(M^+,100),385(20),370(60)。

【０１８７】

化合物２３の塩酸塩：融点は２５４から２５６℃であった。$C_{22}H_{20}N_6O_4$－４．０ＨＣｌ－２．５H_2Oの計算値：Ｃ、42.39；Ｈ、4.68；Ｎ、13.48。実測値Ｃ、42.3

2；Ｈ、4.52；Ｎ、13.35。

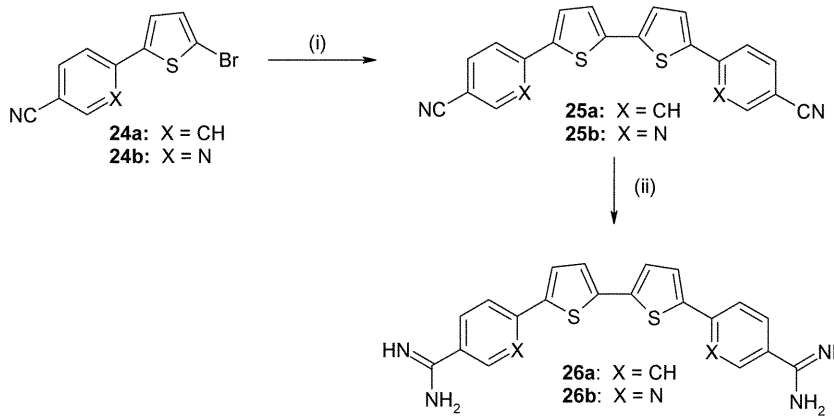
【０１８８】

（実施例６）

（５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビチオフェン（２６ａ）、及び５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビチオフェン（２６ｂ））

【０１８９】

【化４２】



試薬、及び条件：(i)ビス(トリブチルスズ)、$Pd(PPh_3)_4$、トルエン、120℃、4時間；
(ii)a)$LiN(TMS)_2$、THF、室温、一晩；b)HCl(ガス)、乾燥エタノール、室温、一晩

スキーム7 化合物26a、及び化合物26bの合成

【０１９０】

化合物２５ａ。次にスキーム７を参照し、化合物２４ａのスティレホモカップリングを介して化合物２５ａを調製した。収率は９１％で、融点は２９８から３００℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6)；δ7.45(d,J=4.2Hz,2H),7.68(d,J=4.2Hz,2H),7.85~7.89(m,8H)。^{13}C NMR；δ140.3,137.0,132.5,126.8,125.7,125.4,118.0,109.6。$C_{22}H_{12}N_2S_2$の計算値：Ｃ,71.71；Ｈ,3.28。実測値Ｃ,71.48；Ｈ,3.40。

【０１９１】

化合物２５ｂ。化合物２４ｂのスティレホモカップリングを介して調製した。収率は８５％で、融点は３００℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6)；δ7.53(d,J=4.2Hz,2H),7.94(d,J=4.2Hz,2H),8.07(d,J=8.1Hz,2H),8.23(d,J=8.1Hz,2H),8.90(s,2H)。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；370(M^+,100),337(30),305(5),292(5),223(20),185(60),163(80)。$C_{20}H_{10}N_4S_2$の計算値：Ｃ,64.84；Ｈ,2.72。実測値Ｃ,64.59；Ｈ,2.88。

【０１９２】

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビチオフェン（２６ａ）。$LiN(TMS)_2$を使用した化合物２５ａのニトリル還元。収率は７３％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(D_2O/DMSO-d_6)；δ7.52(d,J=3.9Hz,2H),7.75(d,J=3.9Hz,2H),7.88(d,J=8.4Hz,4H),7.94(d,J=8.4Hz,4H)。^{13}C NMR；δ165.6,141.3,138.8,137.8,129.4,127.7,126.7,126.0。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；403(M^++1,20),386(25),368(40),185(95),171(100)。$C_{22}H_{18}N_4S_2$－2．0HCl－2．4H_2Oの計算値：Ｃ,51.05；Ｈ,4.79；Ｎ,10.80。実測値Ｃ,51.12；Ｈ,4.57；Ｎ,10.50。

【０１９３】

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビチオフェン（２６ｂ）。ＬｉＮ（ＴＭＳ）$_2$を使用した化合物２５ｂのニトリル還元。収率は８９％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(D_2O/DMSO-d_6);δ7.55(d,J=3.9Hz,2H),7.94(d,J=3.9Hz,2H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),8.24(dd,J=8.4,2.1Hz,2H),8.93(d,J=2.1Hz,2H)。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；405(M^++1,50),231(15),203(100)。$C_{20}H_{16}N_6S_2$－４．０ＨＣｌ－０．７５H_2Oの計算値：Ｃ,42.60；Ｈ,3.84；Ｎ,14.90。実測値Ｃ,42.56；Ｈ,3.83；Ｎ,14.66。

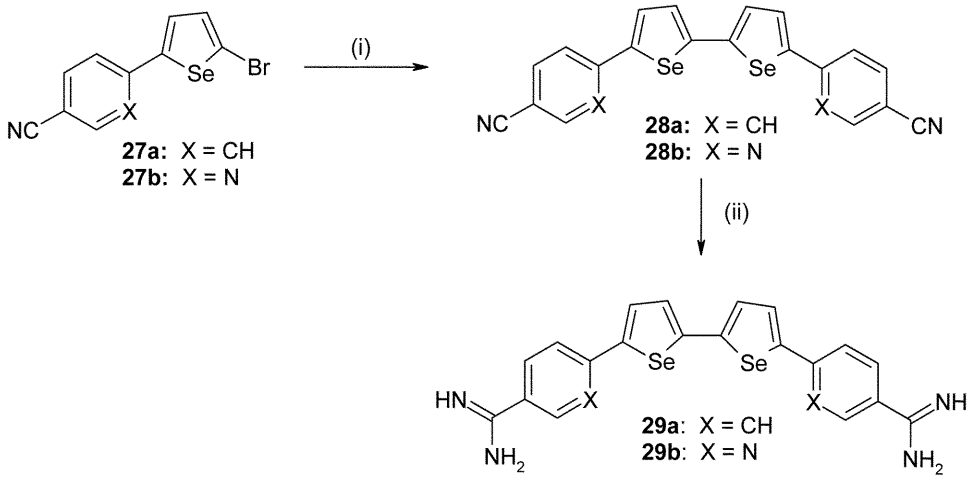
【０１９４】

（実施例７）

（５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビセレノフェン（２９ａ）、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（２９ｂ））

【０１９５】

【化４３】



試薬、及び条件:(i)ビス(トリブチルスズ)、$Pd(PPh_3)_4$、トルエン、120℃、4時間;
(ii)a)$LiN(TMS)_2$、THF、室温、一晩;b)HCl(ガス)、乾燥エタノール、室温、一晩

スキーム8 化合物29a、及び化合物29bの合成

【０１９６】

化合物２８ａ。上記スキーム８を参照し、化合物２７ａのスティレホモカップリングにより、化合物２８ａを与えた。収率は９２％で、融点は２８５から２８６．５℃であった。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ7.52(d,J=3.9Hz,2H),7.76-7.84(m,10H)。^{13}C NMR;δ146.6,144.5,139.2,132.6,129.1,128.6,125.9,118.2,109.6。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；462(M^+,90),464(M^++2,100),384(5),302(15)。$C_{22}H_{12}N_2Se_2$の計算値：Ｃ,57.16；Ｈ,2.62。実測値Ｃ,56.98；Ｈ,2.63。

【０１９７】

化合物２８ｂ。化合物２７Ｂのスティレホモカップリング．収率は８５％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ7.62(d,J=3.9Hz,2H),7.98-8.30(m,6H),8.93(d,J=2.1Hz,2H)。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；464(M^+,60),466(M^++2,100),385(25),305(40)。

【０１９８】

５，５'－ビス－（４－アミジノフェニル）－２，２'－ビセレノフェン（２９ａ）。化

合物１７の調製と同様の化合物２８ａのニトリル還元。収率は８０％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(D_2O/DMSO-d_6);δ7.46(d,J=3.9Hz,2H),7.72¯7.82(m,10H)。^{13}C NMR;δ165.4,147.4,145.1,140.6,129.5,129.3,129.2,126.9,126.3。ＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；496(M^+,10),498(M^++2,20),250(100)。$C_{22}H_{18}N_4Se_2$－２．０ＨＣｌ－１．５H_2Oの計算値：Ｃ,44.31；Ｈ,3.90；Ｎ,9.36。実測値Ｃ,44.28；Ｈ,3.90；Ｎ,9.13。

【０１９９】

５，５'－ビス－（４－アミジノ－２－ピリジル）－２，２'－ビセレノフェン（２９ｂ）。化合物１７の調製と同様の化合物２８ｂのニトリル還元。収率は７１％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(D_2O/DMSO-d_6);δ7.50(s,2H),7.91¯8.09(m,6H),8.77(s,2H)。MS(m/z,相対強度);499(M^++1,25),484(15),290(30),251(100)。$C_{20}H_{16}N_6Se_2$－３．０ＨＣｌ－０．４ＥｔＯＨの計算値：Ｃ,39.90；Ｈ,3.41；Ｎ,13.40。実測値Ｃ,39.98；Ｈ,3.19；Ｎ,13.07。

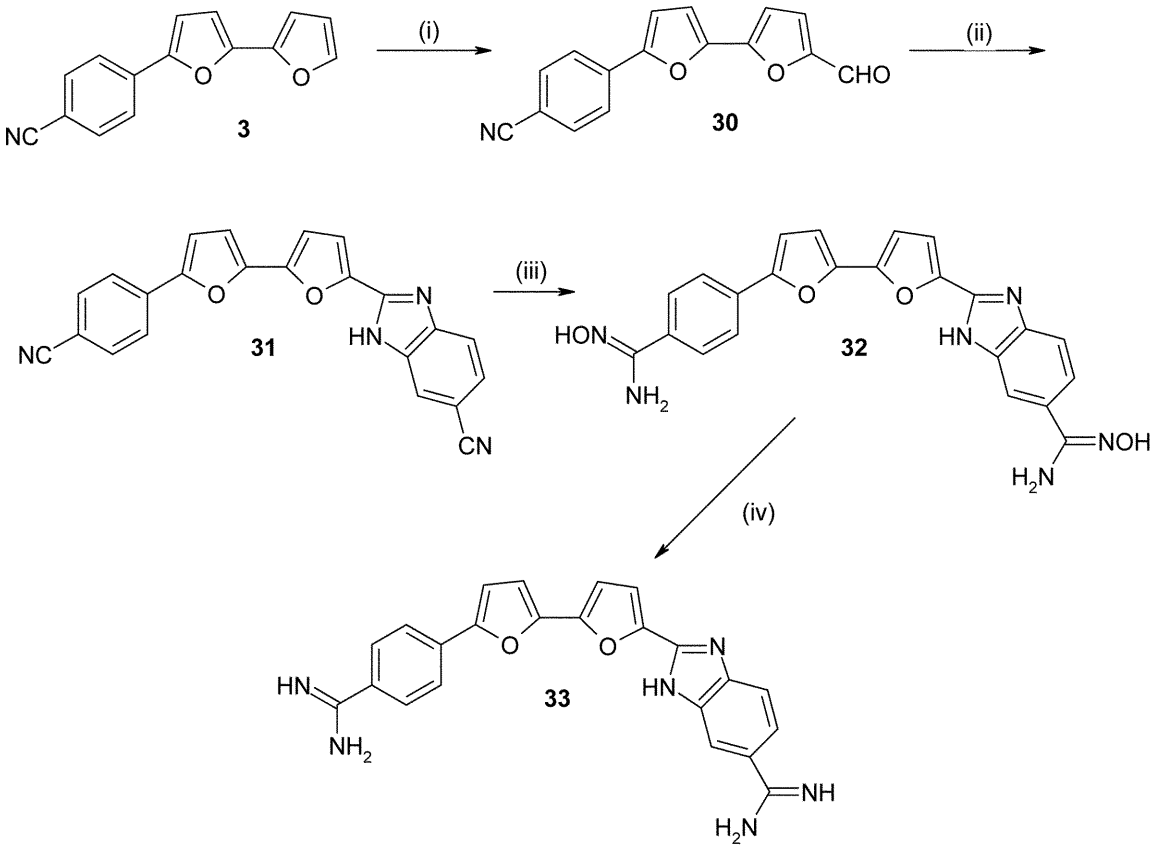
【０２００】

（実施例８）

（化合物３２、及び３３）

【０２０１】

【化４４】



試薬、及び条件：(1)DMF／$POCl_3$；(ii)3，4－ジアミノベンゾニトリル、1，4－ベンゾキノン；(iii)NH_2OH・HCl、KO－t－Bu、DMSO；(iv)a)AcOH／Ac_2O；b)H_2／Pd－C、AcOH

スキーム9 化合物32、及び33の合成

【０２０２】

化合物３０。上記スキーム９を参照し、新たに蒸留したＤＭＦ（４．２ｍＬ）を氷浴中で攪拌し、$POCl_3$（１４ｍＬ）で滴下処理し、次いで塩化メチル（１２ｍＬ）に化合物３（１．６４５ｇ、７ｍｍｏｌ）を溶解させたものを１部ずつ添加した。反応混合物を６０℃の加熱下で２時間にわたって攪拌した。塩化メチレンを減圧下で蒸留除去し、次いで残留溶液を氷水に注ぎ、生成物をＥｔＯＡｃ中に抽出した。抽出液を乾燥させ、蒸発させて、８５．７％で、融点が１７６℃の化合物３０を与えた。^{1}H NMR($CDCl_3$);δ6.86(d,J=3.9Hz,1H),6.95(d,J=3.6Hz,1H),7.03(d,J=3.6Hz,1H),7.35(d,J=3.9Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.82(d,J=8.4Hz,2H),9.66(s,1H)。^{13}C NMR;δ176.9,153.1,151.9,150.4,145.5,133.5,132.6,124.2,123.3,118.6,111.9,111.1,110.4,108.2。$C_{16}H_9NO_3$の計算値：Ｃ,73.00；Ｈ,3.44；Ｎ,5.32。実測値Ｃ,73.09；Ｈ,3.58；Ｎ,5.25。

【０２０３】

化合物３１。化合物３０（５２６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、３，４－ジアミノベンゾニトリル（２６６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、及びベンゾキノン（２１６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）をエタノール（２５ｍＬ）に溶解した溶液を窒素下で一晩還流させた。反応混合物を減圧下で蒸留

した。残渣をエーテルで粉砕し、濾過して、７９．７％で融点が２９５から２９６℃の化合物３１を与えた。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ7.10(d,J=3.6Hz,1H),7.17(d,J=3.6Hz,1H),7.44(d,J=3.6Hz,2H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.69(d,J=7.5Hz,0.5H),7.80(d,J=7.2Hz,0.5H),8.18(s,1H),13.58(s,1H)。^{13}C NMR(DMSO-d_6);δ151.5,146.6,145.6,144.2,133.3,132.9,124.0,119.9,118.8,114.3,111.6,110.1,109.6,109.3,104.2。ＥＩＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；376(M^+,100),319(5),246(10),218(10),188(15)。$C_{23}H_{12}N_4O_2$の高分解能ｍｓ計算値376.09603。実測値376.09468。元素分析：$C_{23}H_{12}N_4O_2$の計算値：Ｃ,73.39；Ｈ,3.21；Ｎ,14.88。実測値Ｃ,73.12；Ｈ,3.23；Ｎ,14.87。

【０２０４】

化合物３２。化合物６の調製と同様にして、化合物３１から開始した。収率は９３％で、融点は３００℃を上回っていた。^{1}H NMR(DMSO-d_6);δ5.86(s,2H),6.20(s,2H),7.02¯7.17(m,2H),7.19(d,J=3.6Hz,1H),7.37(d,J=3.6Hz,1H),7.58(s,2H),7.76¯7.97(m,5H),9.66(s,2H),13.00(br s,1H)。ＥＩＭＳ（ｍ／ｚ，相対強度）；443(M^++1,60),428(25),241(20),222(100)。

【０２０５】

化合物３３。化合物１４の調製と同様にして、化合物３２から開始した。収率は６７％で、融点は２４８から２５０℃であった。^{1}H NMR(D_2O/DMSO-d_6);δ1.87(s,3ラCH_3),7.15(s,2H),7.32¯7.46(m,2H),7.66¯7.79(m,2H),7.95¯8.24(m,5H)。MS(m/z,相対強度);410(M^+,10),392(100),365(90),350(80),336(5)。$C_{23}H_{18}N_6O_2$－３．０ＡｃＯＨ－０．３５H_2Oの計算値：Ｃ,58.35；Ｈ,5.14；Ｎ,14.09。実測値Ｃ,58.03；Ｈ,4.88；Ｎ,14.20。

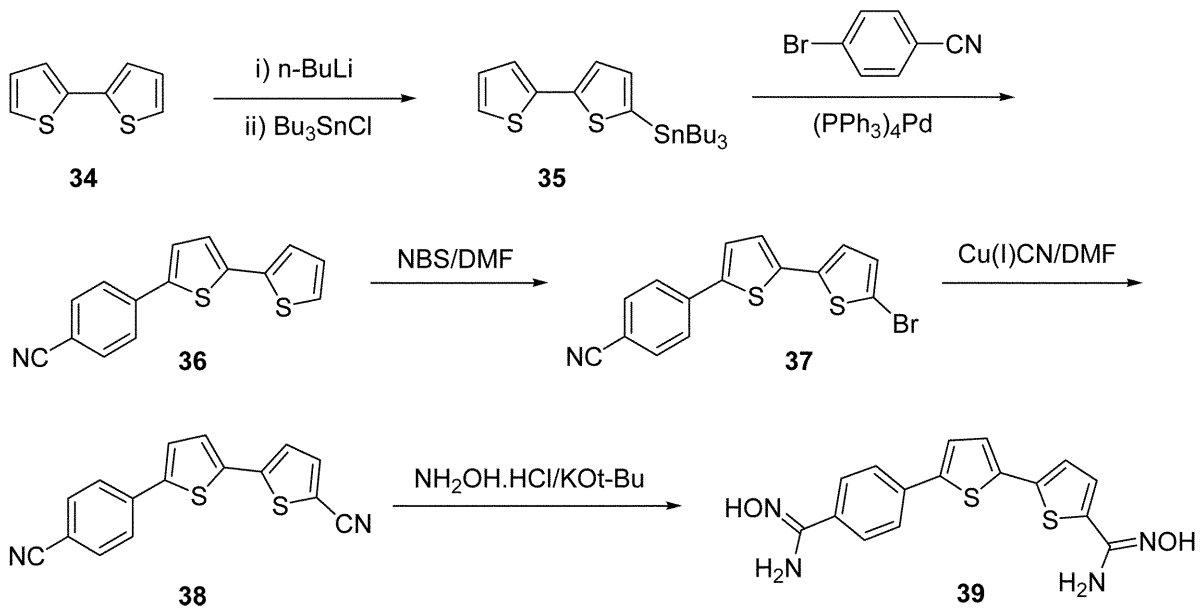
【０２０６】

（実施例９）

（化合物３９）

【０２０７】

【化４５】



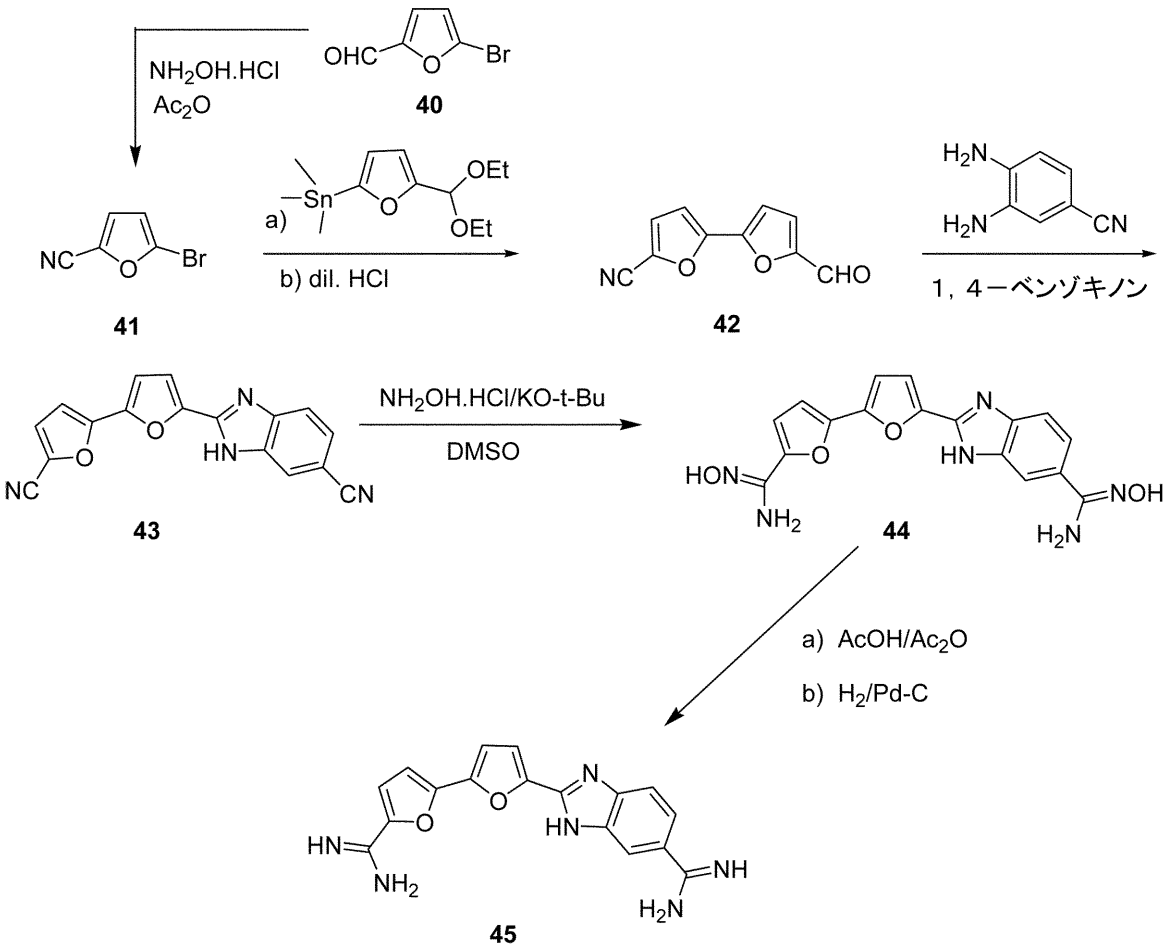
スキーム10 化合物39の合成

【０２０８】

（実施例１０）

（化合物４５）

【０２０９】
【化４６】



スキーム11　化合物45の合成

【０２１０】
（実施例１１）
（新規のビカルコフェンのΔＴｍの測定）
確立されたプロトコルを用いてポリＡ・ポリＴによるＤＮＡ結合調査を実施した（非特許文献２０参照）。化合物８、１４、１７、及び４５、並びにフラミジン、及びペンタミジンの存在下でのポリＡ・ポリＴの熱融解（ΔＴｍ）の増加を以下の表１に示す。
【０２１１】
（実施例１２）
（新規のビカルコフェンのインビトロ抗原虫活性）
確立されたプロトコルに従ってインビトロ抗原虫活性を測定した（非特許文献１７、及び非特許文献２１（レーシュマニアドノヴァニに対するインビトロ分析）参照）。（細胞毒性に対する分析としての）トリパノソーマブルーセイローデシエンス（Ｔ．ｂ．ｒ．）、プラスモジウムファルシパルム（Ｐ．ｆ．）、レーシュマニアドノヴァニ（Ｌ．ｄ．）、及びＬ－６ラット真菌芽細胞に対する化合物８、１４、１６、１７、１９、２２、２６ａ、２６ｂ、２９ａ、２９ｂ、及び３３、３９、及び４５の活性を表１に示す。これらの

値をペンタミジン、及びフラミジンの値と比較する。

【０２１２】

５つの化合物８、１４、２６ａ、２９ａ、及び３３は、Ｔ．ｂ．ｒに対するＩＣ$_{50}$値が２６ｎＭ以下であった。４つの化合物１４、１７、２６ａ、及び２９ａは、Ｐ．ｆ．に対するＩＣ$_{50}$値が２２ｎＭ以下であった。３つの化合物１７、２６ａ、及び２９ａは、Ｌ．ｄ．に対するＩＣ$_{50}$値が１μＭであり、ペンタミジン、及びフラミジンにより、それぞれ２．０μＭ、及び２．３μＭ未満のＩＣ$_{50}$値が示された。予想通り、プロドラッグ６、１６、及び１９は、活性ジアミジンへの生体変換に必要とされる酵素がないために、インビトロ活性が劣っていた。

【０２１３】

（実施例１３）

（新規のビカルコフェンのインビボ抗原虫活性）

マウスモデルにおけるトリパノソーマブルーセイローデシエンス（Ｔ．ｂ．ｒ．）のＳＴＩＢ９００株に対する化合物６、８、１４、１６、及び１７の活性を表２に示す。これらの値は、ペンタミジン、及びフラミジンの値と比較する。タンザニアの患者を起源とする２×１０^{5}の血流形態のＴ．ｂ．ｒ．ＳＴＩＢ９００を４匹のマウスのグループに腹腔内感染させた。感染後３、４、５、及び６日目に、腹腔内経路、又はプロドラッグについては経口経路によってそれらの実験グループを薬剤で処理した。通常は、前毒性学的実験で決定された最大許容投与量を用いた。マウスの寄生虫血を感染後１４日目まで毎日調べ、その後は６０日目まで１週間に２回ずつ調べた。１グループのマウスを処理せず、対照として利用した。再発性マウスについては、死亡日を記録し、生存期間を求めた。

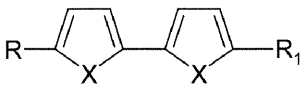
【０２１４】

化合物８、及び１４は、ネズミモデルにおけるＴ．ｂ．ｒ．に対する良好なインビボ活性を示す。両化合物は、ペンタミジン、及びフラミジンより良好な治癒率を示した。化合物１４については、フラミジン、及びペンタミジンの投与量の半分の投与量にもかかわらず、４匹のうち３匹のマウスで最も良好な治癒率が確認された。

【０２１５】

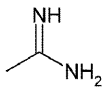
【表１】

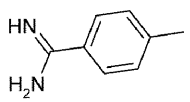
表１　抗原虫ジカチオンビカルコフェンのインビトロ活性

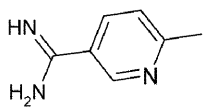


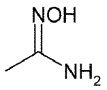
コード	X	R	R_1	Δ Tm	*T. b .r.* IC_{50} (nM)	*P. f.* IC_{50} (nM)	*L. d.* C_{50} (μM)	L6ラット真菌芽細胞 IC_{50} (μM)
ペンタミジン	NA	NA	NA	12.6	2.2	NT	2.0	11.4
フラミジン	NA			25	4.5	15.5	2.3	6.4
8	O	PhAm	Am	10.8	12	41.5	NT	37.8
39	S	PhAmOH	AmOH		45.5K	1.39K	NT	>203
14	O	PyAm	Am	7.1	9.7	6	NT	26.9
17	O	PhAm	PhAm	23.6	126	20	1.0	10.7
16	O	PhAmOH	PhAmOH		8.7K	2.96K	NT	>182
19	O	PhAmM	PhAmM		36K	>7.4K	NT	>133
22	O	PyAm	PyAm		70	29	>100	5.1
26a	S	PhAm	PhAm		15	22	0.289	89.4
26b	S	PyAm	PyAm		36	34	>50	>159
29a	Se	PhAm	PhAm		26	14	0.12	13.4
29b	Se	PyAm	PhAm		153	76	19.8	>144
45	O	ImAm	Am	23.2	102	92		41.8
33	O	ImAm	PhAm		15	37	>100	56.1

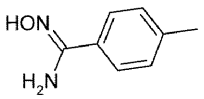
R、及び R_1:

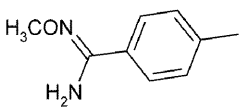

= Am

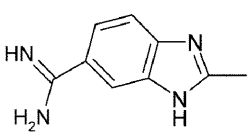

= PhAm


= PyAm


= AmOH


= PhAmOH

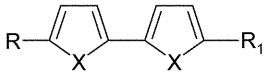

= PhAmM


= ImAm

【０２１６】

【表２】

表2　抗原虫ジカチオンビカルコフェンのインビボT. b. r. 活性



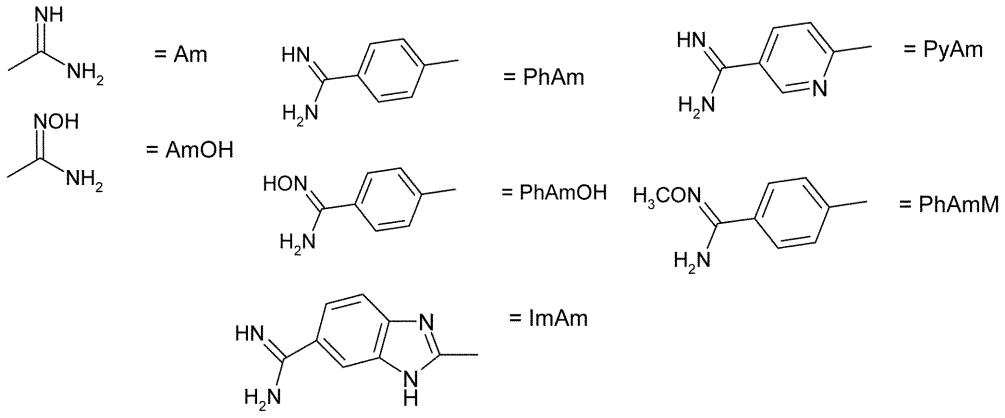
コード	X	R	R_1	投与経路[a]	投与量(mg／kg)	治癒率[b]	生存期間(日数)[c]
ペンタミジン	NA	NA	NA	*ip*	20	0/4	>42.75
フラミジン	NA	NA	NA	*ip*	20	0/4	>52.5
6	O	PhAmOH	AmOH	*po*	75	0/4	20
8	O	PhAm	Am	*ip*	20	2/4	>45.5
14	O	PyAm	Am	*ip*	10	3/4	>51.25
17	O	PhAm	PhAm	*ip*	10	0/4	24
16	O	PhAmOH	PhAmOH	*po*	100	0/4	5.5

[a] ip＝腹腔内；po＝経口

[b] 60日間にわたって生存し、原虫が存在しないマウスの数

[c] 平均生存日数；未処理対照動物は、感染後7日目と8日目の間に死滅

R、及び R_1:



【０２１７】

本明細書に開示される主題の範囲から逸脱することなく、本明細書に開示される主題の様々な詳細を変更できることが理解されるであろう。また、先述の説明は、例示のみを目的とし、限定することを目的とするものではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
C07D 333/18	***(2006.01)***	C07D 333/18	
A61K 31/381	***(2006.01)***	A61K 31/381	
C07D 409/14	***(2006.01)***	C07D 409/14	
A61K 31/4436	***(2006.01)***	A61K 31/4436	
C07D 345/00	***(2006.01)***	C07D 345/00	
A61K 31/33	***(2006.01)***	A61K 31/33	
C07D 421/14	***(2006.01)***	C07D 421/14	
A61K 31/4427	***(2006.01)***	A61K 31/4427	
A61K 31/4184	***(2006.01)***	A61K 31/4184	
C07D 333/38	***(2006.01)***	C07D 333/38	
A61P 31/00	***(2006.01)***	A61P 31/00	
A61P 33/02	***(2006.01)***	A61P 33/02	

(71)出願人 503164982
ジョージア・ステイト・ユニバーシティ・リサーチ・ファウンデーション・インコーポレイテッド
GEORGIA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.
アメリカ合衆国３０３０３ジョージア州アトランタ、ユニバーシティ・プラザ
(71)出願人 506170502
カルル ウエルボベトズ
Karl Werbovetz
アメリカ合衆国 ４３０８５－３６０４ オハイオ州 コルムブス フォステル アベニュー ５５５８
５５５８ Foster Ave., Columbus, Ohaio 43085－3604 United States of America
(71)出願人 506170904
レト ブルン
Reto Brun
スイス連邦 ４００２ シーエイチ－バセル スコインストラッセ ５７ スイス トロピカル インスチツテ
Swiss Tropical Institute, Scoinstrasse 57, CH－Basel, 4002 Switzerland
(74)代理人 100097456
弁理士 石川 徹
(72)発明者 カルレ ウエルボベトズ
アメリカ合衆国 ４３０８５－３６０４ オハイオ州 コルムブス フォステル アベニュー ５５５８
(72)発明者 レト ブルン
スイス連邦 バセル
(72)発明者 リチャルド アール. チドウェル
アメリカ合衆国 ２７３１２ ノースカロライナ州 ピッツボロ ダブリュー．アール. クラルク ロード ３９０
(72)発明者 ダビド ダブリュー. ボイキン
アメリカ合衆国 ３０３０６ ジョージア州 アトランタ スプリングダレ ロード エヌイー １３６９
(72)発明者 チャド イー. ステプヘンス
アメリカ合衆国 ３０１８０ ジョージア州 ビルラ リカ モンチセルロ ドライブ １２１７

(72)発明者　モハメド　エー.　イスマイル
アメリカ合衆国　３０３０３　ジョージア州　アトランタ　ユニバーシティ　プラザ
(72)発明者　ダビド　ダブリュー.　ウィルソン
アメリカ合衆国　３０３０７　ジョージア州　アトランタ　ダイソン　ドライブ　１６６９

Ｆターム(参考)　4C023 HA02
4C037 HA26 MA05
4C063 AA03 AA05 BB01 CC73 CC92 CC99 DD12 DD26 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 BB02 BC17 BC39 BC95 GA01
GA02 GA04 GA07 GA08 GA13 NA14 ZB32 ZB38

【外国語明細書】
2006328065000001.pdf