

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5285276号
(P5285276)

(45) 発行日 平成25年9月11日 (2013. 9. 11)

(24) 登録日 平成25年6月7日 (2013. 6. 7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/17 (2006. 01)**C 0 7 C 275/28 (2006. 01)****C 0 7 D 295/22 (2006. 01)****A 6 1 K 31/18 (2006. 01)****A 6 1 K 31/538 (2006. 01)**

A 6 1 K 31/17

C 0 7 C 275/28 C S P

C 0 7 D 295/22 Z

A 6 1 K 31/18 Z N A

A 6 1 K 31/538

請求項の数 34 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-544594 (P2007-544594)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月6日 (2005. 12. 6)
 (65) 公表番号 特表2008-524119 (P2008-524119A)
 (43) 公表日 平成20年7月10日 (2008. 7. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/043931
 (87) 国際公開番号 W02006/062898
 (87) 国際公開日 平成18年6月15日 (2006. 6. 15)
 審査請求日 平成20年12月5日 (2008. 12. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/632, 990
 (32) 優先日 平成16年12月6日 (2004. 12. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506388691
 シガ テクノロジーズ, インコーポレーテ
 ッド
 アメリカ合衆国 オレゴン州 9 7 3 3 3
 , コーバリス, スイート 2 3 0, エスタ
 ブリュ リサーチ ウェイ 4 5 7 5
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

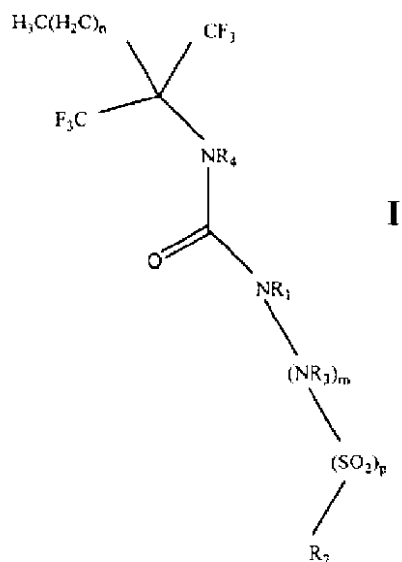
(54) 【発明の名称】 アレナウイルスに関連した感染をはじめとする出血熱ウイルスを処置するための、スルホニルセ
 ミカルバジド、セミカルバジドおよび尿素、その医薬組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトにおける新世界アレナウイルス感染またはそれに関連した疾病の処置または予防の
 ための治療薬であって、下記式 I :

【化 1】



10

20

(式中、

n は、0 ~ 6 の整数であり；

m は、0 ~ 1 の整数であり；

p は、0 ~ 1 の整数であり；

R₁ は、H およびアルキルから成る群より選択され；

R₂ は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択されるか；あるいは

R₁ および R₂ は、一緒に結合して、置換または非置換 C₄₋₁₀ 環状飽和ヘテロアルキルを形成し；

30

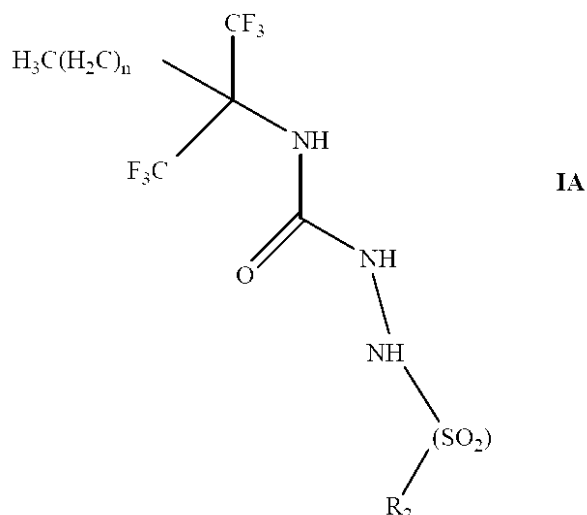
R₃ は、H およびアルキルから成る群より選択され；R₄ は、H およびアルキルから成る群より選択される)

の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、前記治療薬。

【請求項 2】

前記式 I の化合物が、

【化 2】



10

(式中、 R_2 は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択される)

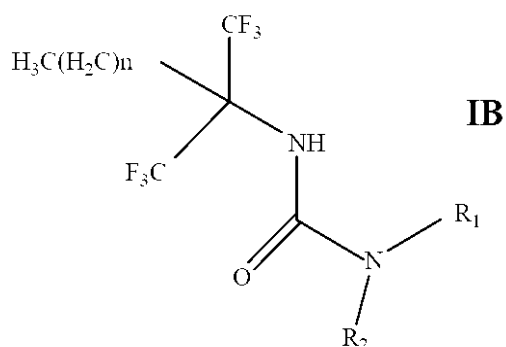
20

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 3】

前記式 I の化合物が、

【化 3】



30

(式中、

R_1 は、H およびアルキルから成る群より選択され；

40

R_2 は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択されるか；あるいは

R_1 および R_2 は、一緒に結合して、置換または非置換 C_{4-10} 環状飽和ヘテロアルキルを形成する)

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 4】

n が、0 または 1 である、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 5】

n が、0 である、請求項 1 に記載の治療薬。

50

【請求項 6】

m が、1 であり、p が、1 である、請求項 1 に記載の治療薬。

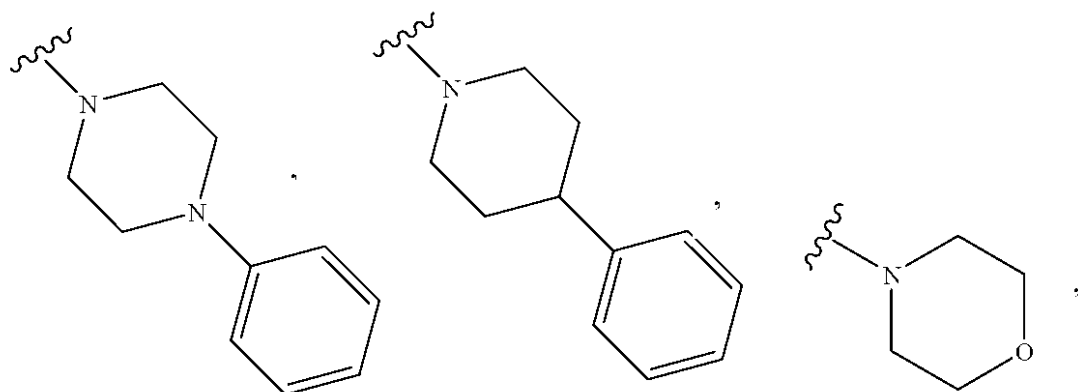
【請求項 7】

m が、0 であり、p が、0 である、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 8】

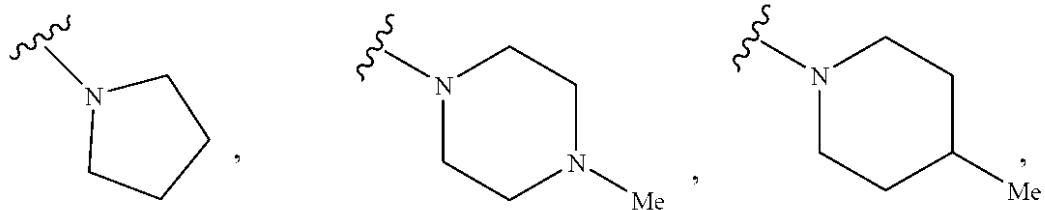
R₁ および R₂ が一緒に結合して、

【化 4】

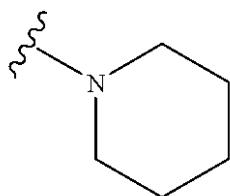


10

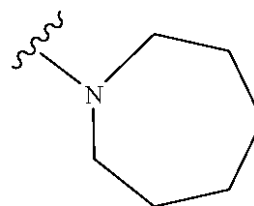
20



30



および



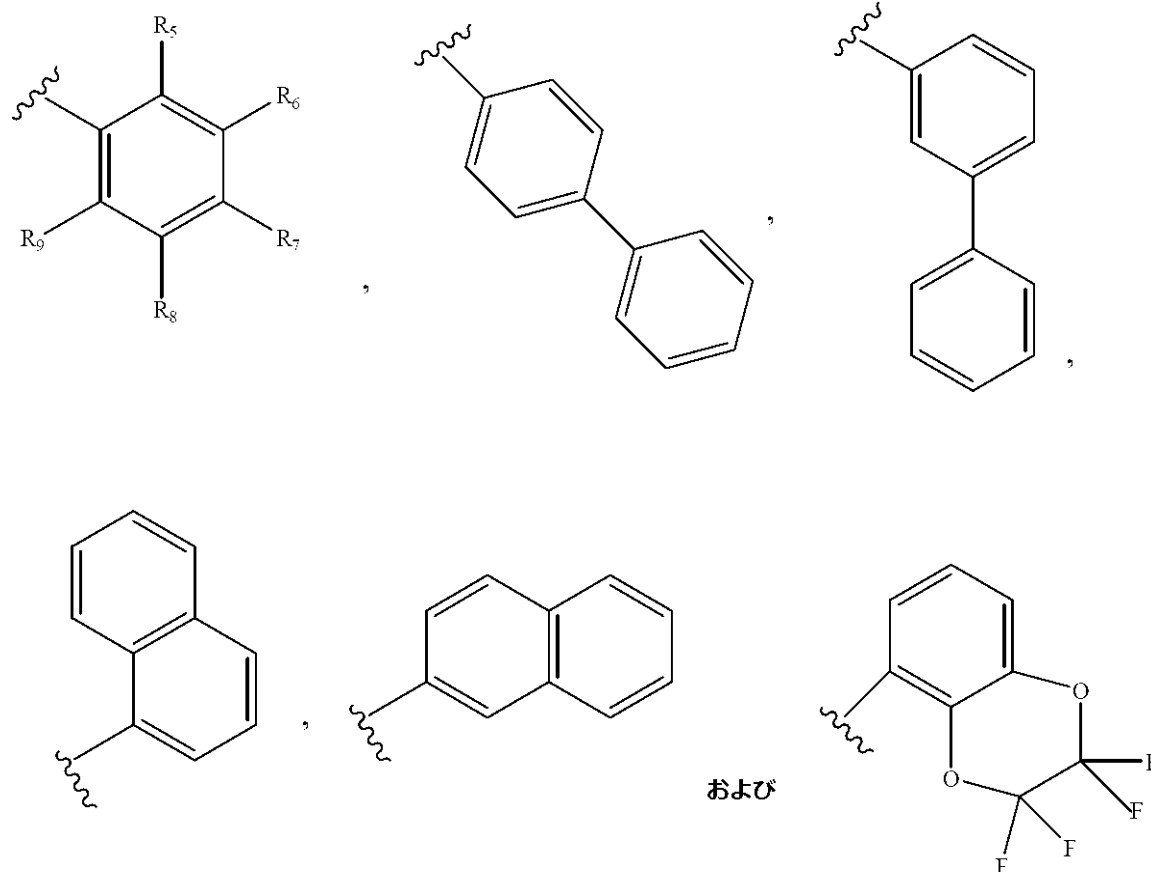
から成る群より選択される置換または非置換 C₄ - C₁₀ 環状飽和ヘテロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 9】

R₂ が、

40

【化 5】



10

20

(式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 の各々は、水素、アセチル、メトキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、アシルアミノ、メチル、スルホンアミド、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノおよび 1, 1, 2, 2 - テトラフル

30

から成る群より独立して選択される)

から成る群より選択される、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 10】

前記式 I の化合物が、

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [4 - (フェニル) - フェニルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [4 - (2 - メチル - 2 - プロピル) - フェニルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [7 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

40

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [5 - (1 - ジメチルアミノ - ナフチル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3, 6 - ジメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

50

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - 「

50

フェニルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - ジフルオロメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - シアノフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - シアノフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

10

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 1 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - アセチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

20

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 - フルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 2 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

30

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジトリフルオロメチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - メチルカルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 5 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - ニトロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

40

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [メチルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

4 - フェニルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

4 - モルホリノ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (2 - アセチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 -

50

トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - ピペリジノ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド;

1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 尿素;

1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

4 - メチルピペラジン - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド;

1 - ナフタレン - 1 - イル - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素; 10

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

4 - フェニルピペリジン - 1 - イル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド;

1 - (2 - フェニル(フェニル)) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

2 - [3 - (1, 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンズアミド; 20

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

2 - [3 - (1, 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド;

1 - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン - 5 - イル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素; 30

1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

4 - メチル - 1 - ピペリジン - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド;

1 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素; 40

3 - トリフルオロメトキシ - 4 - [3 - (1, 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] 安息香酸;

1 - フェニル - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素;

1 - (2 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ)フェニル) - 3 - (2, 2, 50

- 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 3 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;
- 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (2 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (3 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 4 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;
- 1 - (2 , 6 - ジブロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - ピロリジニル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (2 , 4 - ジブロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- アゼパン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - アミド ;
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;
- 1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ; および
- 1 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素

から成る群より選択される、請求項 1 に記載の治療薬。

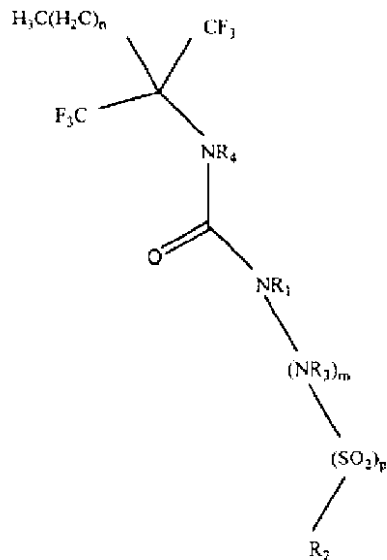
【請求項 1 1】

前記新世界アレナウイルスが、フニン、マチュポ、グアナリト、サビアおよび C a n d i d 1 から成る群より選択される、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 1 2】

医薬的に許容される担体および医薬的有效量の式 I :

【化 6】



10

20

(式中、

n は、0 ～ 6 の整数であり；

m は、0 ～ 1 の整数であり；

p は、0 ～ 1 の整数であり；

R₁ は、H およびアルキルから成る群より選択され；

R₂ は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択されるか；あるいは

R₁ および R₂ は、一緒に結合して、置換または非置換 C_{4 - 10} 環状飽和ヘテロアルキルを形成し；

30

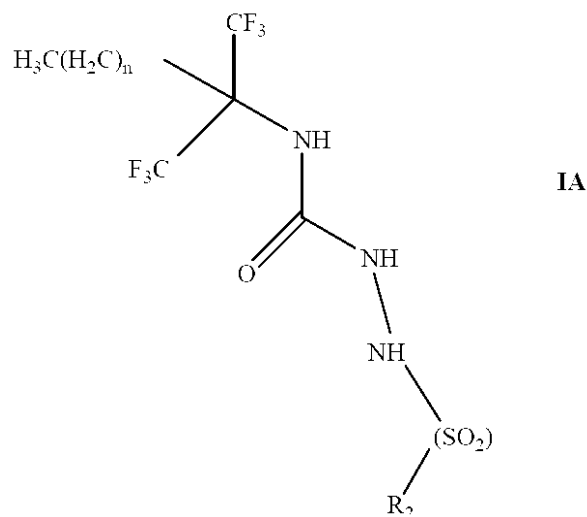
R₃ は、H およびアルキルから成る群より選択され；R₄ は、H およびアルキルから成る群より選択される)

の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 13】

前記式 I の化合物が、

【化 7】



10

(式中、 R_2 は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択される)

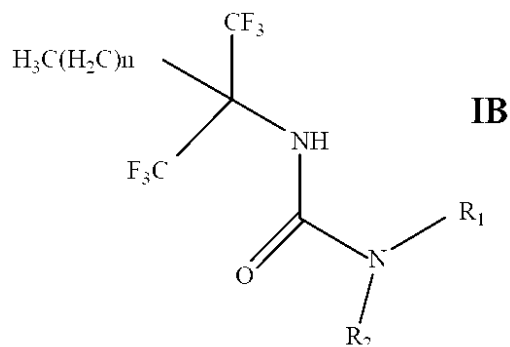
またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 4】

前記式 I の化合物が、

【化 8】



30

(式中、

40

R_1 は、H およびアルキルから成る群より選択され；

R_2 は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択されるか；あるいは

R_1 および R_2 は、一緒に結合して、置換または非置換 C_{4-10} 環状飽和ヘテロアルキルを形成する)

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

n が、0 または 1 である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

50

n が、0 である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

m が、1 であり、p が、1 である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

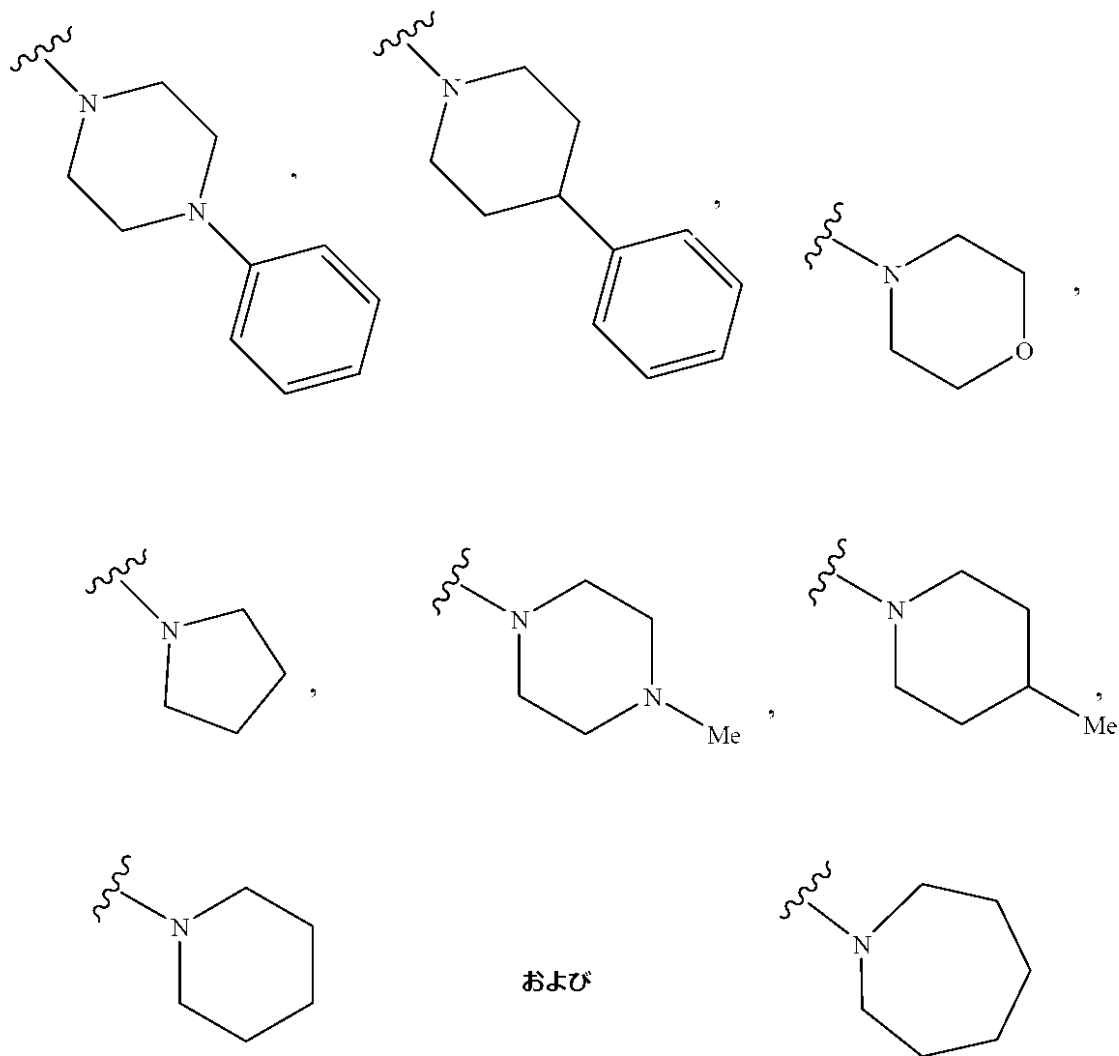
【請求項 18】

m が、0 であり、p が、0 である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

R₁ および R₂ が一緒に結合して、

【化 9】

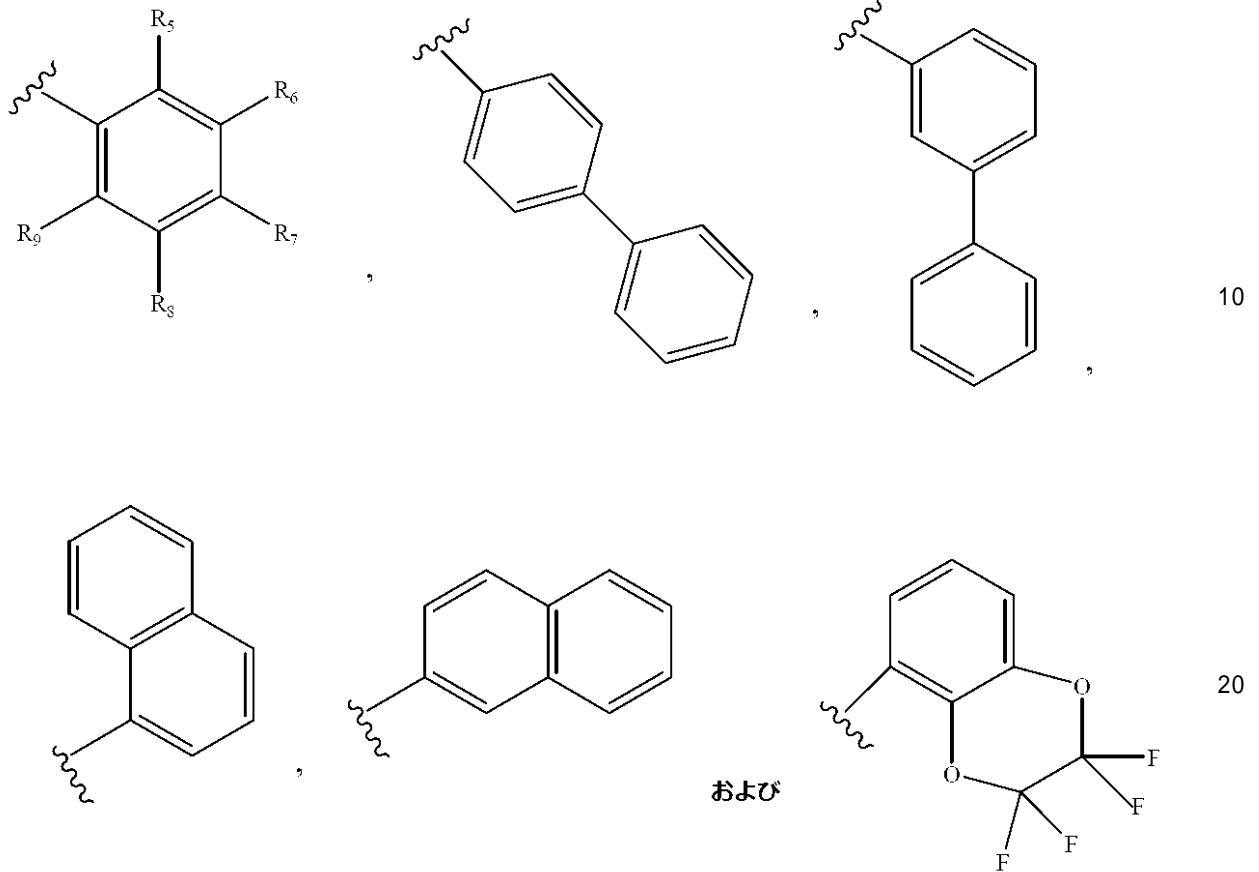


から成る群より選択される置換または非置換 C₄ - C₁₀ 環状飽和ヘテロアルキルを形成する、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

R₂ が、

【化 10】



(式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 の各々は、水素、アセチル、メトキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシルアミノ、メチル、スルホンアミド、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノおよび 1, 1, 2, 2 - テトラフル

から成る群より選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記式 I の化合物が、

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [4 - (フェニル) - フェニルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [4 - (2 - メチル - 2 - プロピル) - フェニルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [7 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [5 - (1 - ジメチルアミノ - ナフチル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3, 6 - ジメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [

30

40

50

「フェニルスルホニル」ヒドロキシ- γ -カルボキシミド,

- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - ジフルオロメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - シアノフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - シアノフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 1 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - アセチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 - フルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 2 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジトリフルオロメチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - メチルカルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 5 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - ニトロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [メチルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
- 4 - フェニルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;
- 4 - モルホリノ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;
- 1 - (2 - アセチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

10

20

30

40

50

1 - ピペリジノ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 尿素 ;

1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - メチルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - ナフタレン - 1 - イル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

10

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - フェニルピペリジン - 1 - イル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (2 - フェニル (フェニル)) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

2 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンズアミド ;

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

20

1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

2 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 5 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

30

1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - メチル - 1 - ピペリジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

40

3 - トリフルオロメトキシ - 4 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] 安息香酸 ;

1 - フェニル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

50

3 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (2 , 6 - ジブロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - ピロリジニル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 4 - ジブロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

アゼバン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - アミド ;

1 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ; および

1 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素

から成る群より選択される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

式 I :

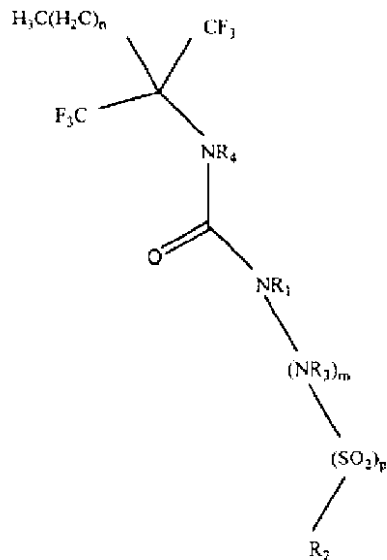
10

20

30

40

【化 1 1】



10

20

(式中、

n は、0 ～ 6 の整数であり；

m は、1 であり；

p は、0 ～ 1 の整数であり；

R₁ は、H およびアルキルから成る群より選択され；

R₂ は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択されるか；あるいは

R₁ および R₂ は、一緒に結合して、置換または非置換 C₄₋₁₀ 環状飽和ヘテロアルキルを形成し；

30

R₃ は、H およびアルキルから成る群より選択され；R₄ は、H およびアルキルから成る群より選択される)

の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、

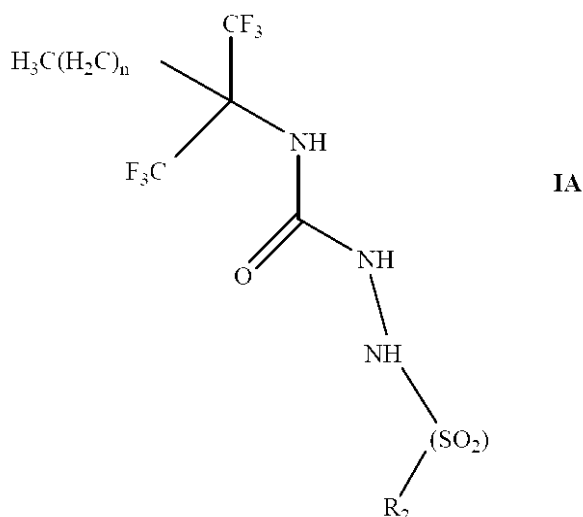
但し、該化合物は、N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミドまたは N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - エチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミドではない、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 3】

前記式 I の化合物が、

40

【化 1 2】



10

(式中、 R_2 は、置換または非置換フェニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択される) またはその医薬的に許容される塩である、請求項 2 2 に記載の化合物。

20

【請求項 2 4】

n が、0 または 1 である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

n が、0 である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

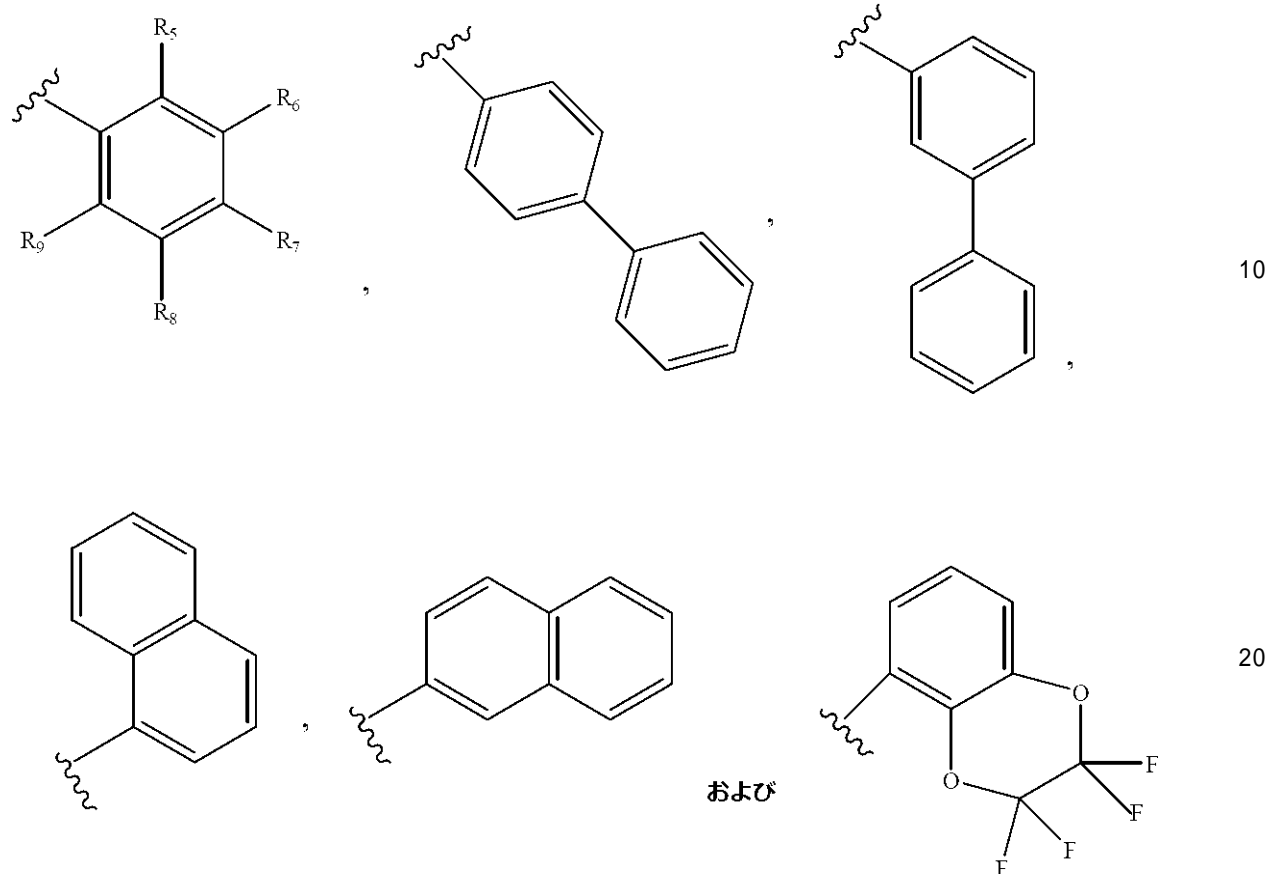
m が、1 であり、 p が、1 である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R_2 が、

30

【化 13】



(式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 の各々は、水素、アセチル、メトキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、アシルアミノ、メチル、スルホンアミド、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノおよび 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシから成る群より独立して選択される) から成る群より選択される、請求項 22 に記載の化合物。

30

【請求項 28】

前記式 I の化合物が、

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [4 - (フェニル) - フェニルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [4 - (2 - メチル - 2 - プロピル) - フェニルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [7 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

40

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [5 - (1 - ジメチルアミノ - ナフチル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3, 6 - ジメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド；

50

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [

50

(3 - ジフルオロメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - シアノフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - シアノフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 1 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - アセチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 - フルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 2 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(2 , 6 - ジトリフルオロメチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - メチルカルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 5 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - ニトロフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;
 および
 N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [メチルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド

から成る群より選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 29】

4 - フェニルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;
 1 - (2 - アセチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

10

20

30

40

50

1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - メチルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

4 - フェニルピペリジン - 1 - イル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

2 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンズアミド ;

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

2 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 5 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - メチル - 1 - ピペリジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

3 - トリフルオロメトキシ - 4 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] 安息香酸 ;

1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

3 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - ピロリジニル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

アゼパン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - アミド ;

1 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ; 及び

1 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素

からなる群より選択される化合物。

【請求項 30】

前記式 I の化合物が、N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - エチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミ

10

20

30

40

50

ドである、請求項 1 に記載の治療薬。

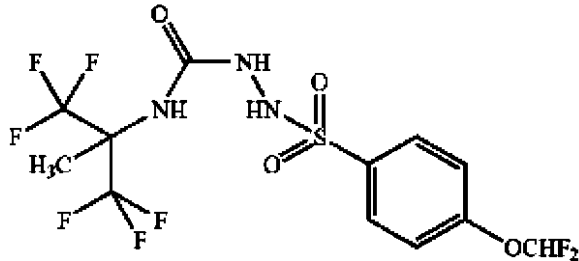
【請求項 3 1】

前記式 I の化合物が、N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - エチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミドである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記式 I の化合物が、

【化 1 4】



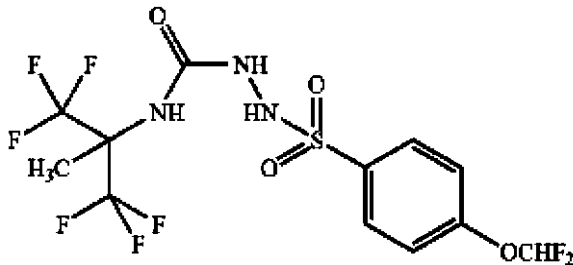
10

である、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 3 3】

前記式 I の化合物が、

【化 1 5】



20

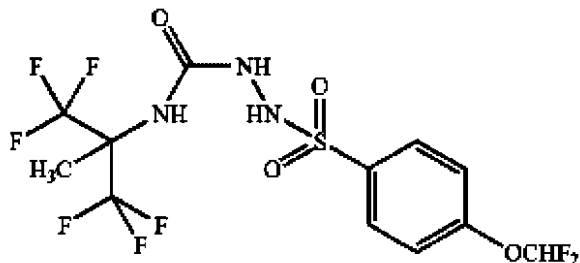
30

である、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記式 I の化合物が、

【化 1 6】



40

である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本出願は、P C T / U S 2 0 0 5 / 0 4 3 9 3 1 (2 0 0 5 年 1 2 月 6 日 出 願) の国内移行出願であり、2 0 0 4 年 1 2 月 6 日 出 願 の米国仮特許出願番号 6 0 / 6 3 2 , 9 9 0 の優先権を主張するものである。前記出願は、両方とも あらゆる目的で、本明細書に参考として組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

(連 邦 政 府 の 支 援 に よ る 研 究 ま た は 開 発 に 関 す る 記 載)

本発明は、一部、米国政府から資金の援助 (米国国立衛生研究所 (National Institute of Health) S B I R 助成金番号 1 R43 AI056525-01、R43 AI056525-02、および R44 AI056525-04) を受けており、従って、米国政府は、本出願に一定の権利を有し得る。

【 0 0 0 3 】

(発 明 の 分 野)

本発明は、ウイルス感染およびそれに関連した疾病を処置または予防するための、スルホニルセミカルバジド、セミカルバジドおよび尿素、ならびそれらの誘導体および類似体、ならびにそれらを含む医薬組成物の使用に関する。詳細には、出血熱ウイルス、例えばアレナウイルス (Arenaviruses) に起因するウイルス感染および関連疾患を処置することができる。

【 背 景 技 術 】

【 0 0 0 4 】

(発 明 の 背 景)

出血熱ウイルスは、科学文献において論じられている。以下の出版物、特許および特許出願を上付き数字として本出願に特記する：

- 1 . Charrel, R. N. and de Lamballerie X., ANTIVIRAL RESEARCH. 57:89-100 (2003).
- 2 . Peters C. J., "Arenavirus diseases," in Porterfield J., ed., EXOTIC VIRAL INFECTION, London: Chapman and Hall Medical, 227-246 (1995).
- 3 . Buchmeier, M.J., Clegg, J.C.S., Franze-Fernandez, M. T., Kolakofsky, D., Peters, C. J., and Southern, P. J., "Virus Taxonomy: Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, " Murphy, F. A., Fauquet, C. M. et al., Eds. Springer-Verlag, New York, 319-323 (1995).
- 4 . Clegg, J.C.S., Bowen, M.D., et al., " Arenaviridae" in Van Regenmortel, M. H. V., Fauquet, C. M., Bishop, D. H. L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Maniloff, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wickner, R. B. (Eds) Virus Taxonomy. Seven Report of the International Committee for the Taxonomy of Viruses, Academic Press, New York, pp 633-640 (2000).
- 5 . McCormick, J.B., Epidemiology and control of Lassa fever, CURR. TOP. MICROBIOL. IMMUNOL., 134: 69-78 (1987).
- 6 . Leifer, E., Gocke, D.J., et al., Report of a laboratory-acquired infection treated with plasma from a person recently recovered from the disease, AM. J. TROP. MED. HYG., 19:677-679 (1970).
- 7 . McCormick, J.B., King, I.J., Webb, P.A., et al., Lassa Fever: Effective therapy with Ribavirin, N. ENGL. J. MED., 314: 20-26 (1986).
- 8 . Kilgore, P. E., Ksiazek, T. G., Rollin, P. E., et al., Treatment of Bolivian Hemorrhagic Fever with intravenous ribavirin, CLIN. INFECT. DIS., 24: 718-722 (1997).
- 9 . Enria, D.A., and Maiztegui, J.I., Antiviral treatment of Argentine Hemorrhagic Fever, ANTIVIRAL RES., 23: 23-31 (1994).
- 10 . Huggins, J. W., Prospects For Treatment Of Viral Hemorrhagic Fevers With Ribavirin, A Broad-Spectrum Antiviral Drug, REV. INFECT. DIS., 11:Suppl.4:S750-S761 (1989).
- 11 . Candurra, N. A., Maskin, L., and Pamonte, E.B., Inhibition of arenavirus multiplication in vitro by phenothiazines, ANTIVIRAL RES., 31(3): 149-158 (1996).

10

20

30

40

50

1 2 . Glushakova, S. E., Lakuba, A. I., Vasiuchkov, A.P., Mar'iankova, R. F., Ku
kareko, T. M., Stel'makh, T.A., Kurash, T. P., and Lukashevich, I. S., Lysosomot
ropic agents inhibit the penetration of arenavirus into a culture of BHK-21 and v
ero cells, VOPROSY VIRUSOLOG II. 35(2): 146-150 (1990).

1 3 . Petkevich, A. S., Sabynin, V. M., Lemeshko, N. N., Lukashevich, I. S., and
Beloruss, N., Study of the effect of rimantadine on the reproduction of several
arenaviruses, EPIDEMIOL. MIKROBIOL., 138-143 (1982).

1 4 . Wachsmann, M. B., Lopez, E. M. F., Ramirez, J. A., Galagovsky, L. R., and C
oto, C. E., Antiviral effect of brassinosteroids against herpes virus and arenavi
rus, ANTIVIRAL. CHEM. CHEMOTHER., 11(1): 71-77 (2000).

1 5 . Rawls, W. E., Banerjee, S.N., McMillan, C. A., and Buchmeier, M. J., Inhib
ition of Pichinde virus replication by actinomycin D, J. GEN. VIROL., 33(3): 421
-434 (1976).

1 6 . Enria, D. A., Feuillade, M. R., Levis, S., Briggiler, A. M., Ambrosio, A.
M., Saavedra, M. C., Becker, J. L., Aviles, G., Garcia, J., Sabattini, M., "Impac
t of vaccination of a high-risk population for Argentine hemorrhagic fever with
a live-attenuated Junin virus vaccine " in Saluzzo, J. F., Dodet, B., (eds) FACT
ORS IN THE EMERGENCE AND CONTROL FOR RODENT-BORNE VIRAL DISEASES, Paris: Elsevie
r, 1999, pp. 273-279 (1999).

1 7 . Bagai, S. and Lamb, R. A., J. CELL BIOL., 135: 73-84 (1996).

1 8 . Beyer, W. R., et al., J. VIROL., 77: 2866-72 (2003).

1 9 . Bowen, M. D., et al., VIROLOGY, 219: 285-90 (1996).

2 0 . Castagna, A., et al., DRUGS, 65: 879-904 (2005).

2 1 . Childs, J. E., and Peters, C. J., "The Arenaviridae" Ed Salvato (ed.), Ple
num Press, New York, pp. 331-84 (1993).

2 2 . Cianci, C., et al., ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER, 48: 2448-54 (2004).

2 3 . Clegg, J. C., CURR TOP MICROBIOL IMMUNOL, 262: 1-24 (2002).

2 4 . Froeschke, M., et al., J. BIOL CHEM., 278: 41914-20 (2003).

2 5 . Garcia, C. C., et al., ANTIVIR CHEM CHEMOTHER, 11 : 231-7 (2000).

2 6 . Hall, W. C., et al., AM J TROP MED HYG, 55: 81-8 (1996).

2 7 . Harman, A., et al., J VIROL, 76: 10708-16 (2002).

2 8 . Jeetendra, E., et al., J VIROL, 77: 12807-18 (2003).

2 9 . Kinomoto, M., et al., J Virol, 79: 5996-6004 (2005).

3 0 . Kunz, S., et al., VIROLOGY, 314: 168-78 (2003).

3 1 . Lenz, O., et al., PROC NATL ACAD SCI USA, 98: 12701-5 (2001).

3 2 . Maron, M. D. and Ames, B. N., MUTAT RES, 113: 173-215 (1983).

3 3 . Oldfield, V., et al., DRUGS, 65: 1139-60 (2005).

3 4 . Peters, C. J., et al., CURR TOP MICROBIOL IMMUNOL, 134: 5-68 (1987).

3 5 . Petkevich, A. S., et al., VOPR VIRUSOL, 244-5 (1981).

3 6 . Southern, P. J., VIROLOGY, 2: 1505-51 (2001).

3 7 . Weissenbacher, M. C., et al., INFECT IMMUN, 35: 425-30 (1982).

3 8 . West, J. T., et al., J VIROL, 75: 9601-12 (2001).

3 9 . Yao, Q. and Compans, R. W., J VIROL, 69: 7045-53 (1995).

【 0 0 0 5 】

本出願に特記されているすべての出版物、特許および特許出願は、あたかも個々の出版
物、特許または特許出願各々が、具体的かつ個々に、その全体が参考として援用されるこ
とが示されるのと同じ程度まで、その全体が本明細書において参考として援用される。

【 0 0 0 6 】

米国国立アレルギー感染症研究所 (the National Institute of Allergy and Infectio
us Diseases) (NIAID) および米国疾病管理予防センター (the Centers for Disea

10

20

30

40

50

se Control and Prevention) (CDC) は、多数のウイルスを生物テロに使用される可能性のある物質として分類している (www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp)。最も脅威な物質、カテゴリー A 病原体は、悪意のある方法で使用された場合、公衆衛生に対して有害な影響および多数の死者を生じさせる可能性が最も高い。カテゴリー A 病原体の中に、高い致死率を有するウイルス性出血熱の原因となり得る多数のウイルスがある。カテゴリー A 出血熱ウイルスは、1) エーロゾルにより散布することができる; 2) 低用量 (1 ~ 10 プラーク形成単位 (pfu)) で疾病を引き起こすことができる; 3) 深刻な罹病率および死亡率 (15 ~ 30% の致死率) をもたらす; 4) 一般大衆に恐怖および恐慌をもたらすことができる; 5) 利用可能な、米国で認可されている有効なワクチンおよび特異的抗ウイルス薬がない; 6) これらの病原体は、容易に入手でき、容易に大量生産できる; ならびに 7) 様々な出血熱ウイルスの兵器としての使用に関する研究が行われているため、潜在的生物兵器として深刻な脅威の元となる。¹

【0007】

アレナウイルスは、スモール (S、3.5 Kb) およびラージ (L、7.5 Kb) と呼ばれる 2 つの 1 本鎖 RNA セグメント (両方ともアンピセンス・コーディング配列を有する) から成るゲノムを有する包膜ウイルスである。^{3 6} S RNA セグメントは、主構造タンパク質であるヌクレオカプシドタンパク質 (NP) と 2 つのエンベロープ糖タンパク質 (外部 GP1 および膜貫通型 GP2) をコードする前駆体エンベロープタンパク質 (GPC) とをコードし、^{1 8、2 4、3 0、3 1}、L RNA セグメントは、RNA ポリメラーゼタンパク質 L と、調節機能を有すると推定されている 11 KDa タンパク質の Z タンパク質とをコードする。^{1 9} 四量体表面糖タンパク質スパイクを形成する、GP1 および GP2 は、標的宿主細胞へのウイルス侵入の要因である。

【0008】

アレナウイルス科 (Arenaviridae) は、ヒトにおいて重篤な出血性熱病を引き起こす幾つかのウイルス (現在、23 のウイルスが認知されている¹) を含む単一の属 (アレナウイルス属) から成る。アレナウイルス科は、配列に基づく系統発生論に従って 2 つの群に分けられている。アフリカ起源の「旧世界」群は、ヒト病原体であるリンパ球脈絡髄膜炎 (LCM) ウイルスおよびラッサ (Lassa) ウイルスを含む。ラテンアメリカ起源の「新世界」群は、3 つのクレードに分けられる。クレード B は、タカリベ (Tacaribe) ウイルスおよびアマパリ (Amapari) ウイルスに加えて、カテゴリー A のヒト病原性ウイルスであるフニン (Funin) (アルゼンチン出血熱) ウイルス、マチュポ (Machupo) (ボリビア出血熱) ウイルス、グアナリト (Guanarito) (ベネズエラ出血熱) ウイルスおよびサビア (Sabia) (ブラジル出血熱) ウイルスを含む。これらのカテゴリー A ウイルスは、ヒトにおいて重篤で、多くの場合致命的な出血性熱病を引き起こす能力がある。

【0009】

齧歯動物は、アレナウイルスの天然宿主であるが、タカリベウイルスは、コウモリにおいて見出される。アレナウイルスは、特徴として、それらの天然宿主に慢性ウイルス血症感染を生じさせ^{1 5}、そして次にその宿主が尿および糞便中にウイルスを放出し、最終的には、これらの感染物質に近接したヒトを、エーロゾルにより、または皮膚のすり傷もしくは切り傷との直接接触により感染させる。このヒト疾患の自然な成り行きは、ウイルスの病原性、その地理的分布、保有齧歯動物宿主の生息場所および習性、ならびにヒトと齧歯動物の相互作用の性質によって決まる。^{2 1}

【0010】

幾つかのアレナウイルスが、ヒトにおける重症出血性疾患に関係している。ラッサウイルス (旧世界群からのもの) は、ラッサ出血熱の原因であり、一方、新世界群からの 4 つのウイルス (すべて、クレード B からのもの) は、ヒトにおける重症出血熱の原因となる。これらのウイルスは、アルゼンチン出血熱の原因であるフニンウイルス、ボリビア出血熱の原因であるマチュポウイルスおよびベネズエラ出血熱の原因であるグアナリトウイルスである。サビアウイルスは、ブラジルにおける出血熱の致命的症例から単離された。ラッサウイルスは、年間 100,000 ~ 300,000 件の感染および約 5,000 件の

死をもたらすと推定される。⁵ これまでに、推定30,000件のフニン感染の確認症例が文献に記載されているが、マチュポは約2,000件、グアナリトは200件およびサビアはたった2件である。¹

【0011】

生物兵器としてのアレナウイルスの使用に対する最近の懸念により、これらのウイルスを標的にする小分子治療薬の開発の必要性が強調されている。¹ これらのウイルスに向けた抗ウイルス薬を利用できることは、生物戦争物質としてのそれらの使用に対する処置および強力な抑止となるだろう。抗ウイルス薬は、容易に投与することができ（経口ビルまたは液体）、投与後数時間以内に抗ウイルス効果を発揮できるので、罹病した患者の有効な処置、病原体に暴露された疑いのある患者の保護（暴露後予防）、および大発生の時宜を得た抑制の支援に役立つであろう。

10

【0012】

現在、アレナウイルス性出血熱に対して使用を認可されたウイルス特異的治療法はない。現行の疾病管理は、一般的な支援医療：体液、電解質および浸透圧不均衡のモニターおよび修正と、凝固因子または血小板置換での出血の処置とから成る。回復期免疫血清療法は、フニンウイルスおよびマチュポウイルス疾患の症例の処置には有効であり得るが、こうした血清を入手する可能性は、極めて限られている。

【0013】

リバビリン（ヌクレオシド類似体）をラッサ熱患者において使用し、多少の成功を収めている。小規模試験において、発熱後、最初の6日以内に患者に投与された静脈内リバビリンは、死亡率を76%から9%に低下させた。⁷⁻⁹ アルゼンチン出血熱に罹患している18人の患者の対照試験により、未処置患者での40%と比較して処置患者では13%の死亡率という結果が得られた。¹⁰ リバビリン療法は、用量に関連した可逆性の溶血性貧血をはじめとする副作用を随伴し、幾つかの動物種では、奇形遺伝性および胎児致死性も示す。従って、これは、妊娠中には忌避である、妊娠カテゴリーXの薬物として分類されている。静脈内リバビリンは、米国では限定供給業者において、FND適用下での特別用途のために入手することができる。ラッサ熱の場合に用いられているリバビリン療法についての投薬レジメンは、最初の30mg/kg 静脈内（IV）負荷用量、続いて、4日間、6時間ごとに16mg/kgのIV、その後、6日間、8時間ごとの8mg/kgのIV（全処置時間10日）から成る。成人男性についての処置コストは、約\$800である。リバビリンのこれらの特性から、これがアレナウイルス性出血熱の処置に理想的とは言えない。

20

30

【0014】

フェノチアジン、トリフルオロペラジン（trifluoroperazine）およびクロロプロマジン（chlorpromazine）¹、アマンタジン¹²、¹³、ブラシノステロイド¹⁴ならびにアクチノマイシンD¹⁵をはじめとする、多数のアレナウイルス複製のインビトロ阻害剤が、文献において報告されている。一般に、これらの化合物の抗アレナウイルス活性は、弱く、非特異的である。

【0015】

ワクチンの開発に向けての研究が着手された唯一のアレナウイルス性出血熱は、フニンウイルスによって引き起こされるアルゼンチン出血熱（AHF）であった。Candid 1と呼ばれる弱毒生ワクチンが、AHF風土病地域における農業労働者の中での対照試験において評価され、この場合、深刻な副作用を伴うことなく、報告されるAHF件数は減少したようであった。¹⁶ Candid 1ワクチンが、他のアレナウイルス性出血熱に対して有用あるかどうかは不明であり、このワクチンは、米国では利用できない。

40

【0016】

タカリベウイルスは、クレードBにおいて見出され、系統発生学論的にはカテゴリーAのNWA（フニン、マチュポ、グアナリトおよびサビア）と類縁である、バイオセーフティーレベル2（BSL-2）の新世界アレナウイルス（NWA）である。タカリベウイルスは、4つのウイルスタンパク質すべてについて、アミノ酸レベルでフニンウイルスと6

50

7 % から 7 8 % 同一である。N W A の阻害剤をスクリーニングするために、カテゴリー A の N W A の代用物としてタカリベウイルスを使用する、ウイルス複製についての大量処理スクリーニング (H T S) アッセイが開発された。この H T S アッセイを用いて、4 0 0 , 0 0 0 の小分子のライブラリがスクリーニングされた。薬物特性を基にリード系列を選択し、この系列を反復化学作用により最適化して、ヒト病原性 N W A (フニン、マチュボ、グアナリトおよびサビア) に対して選択的活性を有する、タカリベウイルスの高活性かつ特異的な小分子阻害剤を特定した。この分子は、新生仔マウスモデルにおいてインビボ抗アレナウイルス活性を示すことができる、好適な薬力学特性を示す。

【 0 0 1 7 】

出血熱を生じさせる新世界群からのヒト病原体アレナウイルスは、すべて、クレード B からのものである。これらのヒト病原体ウイルスは、高い封じ込めレベル (B S L - 4) のもとで操作する必要がある。しかし、同じくクレード B からのアマパリウイルスおよびタカリベウイルスは、B S L - 2 (低レベル) 封じ込めのもとで、組織培養物で成長させることができる。低い封じ込めレベルのもとでの研究により、これらのウイルスでの実験が、より容易になり、より安全になる。アマパリウイルスが生じる細胞変性効果は低く、一方、タカリベウイルスは、細胞培養物で容易に成長させることができ、4 日から 6 日で強い C P E を生じさせる。この C P E は、ウイルス複製に直接関係しているため、細胞培養物においてウイルス複製を阻害する化合物は、(理論的には、ウイルス複製を阻害せずに C P E を阻害することが可能であるが) ウイルス誘導 C P E に対する保護をもたらすので、容易に特定することができる。さらに、タカリベウイルスに対して特定された活性を有する化合物は、出血熱を引き起こすアレナウイルスヒト病原体 (フニン、マチュボ、グアナリトおよびサビア) 対しても、これらのウイルス間の高い相同性の程度 (フニンウイルスと比較して、タカリベウイルスの 4 つのタンパク質すべてについて約 7 0 % 同一、タンパク質の長伸張 (long stretch) は完全に同一) を考慮すると、活性である可能性が高い。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 8 】

当分野において必要とされているのは、例えば、アレナウイルスなどの出血熱ウイルスによって引き起こされるウイルス感染および関連疾患を処置するための新規の治療および予防である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 9 】

(発明の要旨)

本発明は、ウイルス感染ならびに生きている宿主においてウイルス感染に関連した疾病を処置および予防するための、化合物および組成物および / または方法を提供する。詳細には、本発明は、出血熱ウイルス (例えばアレナウイルス) の処置および予防のための、化合物および組成物および / または方法を提供する。

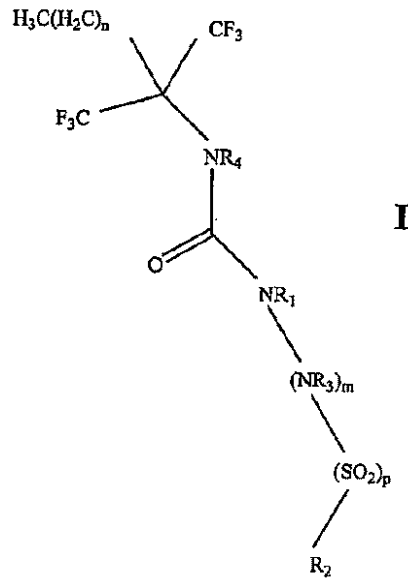
【 0 0 2 0 】

1 つの実施形態において、本発明は、ウイルス感染またはそれに関連した疾病を処置または予防するための方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩をその必要がある哺乳動物に投与することを含む。もう 1 つの実施形態において、本発明は、医薬的有效量の化合物またはその医薬的に許容される塩と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。加えて、本発明は、式 I の化合物ならびにその医薬的に許容される塩にも関する。

【 0 0 2 1 】

式 I の好ましい化合物としては、

【化 16】



10

(式中、

20

n は、0 ~ 6 の整数であり；

m は、0 ~ 1 の整数であり；

p は、0 ~ 1 の整数であり；

R₁ は、H およびアルキルから成る群より選択され；

R₂ は、置換または非置換フェニル、置換および非置換アリール、置換および非置換テロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択されるか；あるいは

R₁ および R₂ は、一緒に結合して、置換または非置換 C₄₋₁₀ 環状飽和ヘテロアルキルを形成し；

R₃ は、H およびアルキルから成る群より選択され；

30

R₄ は、H およびアルキルから成る群より選択される)

またはその医薬的に許容される塩であって、

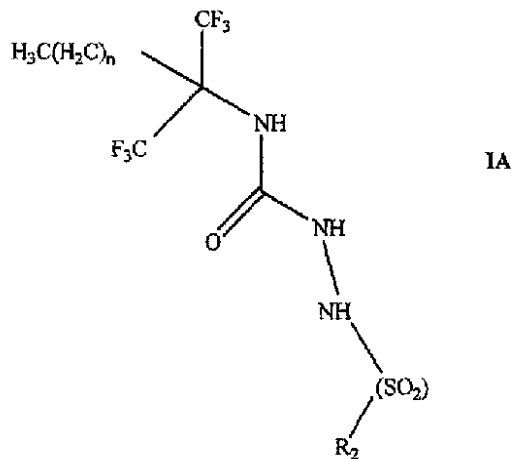
但し、該式は、N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - エチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド、N - [1 , 1 - ビス (トリフルオロメチル) プロピル] - 2 - (4 - フルオロベンゾイル) ヒドラジンカルボキサミドおよび N - [1 , 1 - ビス (トリフルオロメチル) プロピル] - 2 - (3 , 4 - ジメトキシベンゾイル) ヒドラジンカルボキサミドからなる群より選択される化合物を含まない、前記化合物またはその医薬的に許容される塩が挙げられる。

40

【0022】

式 I の他の化合物としては、

【化 1 7】



10

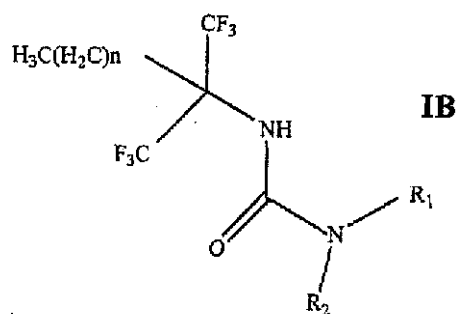
(式中、 R_2 は、置換または非置換フェニル、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択される)
またはその医薬的に許容される塩が挙げられる。

【0023】

式 I のさらなる化合物としては、

20

【化 1 8】



30

(式中、

R_1 は、H およびアルキルから成る群より選択され；

R_2 は、置換または非置換フェニル、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換分枝状アルキル、ならびに置換または非置換不飽和シクロヘテロアルキルから成る群より選択されるか；あるいは

R_1 および R_2 は、一緒に結合して、置換または非置換 C_{4-10} 環状飽和ヘテロアルキルを形成する)

またはその医薬的に許容される塩が挙げられる。

【0024】

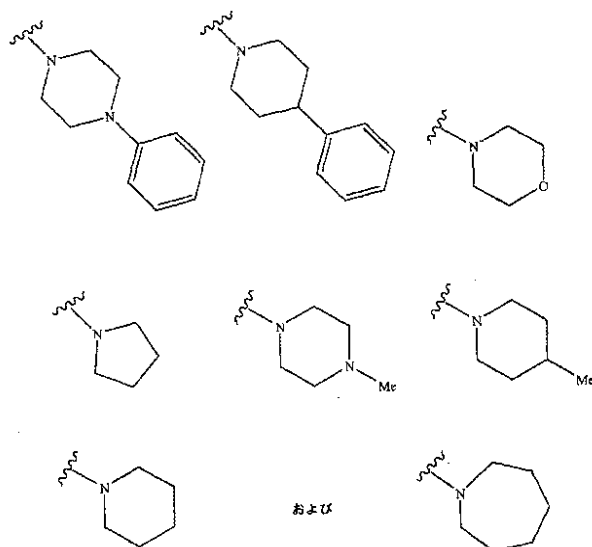
他の実施形態において、上記式 I の化合物において、 n は、0 または 1 である。また、他の実施形態において、上記式 I の化合物において、 m は、1 であり、 p は 1 であるか、あるいは、 m は、0 であり、 p は、0 である。

40

【0025】

さらなる実施形態において、式 I 中の R_1 および R_2 は、一緒に結合して、

【化 19】



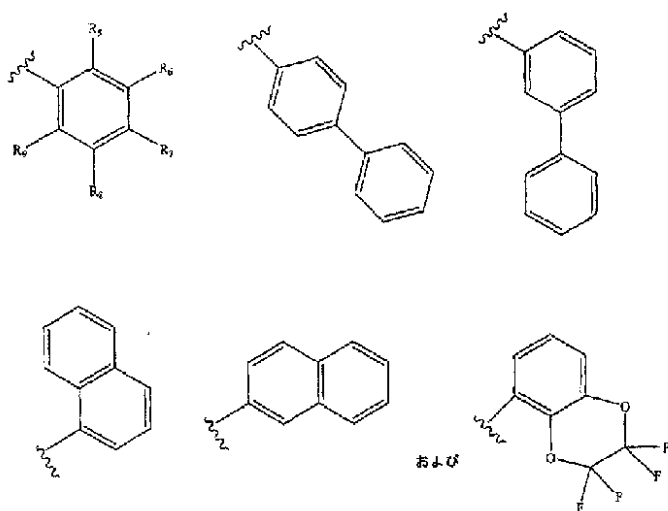
10

から成る群より選択される置換または非置換 C_{4-10} 環状飽和ヘテロアルキルを形成する。

なお、さらなる実施形態において、式 I 中の R_2 は、

【化 20】

20



30

(式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 の各々は、水素、アセチル、メトキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、アシルアミノ、メチル、スルホンアミド、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノおよび 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシから成る群より独立して選択される)

から成る群より選択される。

【0026】

40

特には、ある実施形態は、

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - (フェニル) - フェニルスルホニル) ヒドラジン - 1 - カルボキサミド];

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - (2 - メチル - 2 - プロピル) - フェニルスルホニル) ヒドラジン - 1 - カルボキサミド];

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [7 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド;

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [

50

50

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

50

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [メチルスルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド ;

4 - フェニルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

4 - モルホリノ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (2 - アセチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - ピペリジノ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 尿素 ;

1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - メチルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - ナフタレン - 1 - イル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - フェニルピペリジン - 1 - イル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (2 - フェニル (フェニル)) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

2 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンズアミド ;

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

2 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 5 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - メチル - 1 - ピペリジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

3 - トリフルオロメトキシ - 4 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

1 - フェニル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

3 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (3 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

4 - [3 - (1 , 1 - ビス - トリフルオロメチルエチル) - ウレイド] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (2 , 6 - ジプロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - ピロリジニル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 , 4 - ジプロモフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

アゼパン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - アミド ;

1 - (4 - プロモ - 2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ;

1 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - 尿素 ; および

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 1 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - ジフルオロメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

から成る群より選択される式 I の化合物に関する。

【 0 0 2 7 】

1 つの実施形態において、処置される哺乳動物は、ヒトである。特定の実施形態において、処置されるウイルス感染は、出血熱ウイルス、例えばアレナウイルス感染である。前記アレナウイルスは、フニン、マチュポ、グアナリト、サビアおよびラッサから成る群より選択することができる。

【 0 0 2 8 】

本発明のこれらおよび他の目的、利点および特徴は、下でさらに十分に説明する方法および製剤の詳細を読むことにより当業者には明らかとなるう。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【 0 0 2 9 】

(発明の詳細な説明)

上述のとおり、本発明は、ウイルス感染を処置および予防ならびに生きている宿主のウイルス感染に関連した疾病を処置および予防するために有用である化合物に関する。特に、本発明は、出血熱ウイルス（例えばアレナウイルス）の処置および予防のための化合物および組成物および / または方法を提供する。しかし、本発明をさらに詳細に説明する前に、先ず、以下の用語を定義する。

【 0 0 3 0 】

(定義)

この詳細な説明に従って、以下の略語および定義が適用される。本明細書で用いられる場合、単数形「 a 」、 「 a n 」および「 t h e 」は、その文脈が別様に指示していない限り、複数形の指示対象を包含することが留意されなければならない。

20

【 0 0 3 1 】

本明細書において論じる出版物は、単にそれらの開示について提供するものである。本発明には先行発明によるそうした出版物に先行する権利がないことの是認とみなされるものは、本明細書中にはない。さらに、出版物の日付は、実際の出版日とは異なる場合があり、自主的に確認する必要がある場合もある。

【 0 0 3 2 】

値の範囲が与えられている場合、間にある各々の値は、本発明の範囲内に包含されると理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、その指定範囲における任意の特別に排除される限度を前提として、そのより小さい範囲に独立して包含され得る。その指定範囲が、それらの限度の一方または両方を包含する場合、包含される限度のいずれか / 両方を排除する範囲も、本発明に包含される。また、特記されている範囲内に入るあらゆる値が考慮される。

30

【 0 0 3 3 】

別様に定義されていない限り、本明細書で用いられるすべての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が一般に理解しているのと同じ意味を有する。本明細書に記載するものと同様または等価のあらゆる方法および材料も、本発明の実施または試験の際に用いることができるが、今は好ましい方法および材料を説明する。本明細書において言及するすべての出版物は、それらの出版物が引用されるものに関連して本方法および / または材料を開示および説明するために、参考として本明細書に組み込まれる。

40

【 0 0 3 4 】

「患者」または「被験体」によって、任意の哺乳動物を包含することが意味される。処置のための「哺乳動物」は、ヒト、家畜および農場動物 (farm animal) 、ならびに動物園、競技またはペットの動物、例えばイヌ、ウマ、ネコ、ウシなどをはじめとする（しかし、これらに限定されない）、哺乳動物として分類される任意の動物を指す。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトである。

【 0 0 3 5 】

用語「効能」は、長期投薬レジメンに関連して本明細書で用いられる場合、特定の処置レジメンの有効度を指す。効能は、本発明の薬剤に応じたの疾病の経過の変化に基づき測

50

定することができる。

【0036】

用語「成功」は、長期処置レジメンに関連して本明細書で用いられる場合、特定の処置レジメンの有効度を指す。これは、効能、毒性（例えば、製剤または投薬単位の副作用および患者許容度）および患者のコンプライアンスなどのバランスを含む。「成功した」とみなされる長期投与レジメンについては、患者の最も好適な結果を生じさせるために、患者ケアおよび効能の種々の態様を比較評価しなければならない。

【0037】

用語「処置すること (treating)」、「処置」などは、所望の薬理学的効果および生理学的効果を得ることを指すために本明細書では用いられる。この効果は、疾病、その症状もしくは状態を予防もしくは一部予防する点から見て予防的であってもよいし、および/または疾病、状態、症状もしくはその疾病に起因する有害作用の部分的もしくは完全な治癒の点から見て治療的であってもよい。用語「処置」は、本明細書で用いられる場合、哺乳動物、特にヒトの疾病のあらゆる処置を含み、ならびに (a) その疾病の素因を有するかもしれないが、それに罹患しているとはまだ診断されていない被験体においてその疾病が発生するのを予防すること、すなわち、その疾病の素因を有するかもしれないが、その疾病の症状をまだ経験もしくは提示していない被験体においてその疾病の臨床症状を発現させないこと； (b) その疾病を抑制すること、すなわち、その疾病もしくはその臨床症状の発現を阻止もしくは低減すること；または (c) その疾病を軽減すること、すなわち、その疾病および/またはその症状もしくは状態の退行を生じさせることを含む。本発明は、病的炎症に関連した疾病に罹患している患者の処置に関する。本発明は、長期間にわたる病的炎症に起因する有害作用および/または長期間にわたって生体系に存在する不適切な炎症に対する生理応答によって引き起こされるような有害作用の予防、抑制もしくは軽減に係る。

【0038】

本明細書で用いられる場合、「アシル」は、基 $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ 、シクロアルキル- $C(O)-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、置換アリール- $C(O)-$ 、ヘテロアリール- $C(O)-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)-$ 、複素環- $C(O)-$ 、および置換複素環- $C(O)-$ を指し、この場合のアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書において定義するとおりである。

【0039】

「アシルアミノ」は、基 $-C(O)NRR$ (式中、各 R は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環から成る群より独立して選択され、ならびに各 R は連結して、窒素原子とともに複素環または置換複素環を形成する) を指し、この場合のアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書において定義するとおりである。

【0040】

「アルケニル」は、好ましくは2個から10個の炭素原子、さらに好ましくは2個から6個の炭素原子と、少なくとも1個、好ましくは1~2個のアルケニル不飽和部位とを有するアルケニル基を指す。

【0041】

「低級アルケニル」は、好ましくは2個から6個の炭素原子および少なくとも1部位、好ましくは1部位だけのアルケニル不飽和部位 (すなわち $C=C$) を有するアルケニル

ル基を指す。この用語は、アリル、エテニル、プロペニル、ブテニルなどの基により例示される。

【 0 0 4 2 】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル - 置換アルキル、カルボキシル - シクロアルキル、カルボキシル - 置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル - 置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル - 置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル - 置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、 $-OS(O)_2$ - アルキル、 $-OS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-OS(O)_2$ - アリール、 $-OS(O)_2$ - 置換アリール、 $-OS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 複素環、 $-OS(O)_2$ - 置換複素環、 $-OSO_2$ - NRR (この場合、 R は、水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - アリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - 置換複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換複素環 (この場合、 R は、水素またはアルキルである)、モノ - アルキルアミノおよびジ - アルキルアミノ、モノ - (置換アルキル) アミノおよびジ - (置換アルキル) アミノ、モノ - アリールアミノおよびジ - アリールアミノ、モノ - 置換アリールアミノおよびジ - 置換アリールアミノ、モノ - ヘテロアリールアミノおよびジ - ヘテロアリールアミノ、モノ - 置換ヘテロアリールアミノおよびジ - 置換ヘテロアリールアミノ、モノ - 複素環アミノおよびジ - 複素環アミノ、モノ - 置換複素環アミノおよびジ - 置換複素環アミノ、(アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環から成る群より独立して選択される異なる置換基を有する) 非対称二置換アミン、から成る群より独立して選択される 1 個から 5 個の置換基を有するアルケニル基；ならびに (従来どおりのブロック基、例えば Boc 、 Cbz 、ホルミルなどによってブロックされたアミノ基を有する) 置換アルケニル基、または $[-SO_2$ - アルキル、 $-SO_2$ - 置換アルキル、 $-SO_2$ - アルケニル、 $-SO_2$ - 置換アルケニル、 $-SO_2$ - シクロアルキル、 $-SO_2$ - 置換シクロアルキル、 $-SO_2$ - アリール、 $-SO_2$ - 置換アリール、 $-SO_2$ - ヘテロアリール、 $-SO_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ - 複素環、 $-SO_2$ - 置換複素環および $-SO_2NRR$ (この場合、 R は、水素またはアルキルである) で置換されている] アルケニル / 置換アルケニル基を指す。

【 0 0 4 3 】

好ましくは、前記置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボ

キシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノから成る群より独立して選択される。

【0044】

「アルコキシ」は、基「アルキル - O - 」を指し、例として、メトキシ、エトキシ、*ra* - プロポキシ、*zso* - プロポキシ、*<<* - ブトキシ、*tert* - ブトキシ、*sec* - ブトキシ、*ra* - ペントキシ、*n* - ヘキソキシ、1, 2 - ジメチルブトキシなどが挙げられる。

【0045】

「置換アルコキシ」は、基「置換アルキル - O - 」を指す。

【0046】

「アルキル」は、好ましくは1個から10個の炭素原子、さらに好ましくは1個から6個の炭素原子を有する線状または分枝状のアルキル基を指す。この用語は、メチル、*t* - ブチル、*n* - ヘプチル、オクチルなどの基により例示される。

【0047】

「低級アルキル」は、1個から5個の炭素原子を有する一価アルキル基を指し、直鎖および分枝鎖のアルキル基を含む。この用語は、メチル、エチル、イソ - プロピル、*ra* - プロピル、*rc* - ブチル、*wo* - ブチル、*sec* - ブチル、*?* - ブチル、*n* - ペンチルなどの基により例示される。「低級アルキル」は、ハロゲン、例えばクロロ、フルオロ、ブ

【0048】

「置換アルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル - 置換アルキル、カルボキシル - シクロアルキル、カルボキシル - 置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル - 置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル - 置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル - 置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、 $-OS(O)_2$ - アルキル、 $-OS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-OS(O)_2$ - アリール、 $-OS(O)_2$ - 置換アリール、 $-OS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 複素環、 $-OS(O)_2$ - 置換複素環、 $-OSO_2$ - NR (この場合、 R は、水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - アリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - 置換複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換複素環 (この場合、 R は、水素またはアルキルである)、モノ - アルキルアミノおよびジ - アルキルアミノ、モノ - (置換

10

20

30

40

50

アルキル)アミノおよびジ-(置換アルキル)アミノ、モノ-アリーールアミノおよびジ-アリーールアミノ、モノ-置換アリーールアミノおよびジ-置換アリーールアミノ、モノ-ヘテロアリーールアミノおよびジ-ヘテロアリーールアミノ、モノ-置換ヘテロアリーールアミノおよびジ-置換ヘテロアリーールアミノ、モノ-複素環アミノおよびジ-複素環アミノ、モノ-置換複素環アミノおよびジ-置換複素環アミノ、(アルキル、置換アルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環および置換複素環から成る群より独立して選択される異なる置換基を有する)非対称二置換アミン、から成る群より独立して選択される1個から5個の置換基を有する、炭素原子数1から10のアルキル基、ならびに(従来どおりのブロック基、例えばBoc、Cbz、ホルミルなどによってブロックされたアミノ基を有する)置換アルキル基、または[-SO₂-アルキル、 -SO₂-置換アルキル、 -SO₂-アルケニル、 -SO₂-置換アルケニル、 -SO₂-シクロアルキル、 -SO₂-置換シクロアルキル、 -SO₂-アリーール、 -SO₂-置換アリーール、 -SO₂-ヘテロアリーール、 -SO₂-置換ヘテロアリーール、 -SO₂-複素環、 -SO₂-置換複素環および -SO₂NNR(この場合、Rは、水素またはアルキルである)で置換されている]アルキル/置換アルキル基を指す。

10

【0049】

好ましくは、前記置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリーール、置換アリーール、アリーールオキシ、置換アリーールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、置換ヘテロアリーールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノから成る群より独立して選択される。

20

【0050】

「アミジノ」は、基H₂NC(=NH)-を指し、用語「アルキルアミジノ」は、1個から3個のアルキル基を有する化合物(例えば、アルキルNHC(=NH)-)を指す。

【0051】

「アミノ」は、基-NH₂を指す。

【0052】

「置換アミノ」は、基-NRRを指し、この場合、各R基は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環、置換複素環、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-置換アルケニル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-アリーール、-SO₂-置換アリーール、-SO₂-ヘテロアリーール、-SO₂-置換ヘテロアリーール、-SO₂-複素環、-SO₂-置換複素環から成る群より独立して選択されるが、但し、両方のR基が、水素ではないか；または、これらのR基は、窒素原子と連結して、複素環もしくは置換複素環を形成することができる。

30

【0053】

「アミノアシル」は、基-NRC(O)アルキル、-NRC(O)置換アルキル、-NRC(O)シクロアルキル、-NRC(O)置換シクロアルキル、-NRC(O)アルケニル、-NRC(O)置換アルケニル、-NRC(O)アルキニル、-NRC(O)置換アルキニル、-NRC(O)アリーール、-NRC(O)置換アリーール、-NRC(O)ヘテロアリーール、-NRC(O)置換ヘテロアリーール、-NRC(O)複素環および-NRC(O)置換複素環を指し、この場合、Rは、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環および置換複素環は、本明細書において定義するとおりである。

40

【0054】

「アリーール」または「Ar」は、単一の環(例えばフェニル)を有する、または芳香族

50

であってもよいし、その結合点が芳香族環原子によるならば芳香族でなくてもよい（例えば、2 - ベンゾオキサゾリノン、2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン - 7 イルなど）多数の縮合環（例えば、ナフチルもしくはアントリル）を有する、炭素原子数 6 から 14 の不飽和芳香族炭素環基を指す。好ましいアリールとしては、フェニル、ナフチルおよび 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト - 2 - イルが挙げられる。

【 0 0 5 5 】

「置換アリール」は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル - 置換アルキル、カルボキシル - シクロアルキル、カルボキシル - 置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル - 置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル - 置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル - 置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ - アルキル、 $-S(O)_2$ - 置換アルキル、 $-S(O)_2$ - シクロアルキル、 $-S(O)_2$ - 置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ - アルケニル、 $-S(O)_2$ - 置換アルケニル、 $-S(O)_2$ - アリール、 $-S(O)_2$ - 置換アリール、 $-S(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ - 複素環、 $-S(O)_2$ - 置換複素環、 $-OS(O)_2$ - アルキル、 $-OS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-OS(O)_2$ - アリール、 $-OS(O)_2$ - 置換アリール、 $-OS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 複素環、 $-OS(O)_2$ - 置換複素環、 $-OSO_2$ - NRR（この場合、R は、水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - アリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - 置換複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換複素環（この場合、R は、水素またはアルキルである）、モノ - アルキルアミノおよびジ - アルキルアミノ、モノ - （置換アルキル）アミノおよびジ - （置換アルキル）アミノ、モノ - アリールアミノおよびジ - アリールアミノ、モノ - 置換アリールアミノおよびジ - 置換アリールアミノ、モノ - ヘテロアリールアミノおよびジ - ヘテロアリールアミノ、モノ - 置換ヘテロアリールアミノおよびジ - 置換ヘテロアリールアミノ、モノ - 複素環アミノおよびジ - 複素環アミノ、モノ - 置換複素環アミノおよびジ - 置換複素環アミノ、（アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環から成る群より独立して選択される異なる置換基を有する）非対称二置換アミン、ならびに〔従来どおりのブロック基、例えば Boc、Cbz、ホルミルなどによりブロックされているまたは $-SO_2$ NRR（この場合、R は、水素もしくはアルキルである）で置換されている〕その置換アリール上のアミノ基、から成る群より選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されているアリール基を指す。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

好ましい置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、およびオキシカルボニルアミノから成る群より選択される。

【 0 0 5 7 】

「シクロアルケニル」は、単一または多数の不飽和を有するが、芳香族ではない、炭素原子数 3 から 8 の環状アルケニル基を指す。

【 0 0 5 8 】

「シクロアルコキシ」は、- O - シクロアルキル基を指す。

【 0 0 5 9 】

「置換シクロアルコキシ」は、- O - 置換シクロアルキル基を指す。

【 0 0 6 0 】

式 I および I I の化合物ならびにそれらの P E G 誘導体に関して、「シクロアルキル」は、単一または多数の縮合環を有する炭素原子数 3 から 1 2 の環状アルキル基を指し、例としては、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。好ましくは、「シクロアルキル」は、単一の環を有する炭素原子数 3 から 8 の環状アルキル基を指す。

【 0 0 6 1 】

式 I I I ~ I X の化合物に関して、「シクロアルキル」は、単一の環を有する炭素原子数 3 から 8 の環状アルキル基を指し、例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。多環式アルキル基、例えばアダマンタニルなどは、この定義から除外される。

【 0 0 6 2 】

「低級シクロアルキル」は、単一の環を有する炭素原子数 3 から 6 の環状アルキル基を指し、例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【 0 0 6 3 】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、オキソ (= O)、チオキソ (= S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル - 置換アルキル、カルボキシル - シクロアルキル、カルボキシル - 置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル - 置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル - 置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル - 置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、- O S (O)₂ - アルキル、- O S (O)₂ - 置換アルキル、- O S (O)₂ - アリール、- O S (O)₂ - 置換アリール、- O S (O)₂ - ヘテロアリール、- O S (O)₂ - 置換ヘテロアリール、-

10

20

30

40

50

$\text{OS}(\text{O})_2$ - 複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ - 置換複素環、 $-\text{OSO}_2$ - NRR (この場合、 R は、水素またはアルキルである)、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - 置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - 置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - 複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - 置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - 置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - 置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - 置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - 複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ - NR - 置換複素環 (この場合、 R は、水素またはアルキルである)、モノ - アルキルアミノおよびジ - アルキルアミノ、モノ - (置換アルキル) アミノおよびジ - (置換アルキル) アミノ、モノ - アリールアミノおよびジ - アリールアミノ、モノ - 置換アリールアミノおよびジ - 置換アリールアミノ、モノ - ヘテロアリールアミノおよびジ - ヘテロアリールアミノ、モノ - 置換ヘテロアリールアミノおよびジ - 置換ヘテロアリールアミノ、モノ - 複素環アミノおよびジ - 複素環アミノ、モノ - 置換複素環アミノおよびジ - 置換複素環アミノ、(アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環から成る群より独立して選択される異なる置換基を有する) 非対称二置換アミン、ならびに (従来どおりのブロック基、例えば Boc 、 Cbz 、ホルミルなどによってブロックされたアミノ基を有する) 置換アルキニル基、または $[-\text{SO}_2$ - アルキル、 $-\text{SO}_2$ - 置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ - アルケニル、 $-\text{SO}_2$ - 置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ - シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ - 置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ - アリール、 $-\text{SO}_2$ - 置換アリール、 $-\text{SO}_2$ - ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ - 複素環、 $-\text{SO}_2$ - 置換複素環および $-\text{SO}_2\text{NNR}$ (この場合、 R は、水素またはアルキルである) で置換されている] アルキニル / 置換アルキニル基、から成る群より独立して選択される 1 個から 5 個の置換基を有する、好ましくは炭素原子数 3 から 8 の、シクロアルキルまたはシクロアルケニルを指す。

【0064】

好ましい置換基は、オキシ (= O)、チオキシ (= S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノから成る群より選択される。

【0065】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指し、好ましくは、フルオロ、クロロまたはブロモである。

【0066】

「ヘテロアリール」は、2 個から 10 個の炭素原子と、環内に酸素、窒素および硫黄から成る群より選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子またはその酸化物とを有する、芳香族炭素環基を指す。こうしたヘテロアリール基は、単一の環を有することがあり (例えば、ピリジルもしくはフリル)、または多数の縮合環を有することがあり (例えば、インドリジニルもしくはベンゾチエニル)、この場合、前記縮合環の 1 つもしくはそれ以上が、芳香族であってもよいし、その結合点が芳香族環原子によるならば芳香族でなくてもよい。加えて、ヘテロアリール基のヘテロ原子は、酸化されていることがあり、すなわち、酸化されてピリジン N - オキシドまたは 1, 1 - ジオキシ - 1, 2, 5 - チアジアゾールなどを形成することがある。加えて、この環の炭素原子は、オキシ (= O) で置換されていることがある。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリル、インドリル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1 - オキシ - 1, 2, 5 - チアジアゾリルおよび 1, 1 - ジオキシ - 1, 2, 5 - チアジアゾリルが挙げられる。用語「そのヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール環内に 2 個の窒素原子を有するヘテロアリール」は、そのヘテロアリール環内に 2 個、2 個だけの窒素原子を有し、場合により、そのヘテロアリール環内に 1 個または 2 個の他のヘテロ原子（例えば酸素または硫黄）を含有する、ヘテロアリール基を指す。

【 0 0 6 7 】

「置換ヘテロアリール」は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル - 置換アルキル、カルボキシル - シクロアルキル、カルボキシル - 置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル - 置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル - 置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル - 置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ - アルキル、 $-S(O)_2$ - 置換アルキル、 $-S(O)_2$ - シクロアルキル、 $-S(O)_2$ - 置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ - アルケニル、 $-S(O)_2$ - 置換アルケニル、 $-S(O)_2$ - アリール、 $-S(O)_2$ - 置換アリール、 $-S(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ - 複素環、 $-S(O)_2$ - 置換複素環、 $-OS(O)_2$ - アルキル、 $-OS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-OS(O)_2$ - アリール、 $-OS(O)_2$ - 置換アリール、 $-OS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ - 複素環、 $-OS(O)_2$ - 置換複素環、 $-OSO_2$ - NRR （この場合、 R は、水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - アリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - 置換複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ - NR - アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ - NR - 複素環、 $-NRS(O)_2$ - NR - 置換複素環（この場合、 R は、水素またはアルキルである）、モノ - アルキルアミノおよびジ - アルキルアミノ、モノ - （置換アルキル）アミノおよびジ - （置換アルキル）アミノ、モノ - アリールアミノおよびジ - アリールアミノ、モノ - 置換アリールアミノおよびジ - 置換アリールアミノ、モノ - ヘテロアリールアミノおよびジ - ヘテロアリールアミノ、モノ - 置換ヘテロアリールアミノおよびジ - 置換ヘテロアリールアミノ、モノ - 複素環アミノおよびジ - 複素環アミノ、モノ - 置換複素環アミノおよびジ - 置換複素環アミノ、（アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環から成る群より独立して選択される異なる置換基を有する）非対称二置換アミン、ならびに [従来どおりのブロック基、例えば Boc 、 Cbz 、ホルミルなどによりブロックされているまたは $-SO_2NRR$ （この場合、 R は、水素もしくはアルキルである）で置換されている] その置換アリール上のアミノ基、から成る群より選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されているヘテロアリール基を指す。

【 0 0 6 8 】

好ましくは、前記置換基は、置換アリールについて好ましいと上で定義したものから成

る群より選択される。

【 0 0 6 9 】

「ヘテロアリールオキシ」は、基 - O - ヘテロアリールを指し、「置換ヘテロアリールオキシ」は、基 - O - 置換ヘテロアリールを指す。

【 0 0 7 0 】

「ヘテロアラルコキシ」は、基ヘテロアリール - アルキレン - O - を指す。

【 0 0 7 1 】

「置換ヘテロアラルコキシ」は、基置換ヘテロアリール - アルキレン - O - を指す。

【 0 0 7 2 】

「複素環 (heterocycle)」または「複素環基 (heterocyclic)」は、単一の環または多数の縮合環を有し、その環の中に 1 個から 10 個の炭素原子と窒素、硫黄または酸素から成る群より選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子とを有する、飽和または不飽和の基を指し、縮合環系の場合、1 つまたはそれ以上の環が、アリールまたはヘテロアリールであり得る。

【 0 0 7 3 】

「置換複素環基」は、オキソ (= O)、チオキソ (= S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル - 置換アルキル、カルボキシル - シクロアルキル、カルボキシル - 置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル - 置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル - 置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル - 置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、- C (O) O - アリール、- C (O) C - 置換アリール、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、- O S (O)₂ - アルキル、- O S (O)₂ - 置換アルキル、- O S (O)₂ - アリール、- O S (O)₂ - 置換アリール、- O S (O)₂ - ヘテロアリール、- O S (O)₂ - 置換ヘテロアリール、- O S (O)₂ - 複素環、- O S (O)₂ - 置換複素環、- O S O₂ - N R R (この場合、R は、水素またはアルキルである)、- N R S (O)₂ - アルキル、- N R S (O)₂ - 置換アルキル、- N R S (O)₂ - アリール、- N R S (O)₂ - 置換アリール、- N R S (O)₂ - ヘテロアリール、- N R S (O)₂ - 置換ヘテロアリール、- N R S (O)₂ - 複素環、- N R S (O)₂ - 置換複素環、- N R S (O)₂ - N R - アルキル、- N R S (O)₂ - N R - 置換アルキル、- N R S (O)₂ - N R - アリール、- N R S (O)₂ - N R - 置換アリール、- N R S (O)₂ - N R - ヘテロアリール、- N R S (O)₂ - N R - 置換ヘテロアリール、- N R S (O)₂ - 複素環、- N R S (O)₂ - N R - 置換複素環 (この場合、R は、水素またはアルキルである)、モノ - アルキルアミノおよびジ - アルキルアミノ、モノ - (置換アルキル) アミノおよびジ - (置換アルキル) アミノ、モノ - アリールアミノおよびジ - アリールアミノ、モノ - 置換アリールアミノおよびジ - 置換アリールアミノ、モノ - ヘテロアリールアミノおよびジ - ヘテロアリールアミノ、モノ - 置換ヘテロアリールアミノおよびジ - 置換ヘテロアリールアミノ、モノ - 複素環アミノおよびジ - 複素環アミノ、モノ - 置換複素環アミノおよびジ - 置換複素環アミノ、(アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環から成る群より独立して選択される異なる置換基を有する) 非対称二置換アミン、ならびに (従来どおりのブロック基、例えば B

10

20

30

40

50

o c、C b z、ホルミルなどによってブロックされたアミノ基を有する)置換アルキニル基、または[- S O₂ - アルキル、 - S O₂ - 置換アルキル、 - S O₂ - アルケニル、 - S O₂ - 置換アルケニル、 - S O₂ - シクロアルキル、 - S O₂ - 置換シクロアルキル、 - S O₂ - アリール、 - S O₂ - 置換アリール、 - S O₂ - ヘテロアリール、 - S O₂ - 置換ヘテロアリール、 - S O₂ - 複素環、 - S O₂ - 置換複素環および - S O₂ NNR (この場合、Rは、水素またはアルキルである)で置換されている]アルキニル/置換アルキニル基、から成る群より選択される1個から3個の置換基で置換されている複素環基を指す。

【0074】

好ましくは、前記置換基は、置換シクロアルキルについて定義した好ましい置換基から成る群より選択される。

10

【0075】

複素環およびヘテロアリーの例としては、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ

20

[b]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、モルホリン、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも呼ばれる)、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

「場合により置換されている」は、列挙されている基が非置換であることもあり、列挙されている基が置換されていることもあることを意味する。

【0077】

「医薬的に許容される担体」は、一般に、安全であり、非毒性であり、生物学的にも別様にも有害でない、医薬組成物または製剤の調製に有用である担体を意味し、獣医用途ならびにヒト用医薬用途に許容される担体を含む。本明細書および特許請求の範囲において用いられる場合の医薬的に許容される担体または賦形剤は、こうした担体の1つまたは1つ超を両方とも含む。

30

【0078】

「医薬的に許容されるカチオン」は、医薬的に許容される塩のカチオンを指す。

【0079】

「医薬的に許容される塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、ならびに生物学的におよび別様に有害でない塩を指す。医薬的に許容される塩は、本化合物の医薬的に許容される塩を指し、これらの塩は、当分野において周知の様々な有機対イオンおよび無機対イオンから誘導され、単に例として、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩など；ならびにその分子が塩基性官能基を含有する場合には、有機または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。

40

【0080】

医薬的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導される塩には、単に例として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩には、一級アミン、二級アミンおよび三級アミン、例えばアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン

50

、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環アミン、ジ複素環アミン、トリ複素環アミン、混合型のジアミンおよびトリアミン（この場合、そのアミン上の置換基の少なくとも2個は、異なるものであり、ならびにアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環などから成る群より選択される）の塩が挙げられるが、これらに限定されない。2個または3個の置換基がそのアミノ窒素と一緒に複素環基またはヘテロアリール基を形成するアミンも挙げられる。

10

【0081】

適するアミンの例としては、単に例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソ-プロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、クロリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが挙げられる。他のカルボン酸誘導体、例えば、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミドなどをはじめとするカルボン酸アミドが、本発明の実施の際に有用であることも、理解されるはずである。

20

【0082】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製することができる。無機酸から誘導される塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。有機酸から誘導される塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。

30

【0083】

式（I）の化合物は、プロドラッグとしての機能を果たすことができる。プロドラッグは、そうしたプロドラッグが哺乳動物被験体に投与されたときにインビボで式（I）の活性親薬物を放出するあらゆる化合物を意味する。式（I）の化合物のプロドラッグは、式（I）の化合物中に存在する官能基を、インビトロで切断して親化合物を放出することができるように改変することによって調製する。プロドラッグとしては、化合物（I）中のヒドロキシ基、アミノ基またはスルフヒドリル基が、インビトロで切断されて遊離ヒドロキシル基、アミノ基またはスルフヒドリル基をそれぞれ再生することができる任意の基に結合している、式（I）の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、式（I）の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステルの誘導体）、カルバミン酸塩（例えば、N, N-ジメチルアミノ-カルボニル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0084】

疾病を「処置すること」または疾病の「処置」は、

（1）その疾病を予防すること、すなわち、その疾病に暴露されたまたはその疾病の素因を有するかもしれないが、その疾病の症状をまだ経験もしくは提示していない哺乳動物においてその疾病の臨床症状を発現させないこと；

（2）その疾病を抑制すること、すなわち、その疾病もしくはその臨床症状の発現を阻

50

止もしくは低減すること；または

(3) その疾病を軽減すること、すなわち、その疾病もしくはその臨床症状の退行を生じさせることを含む。

【0085】

「治療有効量」は、疾病を処置するために哺乳動物に投与されたとき、その疾病に対してそうした処置を果たすために十分である、化合物または抗体の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾病およびその重症度、処置を受ける哺乳動物の年齢、体重などに依存して変わるであろう。

【0086】

(化合物の医薬製剤)

一般に、主題発明の化合物は、これらの化合物のための容認されたあらゆる投与方式により、治療有効量で投与される。本化合物は、経口経路、非経口経路(例えば、皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、クモ膜下、腹腔内、脳内、動脈内または病巣内の投与経路)、局所経路、経鼻経路、局部経路(例えば、外科的塗布または外科用坐剤)、直腸内経路および肺経路(例えば、エーロゾル、吸入または粉末)をはじめとする(しかし、これらに限定されない)様々な経路によって、投与することができる。従って、これらの化合物は、注射用組成物としても経口組成物としても有効である。本化合物は、注入によってまたはボラス注射によって、継続的に投与することができる。好ましくは、本化合物は、非経口経路によって投与される。さらに好ましくは、本化合物は、静脈内経路によって投与される。こうした組成物は、医薬分野では周知の方法で調製される。

【0087】

主題発明の化合物、すなわち活性成分の実際の量は、多数の要因、例えば、疾病、すなわち処置すべき状態または疾病の重症度、被験体の年齢および相対的健康状態、使用される化合物の効力、投与の経路および形態ならびに他の要因に依存する。

【0088】

こうした化合物の毒性および治療効能は、細胞培養または実験動物において標準的な薬学的手順、例えばLD₅₀(その集団の50%に対して致命的な用量)およびED₅₀(その集団の50%において治療的に有効な用量)を判定するための手順により判定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これは、比LD₅₀/ED₅₀と表すことができる。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。

【0089】

細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータは、ヒトにおいて使用するための投薬量範囲を調合する際に用いることができる。こうした化合物の投薬量は、好ましくは、毒性を殆どまたは全く伴わないEC₅₀を含む循環濃度の範囲内に存する。投薬量は、使用される投薬形態および利用される投与経路に依存して、この範囲の中で変化しうる。本発明の方法において使用されるいずれの化合物についても、その治療有効用量は、最初に細胞培養アッセイから推算することができる。細胞培養において決定されたIC₅₀値を含む循環血漿中濃度範囲(すなわち、症状の最大阻害の半分を達成する試験化合物の濃度)を達成するように、動物モデルにおいて用量を調合することができる。こうした情報を用いて、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって、測定することができる。主題発明の化合物の有効血液中レベルは、好ましくは、10 ng/mLまたはそれ以上である。

【0090】

患者に投与される本医薬組成物の量は、投与されるもの、投与の目的(例えば予防または治療)、患者の状態、投与様式などに依存して変わる。治療用途では、疾病に既に罹患している患者に、疾病およびその合併症の症状を治癒するまたは少なくとも一部は阻止するために十分な量で、組成物が投与される。これを成し遂げるために適切な量を「治療有効用量」と定義する。この使用に有効な量は、処置する疾病状態に依存し、ならびに炎症の重症度、患者の年齢、体重および全身の健康状態などのような要因に依存する担当臨床

10

20

30

40

50

医の判断による。

【0091】

患者に投与される組成物は、上記で説明した医薬組成物の形態のものである。これらの組成物は、従来どおりの滅菌法により滅菌することもできるし、または滅菌濾過することもできる。得られた水溶液をそのまま使用するためにパッケージしてもよいし、または凍結乾燥させてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と併せることとなる。本化合物の調製物のpHは、典型的には3と11の間、さらに好ましくは5から9、最も好ましくは7から8である。上述の賦形剤、担体または安定剤の若干の使用により、医薬的塩が形成されることは、理解されるであろう。

【0092】

本活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であり、一般に、医薬的有效量または治療有効量で投与される。本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、処置を行うための特定の使用、その化合物の投与様式、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断に従って変わる。例えば、静脈内投与のための用量は、典型的には体重の1キログラム当たり約0.5mgから約100mg、好ましくは体重の1キログラム当たり約3mgから約50mgの範囲であろう。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から誘導された用量-反応曲線から推定することができる。典型的に、臨床医は、所望の効果を達成する投薬量に達するまで化合物を投与するであろう。

【0093】

医薬として利用される場合、主題発明の化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。本発明は、活性成分（上記主題発明の化合物の1つまたはそれ以上）を1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体または賦形剤とともに含有する医薬組成物も包含する。利用される賦形剤は、典型的に、ヒト被験体または他の哺乳動物への投与に適するものである。本発明の組成物を製造する際、通常、活性成分は、賦形剤と混合されるか、賦形剤により希釈されるか、担体の中に封入され、この担体は、カプセル、サッシェ、紙または他の容器の形態であり得る。賦形剤が、希釈剤としての役割を果たす場合、それは固体、半固体または液体物質であり得、これらはその活性成分のビヒクル、担体または媒体としての機能を果たす。従って、本組成物は、錠剤、ピル、粉末、ロゼンジ、サッシェ、カシエ剤、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エーロゾル（固体として、または液体媒体中のもの）、例えば10重量%以下の活性化合物を含有する軟膏、ソフトゼラチンカプセルおよびハードゼラチンカプセル、坐薬、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。

【0094】

製剤を調製する際、他の成分と併せる前に適切な粒径をもたらすために活性化合物を粉砕する必要がある場合がある。活性化合物が、実質的に不溶性である場合、通常、それを200メッシュ未満の粒径に粉砕する。活性化合物が、実質的に水溶性である場合、通常、その製剤中に実質的に均一に分散させる、例えば約40メッシュにするように、その粒径を粉砕により調整する。

【0095】

適する賦形剤の一部の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガcantゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。これらの製剤は、追加として、以下のものを含むことがある：滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鋳物油；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存薬、例えばヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味料；ならびに着香剤。本発明の組成物は、当該分野において公知の手順を用いることにより、患者への投与後、活性成分の急速放出、持続放出または遅延放出を提供するように調合することができる。

【0096】

本医薬組成物およびその単位投薬形態中の活性化合物の量は、個々の用途、導入様式、

10

20

30

40

50

個々の化合物の効力、および所望の濃度に依存して、広範に変更または調整することができる。用語「単位投薬形態」は、ヒト被験体および他の哺乳動物のための1つのまとまった投薬量として適する物理的に個別の単位であり、各単位は、所望の治療効果を生じさせるように計算された所定量の活性材料を、適する医薬賦形剤と併せて含有する。治療活性化化合物の濃度は、約 1 mg/mL から 250 mg/mL まで多様であり得る。

【0097】

好ましくは、本化合物は、非経口投与のために、適する不活性担体、例えば滅菌生理食塩溶液中で調合することができる。例えば、担体溶液中の化合物の濃度は、典型的には約 $1 \sim 100 \text{ mg/mL}$ の間である。投与される用量は、投与経路によって決まるであろう。好ましい投与経路としては、非経口投与または静脈内投与が挙げられる。治療有効量は、有意なステロイドテーパリングを生じさせるために有効な用量である。好ましくは、この量は、被験体において実質的に有意なステロイドテーパリング量を生じさせるために十分な量である。

10

【0098】

静脈内製剤による治療薬の投与は、医薬業界では周知である。静脈内製剤は、単に治療薬が可溶性である組成物であることのほかに、一定の品質を有さなければならない。例えば、この製剤は、活性成分（単数または複数）の総合的安定性を助長しなければならず、また、この製剤の製造は、経済的でなければならない。結局、これらの要因のすべてが、静脈内製剤の総合的成功および有用性を左右する。

【0099】

20

次のような他の補助的添加物を本発明の化合物の医薬製剤に含めてもよい：溶媒：エタノール、グリセロール、プロピレングリコール；安定剤：EDTA（エチレンジアミン四酢酸）、クエン酸；抗菌保存薬：ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン；緩衝剤：クエン酸/クエン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酢酸/酢酸ナトリウム、マレイン酸/マレイン酸ナトリウム、フタル酸水素ナトリウム、リン酸/リン酸二水素カリウム、リン酸/リン酸水素二ナトリウム；および張度調節剤：塩化ナトリウム、マンニトール、デキストロース。

【0100】

緩衝剤の存在は、その水溶液のpHを約4から約8の範囲、さらに好ましくは約4から約6の範囲に維持するために必要である。この緩衝系は、一般に、弱酸とその可溶性塩との混合物、例えばクエン酸ナトリウム/クエン酸；または二塩基酸のモノカチオンもしくはジカチオン、例えば酒石酸水素カリウム；酒石酸水素ナトリウム、リン酸/リン酸二水素カリウム、およびリン酸/リン酸水素二ナトリウムである。

30

【0101】

使用される緩衝系の量は、（1）所望のpH；および（2）薬物の量に依存する。一般に、使用される緩衝剤の量は、4から8の範囲にpHを維持するために、0.5：1から50：1の緩衝アレドロン酸（bufenalendronate）（この場合、緩衝剤のモル数は、緩衝剤成分、例えばクエン酸ナトリウムおよびクエン酸の併せたモル数と考える）対製剤のモル比での量あり、一般に、存在する薬物に対して1：1から10：1のモル比の（併せた）緩衝剤が用いられる。

40

【0102】

本発明における有用な緩衝剤は、組成物の4～6の水溶液pHを維持するために十分な、mL当たり5～50mgのクエン酸ナトリウム対mL当たり1～15mgのクエン酸の範囲のクエン酸ナトリウム/クエン酸である。

【0103】

緩衝剤は、ガラス容器もしくはゴム栓から浸出し得るまたは通常の水道水中に存在し得る溶存金属イオン（例えばCa、Mg、Fe、Al、Ba）と可溶性金属錯体を形成することにより薬物が沈殿するのを防止するために、存在する場合もある。この薬剤は、薬物との競合錯化剤として機能し、望ましくない粒子の存在を導く可溶性金属錯体を生じさせることがある。

50

【 0 1 0 4 】

加えて、望ましくない副作用、例えば悪心または下痢およびことによると関連血液疾患を導く、静脈内製剤の投与による赤血球の膨潤または収縮を回避するために、約 1 ~ 8 m g / m L の量の薬剤、例えば塩化ナトリウムが存在が、ヒトの血液の張度を同値に調節するために必要とされる場合がある。一般に、製剤の張度は、塩化ナトリウムの 0 . 9 % 溶液に相当する浸透圧と等価である、2 8 2 ~ 2 8 8 m O s m / k g の範囲、一般には 2 8 5 m O s m / k g のヒト血液の張度に合わせる。

【 0 1 0 5 】

静脈内製剤は、直接静脈内注射、i . v . ポーラスによって投与することができ、または適切な輸液（例えば 0 . 9 % 塩化ナトリウム注射または他の相溶性注入溶液）への添加により輸液によって投与することができる。

10

【 0 1 0 6 】

これらの組成物は、約 5 ~ 約 1 0 0 m g 、さらに普通には約 1 0 ~ 約 3 0 m g の活性成分が各投薬量に含まれる単位投薬形態で、好ましくは調合される。用語「単位投薬形態」は、ヒト被験体および他の哺乳動物のための 1 つにまとまった投薬量として適する物理的に個別の単位を指し、各単位は、所望の治療効果を生じさせるように計算された所定量の活性材料を適切な医薬賦形剤と併せて含有する。

【 0 1 0 7 】

本活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であり、一般に、医薬的有效量で投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、処置すべき状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および反応、その患者の症状の重症度などをはじめとする相対的な状況に鑑みて、医師により決定されるであろう。

20

【 0 1 0 8 】

錠剤などの固体組成物を作製するために、主活性成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質混合物を含有する固体予備調合組成物を形成する。これらの予備調合組成物が均質と呼ばれる場合、それは、その活性成分が、その組成物全体にわたって均一に分散されていて、その組成物を等しく有効な単位投薬形態（例えば錠剤、ピルおよびカプセル）に容易に小分けすることができることを意味する。その後、この固体予備調合物を、例えば 0 . 1 ~ 約 5 0 0 m g の本発明の活性成分を含有する、上記で説明したタイプの単位投薬形態に小分けする。

30

【 0 1 0 9 】

本発明の錠剤またはピルは、持続性作用の利点をもたらす投薬形態を生じさせるために、コーティングすることもできるし、または別様に配合することができる。例えば、錠剤またはピルは、内部投薬成分および外部投薬成分を含むことができ、後者は、前者を覆うエンベロープの形態で存在する。胃での崩壊に耐え、内部成分を無傷で十二指腸に通すか、放出を遅らせるのに役立つ腸溶層によって、これら 2 つの成分を分けることができる。様々な材料をこうした腸溶層またはコーティングに使用することができ、こうした材料としては、多数の高分子酸ならびに高分子酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が挙げられる。

【 0 1 1 0 】

本発明の新規組成物を経口投与または注射による投与のために配合することができる液体形は、水溶液、適切に着香されたシロップ、水性または油性の懸濁液、および可食油（例えば、綿実油、ごま油、ヤシ油または落花生油）を用いた着香エマルジョン、ならびにエリキシルおよび同様の医薬ビヒクルを含む。

40

【 0 1 1 1 】

吸入または通気法のための組成物としては、医薬的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末が挙げられる。これらの液体または固体組成物は、上記で説明したような、適切な医薬的に許容される賦形剤を含有し得る。好ましくは、これらの組成物は、局所効果または全身効果のために経口または経鼻呼吸の経路により投与される。好ましくは医薬的に許容される溶媒中の組成物を、不

50

活性ガスの使用により噴霧することができる。噴霧溶液を噴霧装置から直接吸うことができ、または噴霧装置をフェースマスク、テントまたは間欠的陽圧呼吸装置に取り付けることができる。溶液、懸濁液または粉末組成物は、その製剤を適切な様式で送達する装置から、好ましくは経口または経鼻的に投与することができる。

【0112】

本発明の化合物は、徐放性形態で投与することができる。徐放性調製物の適する例としては、タンパク質を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが挙げられ、これらのマトリックスは、成形品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 (1981)およびLanger, Chem. Tech. 12: 98-105 (1982)に記載されているようなポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)、またはポリ(ビニルアルコール)、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とエチル-L-グルタメートのコポリマー（Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556, 1983）、非分解性エチレン-ビニルアセテート（Langer et al., 上記）、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLUPRON DEPOSITTM（すなわち、乳酸-グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドから構成される注射用マイクロスフェア）、およびポリ-D-()-3-ヒドロキシ酪酸（欧州特許第133,988号）が挙げられる。

【0113】

本発明の化合物は、徐放性形態、例えばデポー注射、インプラント製剤または浸透圧ポンプで投与することができ、これらは、活性成分を徐放することができるような手法で調合することができる。徐放性製剤についてのインプラントは、当分野では周知である。インプラントは、生体分解性または非生体分解性のポリマーを用いて、マイクロスフェア、スラブ（これらを含むが、これらに限定されない）として調合することができる。例えば、乳酸および/またはグリコール酸のポリマーは、宿主に十分に許容される侵食性ポリマーを形成する。このインプラントをタンパク質沈着部位（例えば、神経変性疾患に随伴するアミロイド沈着の形成部位）の付近に留置して、身体その他の部位と比較してその部位での活性薬剤の局所濃度を上昇させる。

【0114】

以下の製剤例は、本発明の医薬組成物を例証するものである：

【0115】

製剤例1

以下の成分を含有するハードゼラチンカプセルを調整する：

【表1】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上の成分を混合し、340mg量でハードゼラチンカプセルに充填する。

【0116】

製剤例2

下の成分を使用して、錠剤製剤を調製する：

【表 2】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶性	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

10

これらの成分をブレンドし、圧縮して、各々の重量が 2 4 0 m g の錠剤を形成する。

【 0 1 1 7 】

製剤例 3

以下の成分を含有する乾燥粉末吸入器用製剤を調製する：

【表 3】

成分	重量 %
活性成分	5
ラクトース	95

20

活性混合物をラクトースと混合し、その混合物を乾燥粉末吸入装置に添加する。

【 0 1 1 8 】

製剤例 4

各々が 3 0 m g の活性成分を含有する錠剤を以下のとおり調製する：

【表 4】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	30.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶性セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン (水中 1 0 % 溶液として)	4.0 mg
デンプンカルボキシメチルナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1.0 mg
合計	120mg

30

40

活性成分、デンプンおよびセルロースを No. 20 メッシュ U. S. の篩に通し、入念に混合する。ポリビニル - ピロリドンの溶液を残りの粉末と混合し、その後、それを 16 メッシュ U. S. の篩に通す。そうして生成された顆粒を 50 から 60 で乾燥させ、16 メッシュ U. S. の篩に通す。次に、事前に 30 メッシュ U. S. の篩に通しておいたデンプンカルボキシメチルナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをその

50

顆粒に添加し、混合した後、打錠機で圧縮して、各々の重量が 150 mg の錠剤を得る。

【0119】

製剤例 5

各々が 40 mg の薬物を含有するカプセルを以下のとおり製造する：

【表 5】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	40.0 mg
デンプン	109.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
合計	150.0 mg

10

活性成分、セルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウムをブレンドし、20メッシュ U.S. の篩に通し、150 mg の量でハードゼラチンカプセルに充填する。

【0120】

製剤例 6

各々が 25 mg の活性成分を含有する坐薬を以下のとおり作製する：

【表 6】

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg まで

活性成分を No. 60メッシュ U.S. の篩に通し、必要最小限の熱を用いて予め溶解しておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させる。その後、その混合物を公称 2.0 g 容量の坐薬の型に注入し、放置して冷却する。

30

【0121】

製剤例 7

5.0 ml の用量当たり 50 mg の薬物を各々が含有する懸濁液を次のとおり作製する：

【表 7】

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサンタンガム	4.0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (11%)	
微結晶性セルロース (89%)	500 mg
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
着香剤および着色剤	任意の量
精製水	5.0 ml まで

40

薬物、スクロースおよびキサンタンガムをブレンドし、No. 10メッシュ U.S. の

50

篩に通し、その後、水中の微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの予め作製しておいた溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、着香剤および着色剤をいくらかの水で稀釈し、攪拌しながら添加する。その後、十分な水を添加して、必要量にする。

【 0 1 2 2 】

製剤例 8

各々が 15 mg の活性成分を含有するハードゼラチン錠剤を次のとおり作製する：

【表 8】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	15.0 mg
デンプン	407.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	425.0 mg

10

活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No. 20 メッシュ U.S. の篩に通し、560 mg の量でハードゼラチンカプセルに充填する。

20

【 0 1 2 3 】

製剤例 9

静脈内製剤は、次のとおり調製することができる：

【表 9】

成分	量
活性成分	250.0 mg
等張生理食塩水	1000 ml

30

治療化合物組成物は、一般に、滅菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針または同様の鋭利な器具により穴をあけることができるストッパーを有する静脈内溶液バッグまたは瓶に入れる。

【 0 1 2 4 】

製剤例 10

局所製剤は、次のとおり調製することができる：

【表 10】

成分	量
活性成分	1-10 g
乳化ろう	30 g
流動パラフィン	20 g
白色パラフィン	100 g まで

40

白色パラフィンを溶融するまで加熱する。流動パラフィンと乳化ろうを配合し、溶解するまで攪拌する。活性成分を添加し、分散するまで攪拌を継続する。その後、固体になるまでその混合物を冷却する。

【 0 1 2 5 】

50

製剤例 1 1

エーロゾル製剤は、次のとおり調製することができる：30.0 mg/mL の濃度の 0.5% 重炭酸ナトリウム / 生理食塩水 (w/v) 中の候補化合物の溶液を次の手順で調製する：

A. 0.5% 重炭酸ナトリウム / 生理食塩水原液の調製：100.0 mL

【表 1 1】

成分	グラム /100.0 mL	最終濃度
重炭酸ナトリウム	0.5 g	0.5%
生理食塩水	100.0 mL まで適量	100% まで適量

10

手順：

1. 0.5 g の重炭酸ナトリウムを 100 mL 容量フラスコに添加する。
2. 約 90.0 mL の生理食塩水を添加し、溶解するまで超音波処理する。
3. 適量の生理食塩水で 100 mL にし、入念に混合する。

【0 1 2 6】

B. 30 mg/mL 候補化合物の調製：10.0 mL

【表 1 2】

成分	グラム /10.0 mL	最終濃度
候補化合物	0.300 g	30.0 mg/mL
0.5% 重炭酸ナトリウム / 生理食塩水原液	10.0 mL まで適量	100% まで適量

20

手順：

1. 0.300 g の候補化合物を 10.0 mL の容量フラスコに添加する。
2. 約 9.7 mL の 0.5% 重炭酸ナトリウム / 生理食塩水原液を添加する。
3. その候補化合物が完全に溶解するまで超音波処理する。
4. 適量の 0.5% 重炭酸ナトリウム / 生理食塩水原液で 10.0 mL にし、混合する。

30

【0 1 2 7】

本発明の方法において利用されるもう 1 つの好ましい製剤は、経皮送達用具（「パッチ」）を利用する。こうした経皮パッチを用いて、本発明の化合物を制御された量で継続的または非継続的な注入を供給することができる。医薬を送達するための経皮パッチの作成および使用は、当分野では周知である。例えば、1991 年 6 月 11 日発行の米国特許第 5,023,252 号参照（これは、本明細書に参考として組み込まれる）。こうしたパッチは、医薬の継続的送達、拍動性送達またはオンデマンド送達のために作成することができる。

40

【0 1 2 8】

脳に医薬組成物を導入することが望ましいまたは必要である場合、直接的または間接的な留置法を用いることができる。直接法は、通常、血液 - 脳関門をバイパスするための宿主の心室系への薬物送達カテーテルの留置を含む。身体の特定制解剖学的部位に生物学的要素を輸送するために用いられる 1 つのこうした移植可能な送達系は、米国特許第 5,011,472 号（これは、参考として本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0 1 2 9】

間接法（一般にはこちらのほうが好ましい）は、親水性薬物を脂溶性薬物に転化させる

50

ことにより薬物を潜伏化 (latentiation) させるように組成物を調合することを通常含む。潜伏化は、一般に、その薬物上に存在するヒドロキシル基、カルボニル基、スルフェート基および一級アミン基をブロックして、その薬物をより脂溶性にし、血液 - 脳関門を横断輸送しやすくすることによって達成される。あるいは、血液 - 脳関門を一時的に開くことができる高張液の動脈内注入により、親水性薬物の送達を増進させることができる。

【0130】

血清半減期を増すために、化合物をカプセル封入し、リポソームの腔に導入し、コロイドとして調製することができ、または化合物の血清半減期延長をもたらす他の従来の技法を利用することができる。リポソームの調製には、例えば S z o k a らの米国特許第 4, 235, 871 号、同第 4, 501, 728 号および同第 4, 837, 028 号 (各々、本明細書に参考として組み込まれる) に記載されているような、様々な方法を利用することができる。

10

【0131】

本発明の医薬組成物は、様々な薬物送達系での使用に適する。本発明での使用に適する製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)において見出すことができる。

【0132】

(有用性)

本発明の化合物および医薬組成物は、ウイルス感染および関連疾患の処置および予防において生物活性を示し、従って、ヒトをはじめとする哺乳動物におけるウイルス (例えば、出血熱ウイルス) 感染および関連疾患の処置において有用である。

20

【0133】

上述したように、本明細書に記載の化合物は、上記で説明した様々な薬物送達系での使用に適する。加えて、投与した化合物のインビボ血清半減期を増すために、化合物をカプセル封入し、リポソームの腔に導入し、コロイドとして調製することができ、または化合物の血清半減期延長をもたらす他の従来の技法を利用することができる。リポソームの調製には、例えば S z o k a らの米国特許第 4, 235, 871 号、同第 4, 501, 728 号および同第 4, 837, 028 号 (各々、本明細書に参考として組み込まれる) に記載されているような、様々な方法を利用することができる。

【0134】

30

患者に投与される化合物の量は、投与されるもの; 投与の目的 (例えば予防または治療); 患者の状態; 投与様式などに依存して変わるであろう。治療用途では、A D に既に罹患している患者に、その疾病およびその合併症の症状のさらなる発現を少なくとも一部は阻止するために十分な量で組成物を投与する。これを成し遂げるために適切な量を「治療有効用量」と定義する。この使用に有効な量は、患者における A D の程度または重症度、患者の年齢、体重および全身の状態などのような要因に依存する、担当臨床医の判断に依存する。好ましくは、治療薬としての使用には、本明細書に記載の化合物を約 0.1 ~ 約 500 mg / kg / 日の範囲の投薬量で投与する。

【0135】

予防用途の場合、(例えば、遺伝学的スクリーニングまたは家族性素質により判定して) A D を発現するリスクを有する患者に、その疾病の症状の発症を抑制するために十分な量で組成物を投与する。これを成し遂げるために適切な量を「予防有効用量」と定義する。この使用に有効な量は、患者の年齢、体重および全身の状態などのような要因に依存する、担当臨床医の判断に依存する。好ましくは、予防薬としての使用には、本明細書に記載の化合物を約 0.1 ~ 約 500 mg / kg / 日の範囲の投薬量で投与する。

40

【0136】

上述したように、患者に投与される化合物は、上記で説明した医薬組成物の形態のものである。これらの組成物は、従来の滅菌法により滅菌することもできるし、または滅菌濾過することもできる。水溶液が利用される場合、これらは、そのまま使用するためにパッケージしてもよいし、または凍結乾燥させてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与前に

50

滅菌水性担体と併せることとなる。本化合物の調製物のpHは、典型的には3と11の間、さらに好ましくは5から9、最も好ましくは7から8である。上述の賦形剤、担体または安定剤の若干の使用により、医薬的塩が形成されることは、理解されるであろう。

【0137】

出血熱ウイルス(HFV)は、類似した臨床的特徴を有する様々な疾病症候群を生じさせるRNAウイルスである。潜在的生物兵器として懸念されるHFVとしては、次のものが挙げられるが、それらに限定されない：アレナウイルス科(フニン、マチュポ、グアナリト、サビアおよびラッサ)、フィロウイルス科(Filoviridae)(エボラ(ebola)およびマールブルグ(Marburg)ウイルス)、フラビウイルス科(Flaviviridae)(黄熱病ウイルス、オムスク出血熱(Omsk hemorrhagic fever)ウイルスおよびキャサヌール森林病(Kyasanur Forest disease)ウイルス)、およびブンヤウイルス科(Bunyaviridae)(リフトバレー熱(Rift Valley fever))。天然に存在するアレナウイルスおよび潜在的遺伝子組み換えアレナウイルスは、米国疾病管理予防センターのカテゴリーA病原体リストに、多数の死者を生じさせる可能性が最も高い物質の中にあるものとして含まれている。

10

【0138】

リスク因子としては、アフリカもしくはアジアへの旅行、動物死体の取り扱い、感染動物もしくは感染者との接触、および/または節足動物咬傷が挙げられる。アレナウイルスは、感染した血液および/または身体分泌物と直接接触すると、高い感染力を有する。ヒトは、通常、感染した齧歯動物との接触、感染した節足動物に咬まれること、動物の死体との直接接触、感染性齧歯動物排泄物の吸入、および/または齧歯動物排泄物で汚染した食物の注入により、感染する。タカリベウイルスは、コウモリに関係付けられている。出血熱の空気伝染は、別の様式であるが、あまり一般的ではない。場合により人から人への接触も発生することがある。

20

【0139】

出血熱のすべてが、類似した臨床症状を示す。しかし、一般に、臨床的な症状発現は、特異的でなく、可変的である。潜伏期間は、約7~14日である。発症は漸進的であり、熱および倦怠、頻呼吸、相対徐脈、低血圧、循環ショック、結膜充血、咽頭炎、リンパ節症、脳炎、筋肉痛、背痛、頭痛および眩暈、ならびに皮膚の知覚過敏を伴う。一部の感染患者は、出血性症状が発現しないことがある。

30

【0140】

専門研究室での診断方法としては、抗原補足酵素連結免疫測定法(ELISA)による抗原検出、抗体補足酵素連結免疫測定法によるIgM抗体検出、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)およびウイルス単離が挙げられる。(酵素連結免疫測定法による)抗原検出および逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応は、急性臨床現場における最も有用な診断法である。ウイルス単離は、バイオセーフティーレベル4(BSL-4)の研究施設を必要とするため、有用性は限られる。

【0141】

以下の合成および生物学的な実施例は、本発明を例証するために提供するものであり、いかなる点においても本発明の範囲の限定と解釈すべきでない。

40

【実施例】

【0142】

以下の実施例は、本発明の製造および使用の仕方の完全な開示および説明を当業者に提供するために提示するものであり、本発明者らが本発明者らの発明と考えるものの範囲を限定するためのものではなく、以下の実験が、行ったすべてのまたは唯一の実験であることを表すためのものでもない。使用した数字(例えば、量および温度など)に関しては確実に正確であるように努力したが、実験に基づく多少の誤差およびずれは考慮されなければならない。特に別の指示がない限り、部は、重量部であり、分子量は、重量平均分子量であり、温度は、摂氏度であり、圧力は、大気圧であるか、ほぼ大気圧である。

【0143】

50

(化合物の合成)

上記式 I ならびに I A および I B の化合物は、幾つかの異なる合成経路によって容易に調製され、その個々の経路は、化合物調製の容易さ、出発原料の市場での入手のしやすさなどを基準にして選択される。

【0144】

式 I および I I の化合物は、容易に入手できる出発原料から、以下の一般的方法および手順を用いて調製することができる。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に他の言明がない限り、他のプロセス条件を用いることもできることは理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される個々の反応体または溶媒によって変わるであろうが、当業者は、常用の最適化手順により、そうした条件を決めることができる。

10

【0145】

加えて、当業者には理解されるであろうが、一定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防止するために、従来の保護基が必要な場合がある。様々な官能基に適する保護基、ならびに個々の官能基を保護および脱保護するために適する条件は、当分野では周知である。例えば、非常に多数の保護基が、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 およびそこに引用されている参考文献に記載されている。

【0146】

さらに、本発明の化合物は、一般に、1つまたはそれ以上のキラル中心を含有するであろう。従って、所望される場合には、こうした化合物を純粋な立体異性体として、すなわち個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体富化混合物として、調製または単離することができる。特に別の指示がない限り、こうした立体異性体（および富化混合物）は、すべて、本発明の範囲に含まれる。純粋な立体異性体（または富化混合物）は、例えば当該分野で周知の光学活性出発原料または立体選択的試薬を使用して、調製することができる。あるいは、例えばキラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて、こうした化合物のラセミ混合物を調製することができる。

20

【0147】

特に別の指示がない限り、本発明の生成物は、R エナンチオマーと S エナンチオマーの混合物である。しかし、好ましくは、キラル生成物が所望される場合、R、S 混合物からエナンチオマーを分離して一方または他方の立体異性体をもたらす精製技術によって、キラル生成物を得ることができる。こうした技法は、当該分野で公知である。

30

【0148】

もう1つの実施形態において、本化合物は、インビボで上記式 I の化合物に転化する（例えば、加水分解する、代謝する、など）プロドラッグとして提供することができる。こうした実施形態の好ましい例では、式 I の化合物のカルボン酸基を改変して、インビボでカルボン酸基（その塩を含む）に転化するであろう基にする。

【0149】

下の実施例における略語が上で定義されていない場合、それは一般に認められている意味を有する。さらに、すべての温度は、（特に別の指示がない限り）摂氏度での温度である。以下の方法を用いて、下に記載の化合物を指示されているとおりに調製した。

40

【0150】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するために提供するものである。これらの実施例は、本発明の代表メンバーの合成に適する方法を例証するものである。しかし、これらの合成方法は、例証のためのものであり、本発明を下で例示するものに限定するためのものではない。本発明の化合物を調製するための出発原料は、市販されているか、下記実施例の1つによって、またはそうでなければ公知の化学的手法を用いて、適便に調製することができる。

【0151】

（実施例 1 ~ 12、14 ~ 45、47 ~ 50）

50

実施例 1 ~ 50 の化合物は、実施例 13 について下で述べる一般的な手順に従って、化合物 13 (a) を使用し、それを次のベンゼンスルホニルヒドラジンと反応させることによって調製した： 4 - フェニルベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - t - ブチルベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - スルホニルヒドラジン、5 - (1 - ジメチルアミノナフチル) スルホニルヒドラジン、2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホニルヒドラジン、3 - クロロ - 6 - メトキシベンゼンスルホニルヒドラジン、2 , 5 - ジメトキシベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - (4 - [1 , 2 , 3] チアジアゾリル) ベンゼンスルホニルヒドラジン、3 - ブロモベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - ブロモベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - メチルベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - メトキシベンゼンスルホニルヒドラジン、3 - フルオロ - 4 - クロロベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - フルオロベンゼンスルホニルヒドラジン、3 - メトキシベンゼンスルホニルヒドラジン、2 - メチルベンゼンスルホニルヒドラジン、3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルヒドラジン、2 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニルヒドラジン、5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾリルスルホニルヒドラジン、3 - メチルベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルヒドラジン、2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) ベンゼンスルホニルヒドラジン、2 - クロロベンゼンスルホニルヒドラジン、5 - (2 - モルホリン - 4 - イル) ピリジルスルホニルヒドラジン、2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルヒドラジン、2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルヒドラジン、ベンゼンスルホニルヒドラジン、3 - ジフルオロメチルベンゼンスルホニルヒドラジン、3 - シアノベンゼンスルホニルヒドラジン、4 - シアノベンゼンスルホニルヒドラジン、5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) スルホニルヒドラジン、2 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 - メチルヒドラジン、3 - フルオロベンゼンスルホニルヒドラジン、3 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホニルヒドラジン、2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イルスルホニルヒドラジン、4 - アセチルベンゼンスルホニルヒドラジン、2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホニルヒドラジン、2 - フルオロベンゼンスルホニルヒドラジン、2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルヒドラジン、1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 - メチルヒドラジン、2 , 6 - ジクロロベンゼンスルホニルヒドラジン、2 , 6 - ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニルヒドラジン、3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 5 - イルスルホニルヒドラジン、4 - ニトロベンゼンスルホニルヒドラジン、(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) スルホニルヒドラジン、およびメチルスルホニルヒドラジン。

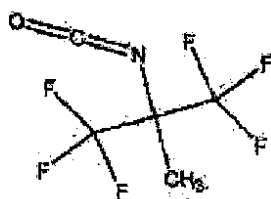
【 0 1 5 2 】

(実施例 13)

N - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - ジフルオロメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミドの調製

a . 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - イソシアネート - 2 - メチルプロパン、化合物 13 (a) の調製

【 化 2 1 】



13(a)

10

20

30

40

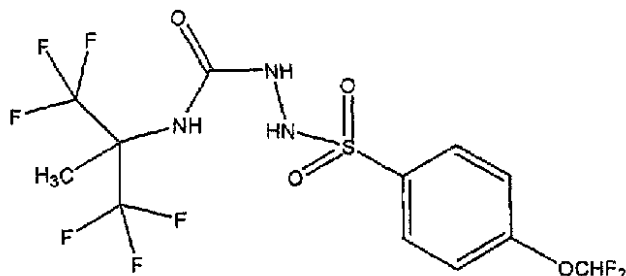
50

トリメチルシリルアジドの溶液 (26 mL、180 mmol) を 0 でキシレン (120 mL) 中のフッ化 2, 2 - ビス (トリフルオロメチル) プロピニル (38 g、179 mmol) および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (0.065 g、0.28 mmol) の溶液に 1 滴ずつゆっくりと添加した。添加が完了したら、得られた混合物を 110 で加熱した。4 時間後、その混合物を 760 mmHg で蒸留し、40 ~ 50 で沸騰した留分は、13 (a) を含有していた。この液体生成物の収率は、60 % であった。

【0153】

b. N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - ジフルオロメトキシフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミドの調製

【化 2 2】



13

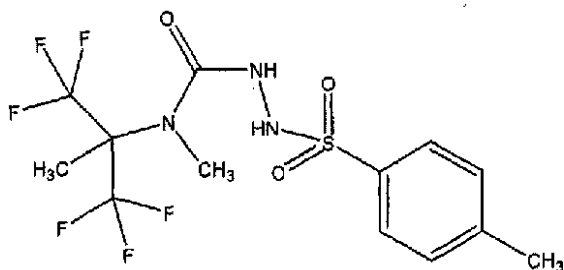
1 mL の乾燥 THF 中のトリエチルアミン (25 mg、0.25 mmol) 中の塩化 4 - ジフルオロベンゼンスルホニル (60 mg、0.25 mmol) の溶液に、室温で、無水ヒドラジン (15 mg、0.26 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、1 mL のジエチルエーテル中の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - イソシアネート - 2 - メチルプロパン (13a) (54 mg、0.26 mmol) の溶液。その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、その粗製物質を逆相 HPLC に供して、生成物を白色のろう様固体として得た (83 mg、75 %)。

【0154】

(実施例 46)

N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - メチルカルボキサミドの調製

【化 2 3】



1.6 mL の NMP 中の、上記で説明したように調製した N - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ヒドラジン - 1 - カルボキサミド (100 mg、0.254 mmol) および炭酸セシウム (165 mg、0.51 mmol) の溶液に、ヨードメタン (1.75 mL、0.28 mmol) を添加した。その黄色混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、5 mL の水を添加した。その混合物を EtOAc で抽出し、有機相を水および食塩水で順次洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。その粗生成物を、ヘキサン中の 10 % EtOAc を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。

【0155】

(実施例 51)

4 - フェニルピペラジン - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - 1 - トリフルオロメチルエチル) - カルボキサミドの調製

1 - フェニルピペラジン (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 5 m m o l) に、 1 m L のジエチルエーテル中の 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - イソシアネート - 2 - メチルプロパン (1 3 a) (1 2 4 m g 、 0 . 6 m m o l) を添加した。その混合物を、しっかりと蓋をしたバイアルの中で、 1 2 時間、室温で攪拌した。その反応混合物を逆相 H P L C ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$) に供し、単離された生成物を凍結乾燥させて、生成物を白色の固体として得た。

【 0 1 5 6 】

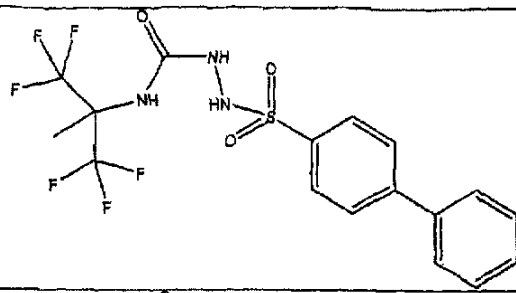
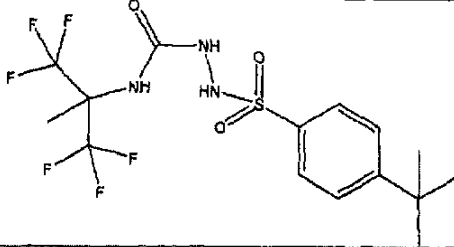
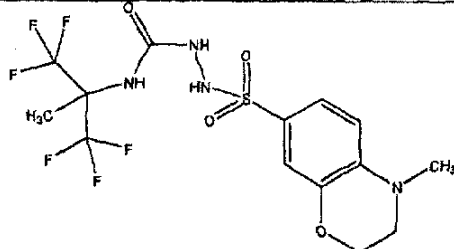
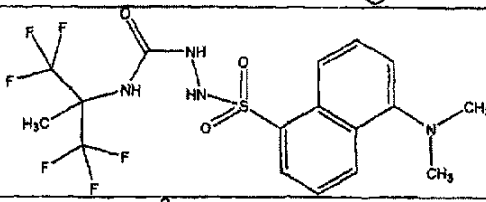
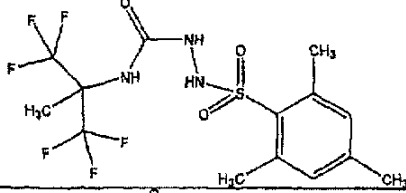
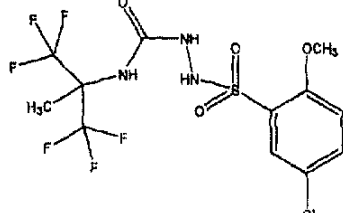
(実施例 5 2 ~ 9 9)

実施例 5 2 ~ 9 9 の化合物は、実施例 5 1 について上で述べた一般手順に従って、化合物 1 3 (a) を使用し、それを次のアミンまたはアニリンと反応させることによって調製した：モルホリン、2 - アセチルアニリン、ピペリジン、3 , 4 , 5 - トリメトキシアニリン、4 - トリフルオロメチルアニリン、4 - メチルピペラジン、1 - アミノナフタレン、2 - クロロアニリン、4 - フェニルピペリジン、2 - フェニルアニリン、2 , 6 - ジフルオロアニリン、2 - アミノベンズアミド、2 - クロロ - 6 - フルオロアニリン、3 - トリフルオロメチルアニリン、2 - アミノベンゼンスルホンアミド、5 - アミノ (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキサン) 、 3 - トリフルオロメトキシアニリン、4 - トリフルオロメトキシアニリン、4 - メチルピペリジン、2 - アミノナフタレン、2 - フルオロアニリン、2 , 6 - ジメトキシアニリン、4 - アミノ - 3 - トリフルオロメトキシ安息香酸、アニリン、3 - シアノアニリン、3 - メトキシアニリン、2 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) アニリン、3 - アミノベンゼンスルホンアミド、3 - フルオロアニリン、4 - ブロモアニリン、2 - シアノアニリン、4 - シアノアニリン、3 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキサン、4 - クロロアニリン、3 - メチルアニリン、4 - アミノベンゼンスルホンアミド、2 , 6 - ジブロモアニリン、2 - メチルアニリン、4 - メチルアニリン、ピロリジン、4 - フルオロアニリン、2 , 4 - ジブロモアニリン、アゼパン、4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシアニリン、2 - トリフルオロメトキシアニリン、2 - トリフルオロメチルアニリン、および 2 - メトキシアニリン。

10

20

【表 13】

実施例 番号	構造	名称
1		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-(フェニル))フェニル]スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
2		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-(2-メチル-2-プロピル)フェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
3		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(7-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
4		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(5-(1-(ジメチルアミノ)ナフチル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
5		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
6		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3-クロロ-6-メトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

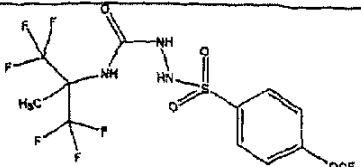
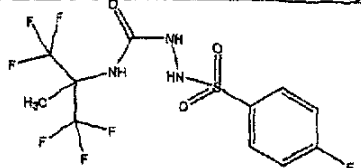
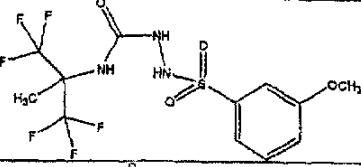
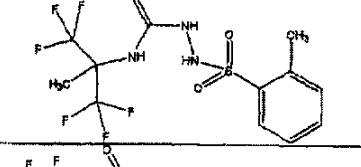
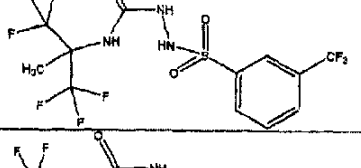
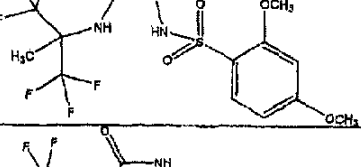
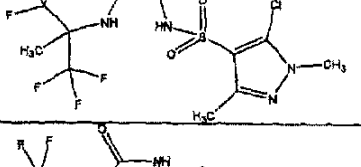
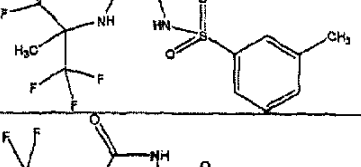
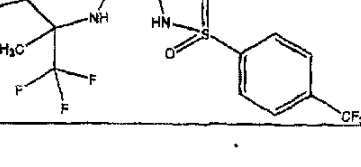
7		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3, 6-ジメトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
8		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-(1, 2, 3-チアゾリル)フェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
9		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
10		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
11		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
12		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
13		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-ジフルオロメトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
14		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3-フルオロ-4-クロロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

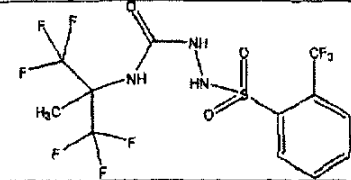
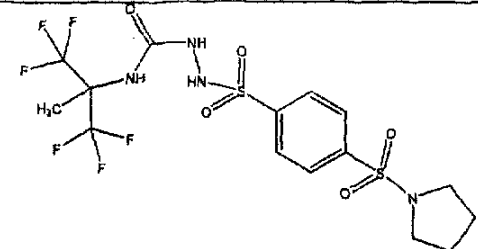
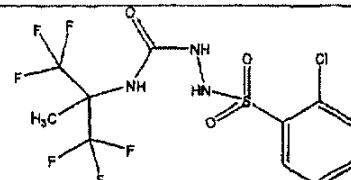
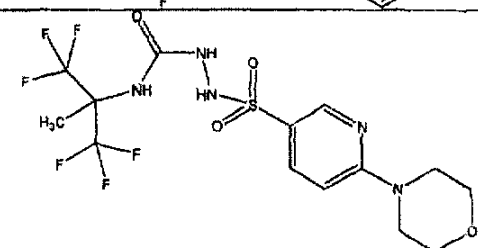
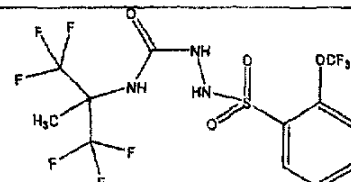
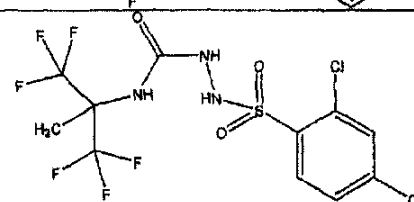
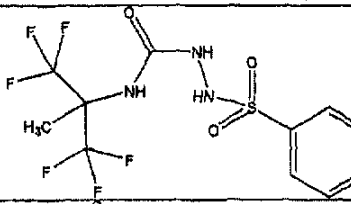
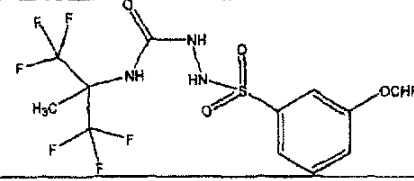
15		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[4-(トリフルオロメトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
16		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[4-フルオロフェニル]スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
17		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[3-メトキシフェニル]スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
18		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[2-メチルフェニル]スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
19		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
20		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[2,4-ジメトキシフェニル]スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
21		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[2-(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾリル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
22		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[3-メチルフェニル]スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
23		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[4-(トリフルオロメチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

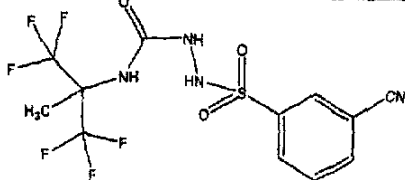
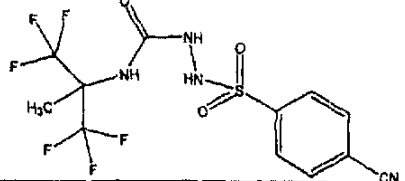
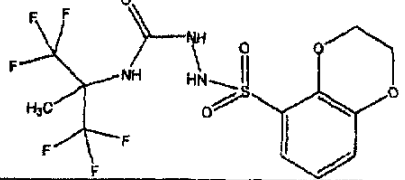
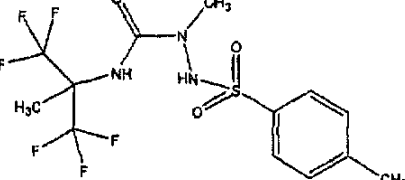
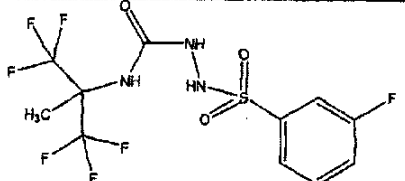
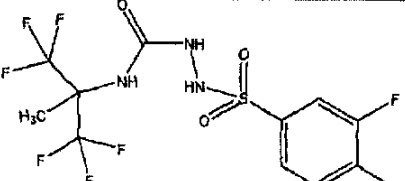
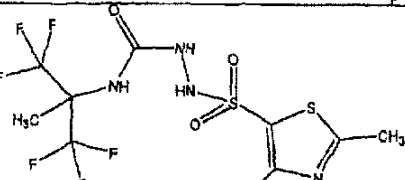
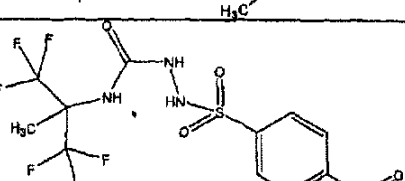
24		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2-トリフルオロメチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
25		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[4-(ピロリジン-1-ルスルホニル)フェニルスルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
26		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2-クロロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
27		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[2-(5-モルホリン-4-イル)ピリジルスルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
28		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2-トリフルオロメトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
29		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
30		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(フェニルスルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
31		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3-ジフルオロメトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

32		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3-シアノフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
33		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3-シアノフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
34		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[5-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
35		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1-メチルヒドラジン-1-カルボキサミド
36		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
37		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
38		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
39		N-2-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-アセチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

40		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
41		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
42		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
43		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチルヒドラジン-1-カルボキサミド
44		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
45		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(2,6-ジトリフルオロメチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
46		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-メチルカルボキサミド

10

20

30

47		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-5-イル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
48		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
49		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
50		N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロピル)-2-[メチルスルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド
51		4-フェニルピペラジン-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-カルボキサミド
52		4-モルホリノ-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-カルボキサミド
53		1-(2-アセチルフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素

10

20

30

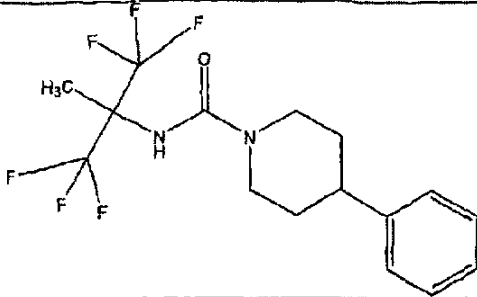
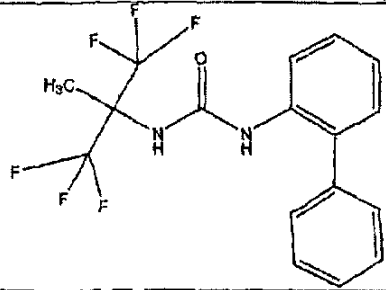
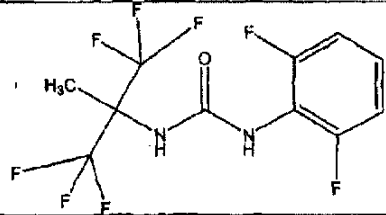
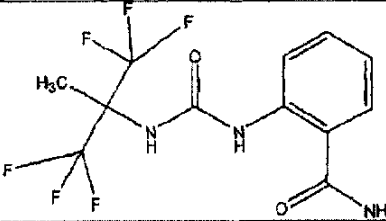
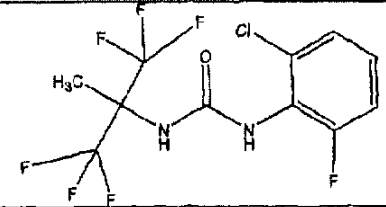
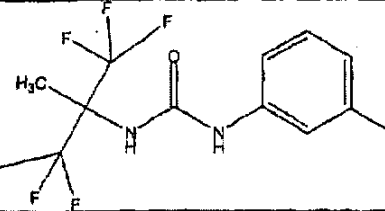
40

54		1-ピペリジノ-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-カルボキサミド
55		1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-尿素
56		1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
57		4-メチルピペラジノ-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-カルボキサミド
58		1-ナフタレン-1-イル-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
59		1-(4-クロロフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素

10

20

30

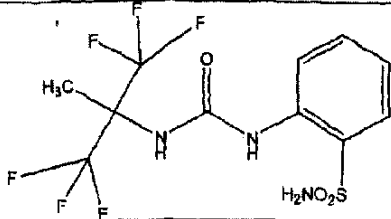
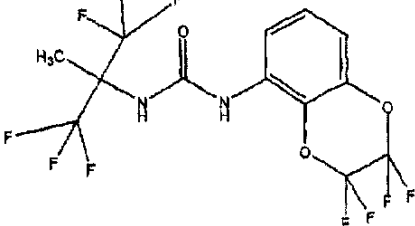
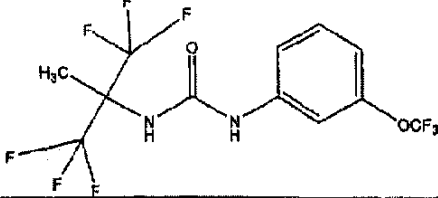
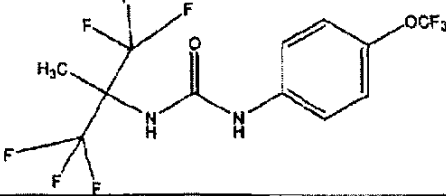
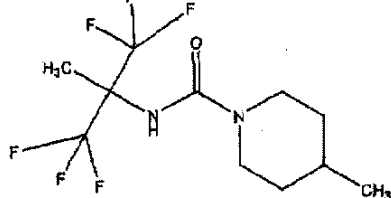
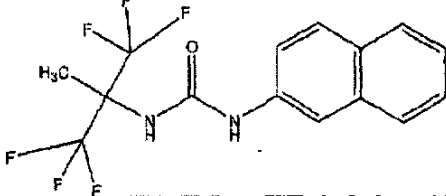
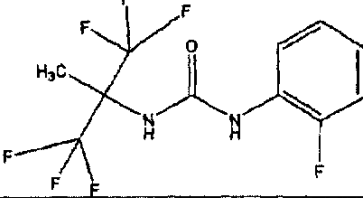
60		<p>4-フェニルピペリジン-1-イル-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-カルボキサミド</p>
61		<p>1-(2-フェニル(フェニル))-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素</p>
62		<p>1-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素</p>
63		<p>2-[3-(1,1-ビス(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-ウレイド]ベンズアミド</p>
64		<p>1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素</p>
65		<p>1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素</p>

10

20

30

40

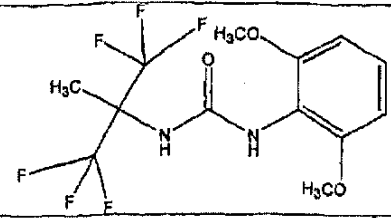
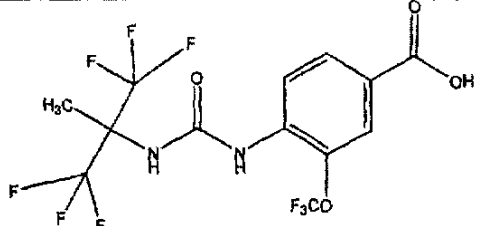
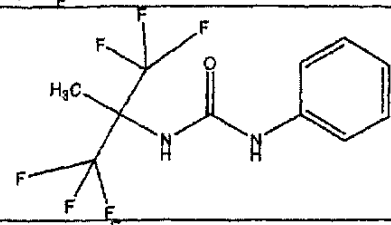
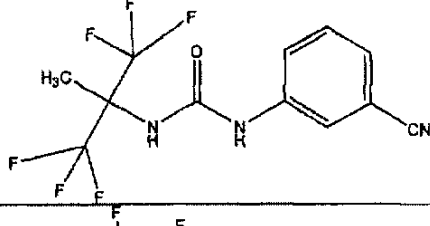
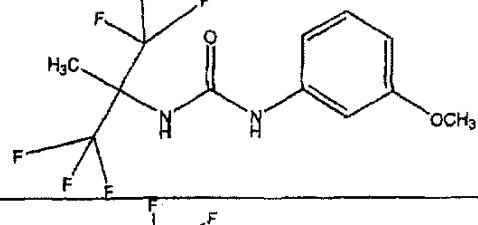
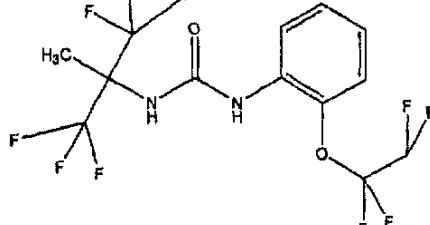
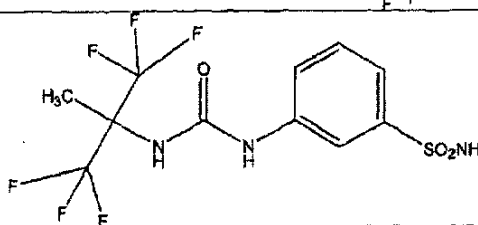
66		2-[3-(1,1-ビス(トリフルオロメチル)エチル)-ウレイド]ベンゼンスルホンアミド
67		1-(2,2,3,3-テトラフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
68		1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
69		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
70		4-メチル-1-ピペリジン-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-カルボキサミド
71		1-ナフタレン-2-イル-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
72		1-(2-フルオロフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素

10

20

30

40

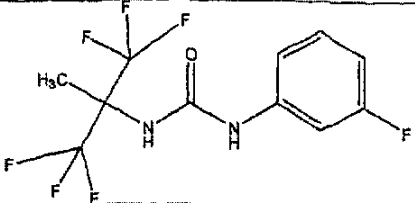
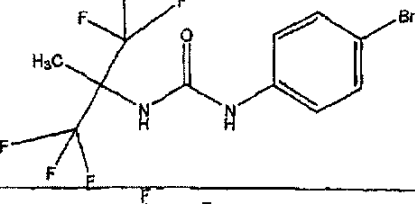
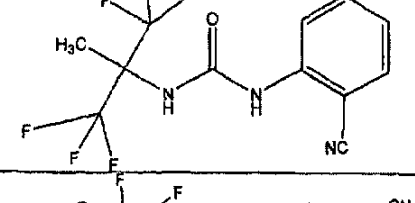
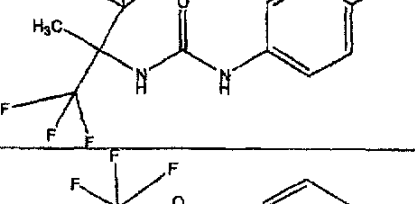
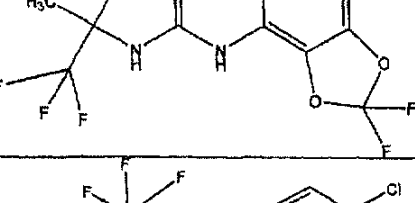
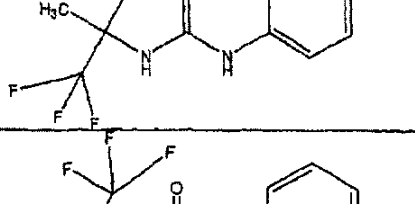
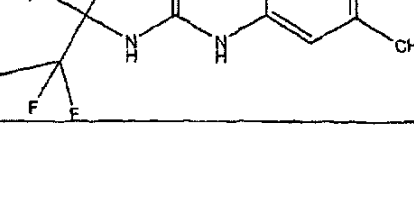
73		1-(2,6-ジメトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
74		3-トリフルオロメトキシ-4-[3-(1,1-ビス-トリフルオロメチルエチル)-ウレイド]安息香酸
75		1-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
76		1-(3-シアノフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
77		1-(3-メトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
78		1-(2-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
79		3-[3-(1,1-ビス-トリフルオロメチルエチル)-ウレイド]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

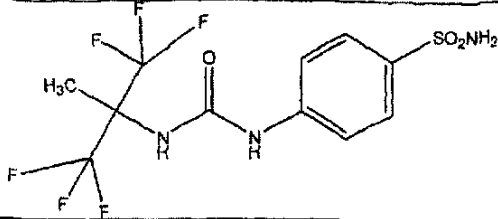
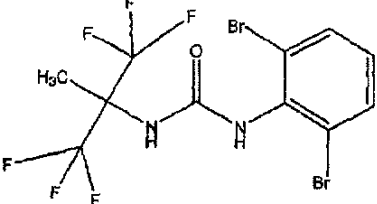
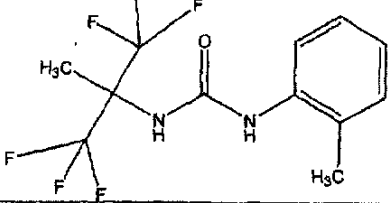
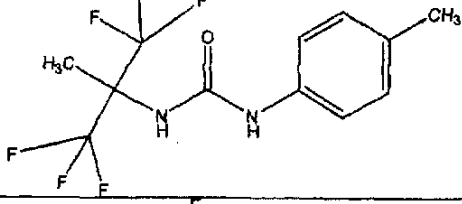
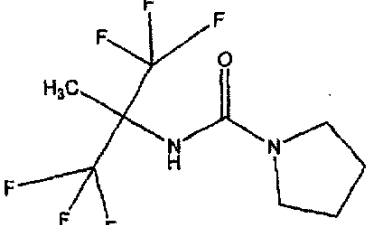
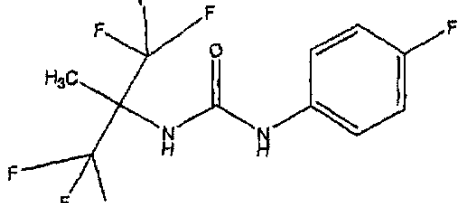
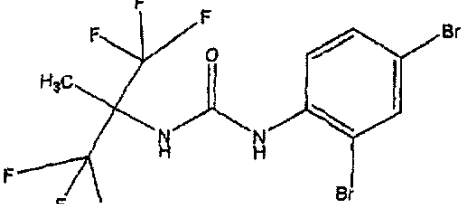
80		1-(3-フルオロフェニル) -3-(2,2,2-トリフル オロ-1-メチル-1-トリフ ルオロメチルエチル)-尿素
81		1-(4-ブロモフェニル)-3- (2,2,2-トリフルオロ- 1-メチル-1-トリフルオロメ チルエチル)-尿素
82		1-(2-シアノフェニル)-3- (2,2,2-トリフルオロ- 1-メチル-1-トリフルオロメ チルエチル)-尿素
83		1-(4-シアノフェニル)-3- (2,2,2-トリフルオロ- 1-メチル-1-トリフルオロメ チルエチル)-尿素
84		1-(2,2-ジフルオロベンゾ [1,3]ジオキソール-4-イ ル)-3-(2,2,2-トリフル オロ-1-メチル-1-トリフ ルオロメチルエチル)-尿素
85		1-(4-クロロフェニル)-3- (2,2,2-トリフルオロ- 1-メチル-1-トリフルオロ メチルエチル)-尿素
86		1-(3-メチルフェニル)-3- (2,2,2-トリフルオロ- 1-メチル-1-トリフルオロ メチルエチル)-尿素

10

20

30

40

87		4-[3-(1,1-ビストリフルオロメチルエチル)-ウレイド]ベンゼンスルホンアミド
88		1-(2,6-ジブロモフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
89		1-(2-メチルフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
90		1-(4-メチルフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
91		1-ピロリジニル-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-カルボキサミド
92		1-(4-フルオロフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
93		1-(2,4-ジブロモフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素

10

20

30

40

94		アゼパン-1-カルボン酸(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-アミド
95		1-(4-ブromo-2-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
96		1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
97		1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素
98		1-(2-メトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル)-尿素

【0157】

(アッセイ1)

化合物ライブラリからの約400,000の化合物をこのアッセイで試験した。アッセイプレートは次のように準備した。Vero細胞を集密度80%で96ウエルプレートにプレートイングした。前記ライブラリからの試験化合物(プレート当たり80)を5μMの最終濃度でウエルに添加した。その後、タカリベウイルス(TRVL 11573)を、5日後に90%CPEを生じさせるウイルス稀釈度(ウイルスストックの800倍稀釈溶液と事前決定;感染多重度[MOI]約0.001)で添加した。プレートを37、5%CO₂で5日間、インキュベートし、その後、5%グルタルアルデヒドで固定し、0.1%クリスタルバイオレットで染色した。Molecular Devices VersaMax Tunable Microplate Readerを使用し、OD570で、分光計測によりウイルスCPEの程度を定量した。各化合物の阻害活性は、ウイルス感染細胞ウエルの平均OD570から試験化合物ウエルのOD570を引き、その後、模擬感染細胞ウエルの平均OD570で割ることによって計算した。結果は、その化合物によって付与されたタカリベウイルスCPE活性に対する保護率を表す。このアッセイでの「ヒット」は、試験濃度(5(J.M.))で50%より多くのウイルス誘導CPEを阻害した化合物と定義した。タカリベウイルス HTS キャンペーンにおいてスクリーニングした約400,000の化合物のうち、2,347のヒットが特定された(ヒット率0.58%)。

【 0 1 5 8 】

クオリティーヒット (quality hit) は、許容される化学構造、抗ウイルス能力および選択性ならびに抗ウイルス活性のスペクトルを示す阻害化合物 (ヒット) と定義する。具体的には、(上記で説明した) HTS アッセイにおいてヒットと特定された化合物を4つの基準に対して評価した: (i) 化学的な取り扱いの容易さ、(ii) 阻害能力、(iii) 阻害選択性、および (iv) 抗ウイルス特異性。HTS パラメータに基づき、すべてのヒットは、5 μ M より小さい EC₅₀ 値を有する。この初期基準を満たす化合物の化学構造を化学的な取り扱いの容易さについて目視検査した。化学的に取り扱いが容易な化合物は、妥当な化学方法論を用いて合成により入手できる実体と定義され、これは、化学的に安定な官能基および (潜在的) 薬物様品質を有する。この薬化学フィルタに通ったヒットをそれらの阻害能力について評価した。EC₅₀ 値は、一般には8種の化合物濃度 (50 μ M、15 μ M、5 μ M、1.5 μ M、0.5 μ M、0.15 μ M、0.05 μ M および 0.015 μ M) にわたる化合物阻害活性のプロットから決定した。そのヒットが、選択的阻害剤であるかどうかを評定するために、標準的な細胞増殖アッセイを用いて細胞機能に対する効果を判定した。代謝活性細胞におけるミトコンドリア酵素による不溶性青色ホルマザン結晶への3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド (MTT) のインサイチュ還元を測定する、テトラゾリウムに基づく比色法を用いて、50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) を決定した。可溶化結晶を分光計測により定量した。そのEC₅₀ およびCC₅₀ 値を用いて、選択指数 (SI) を計算した ($SI = CC_{50} / ED_{50}$)。少なくとも10のSI値を有するヒットをさらに考慮した。

10

20

【 0 1 5 9 】

多数の関連ウイルスおよび非関連ウイルスに対して化合物を試験することにより、ヒット化合物により示される抗ウイルス活性の特異性を判定した。化合物を様々な非関連DNAウイルス (HSV、CMV、ワクシニアウイルス) およびRNAウイルス (RSV、ロタウイルス、リフトバレー熱、エボラウイルス、エボラGP擬似型、ラッサGP擬似型、HIV env 擬似型) に対して試験する。さらなる開発のために選択されるであろう化合物は、選択された元の標的ウイルスに対して選択的であり、非関連ウイルスに対して不活性であるものである。

【表 1 4】

実施例 番号	タカリベ EC_{50} A= <0.5 μ M B= 0.5 ~ <1.0 μ M C= 1.0 ~ <5 μ M D= \geq 5 μ M	Candide I A= <0.5 μ M B= 0.5 ~ <1.0 μ M C= 1.0 ~ <5 μ M D= \geq 5 μ M
1	A	
2	A	
3	A	
4	A	
5	A	
6	A	
7	A	
8	A	
9	A	
10	A	
11	A	
12	A	
13	A	
14	B	
15	B	
16	B	
17	B	
18	B	
19	B	
20	B	
21	B	C
22	B	
23	B	
24	C	
25	C	
26	C	
27	C	
28	C	
29	C	
30	C	
31	C	
32	C	
33	C	
34	C	
35	C	
36	C	
37	C	
38	C	
39	C	D
40	C	
41	C	
42	C	
43	C	
44	C	

10

20

30

40

実施例 番号	タカリベ EC ₅₀ A= <0.5 μ M B= 0.5 ~ <1.0 μ M C= 1.0 ~ <5 μ M D= \geq 5 μ M	Candide I A= <0.5 μ M B= 0.5 ~ <1.0 μ M C= 1.0 ~ <5 μ M D= \geq 5 μ M
45	C	
46	D	
47	D	
48	D	
49	D	
50	D	

10

実施例 番号	タカリベ EC ₅₀ A= <0.5 μ M B= 0.5 ~ <1.0 μ M C= 1.0 ~ <5 μ M D= \geq 5 μ M
51	A
52	A
53	B
54	B
55	B
56	B
57	C
58	C
59	C
60	C
61	C
62	C
63	C
64	C
65	C
66	C
67	C
68	C
69	C
70	C
71	C
72	C
73	C
74	C
75	C
76	C
77	C
78	C
79	C
80	C
81	C
82	C
83	C
84	C
85	D
86	D
87	D
88	D
89	D
90	D

20

30

40

91	D
92	D
93	D
94	D
95	D
96	D
97	D
98	D

【0160】

(アッセイ2)

様々な異なる供給源から多年にわたって蓄積された400,000の化合物の広範な、よくバランスのとれたコレクションである化学物質ライブラリを作り、スクリーニングした。このライブラリは、以下の化学的記述子を含む、特性空間全体にわたる広い適用範囲を実現する：n-オクタノール/水分配係数の対数計算値(ClogP)、極性(水接触可能表面積(PSA)、球形性(三次元構造)および分子量(平均：394.5ダルトン)。

【0161】

(細胞およびウイルス)

2 mM L-グルタミン、25 µg/mL ゲンタマイシンおよび10%熱不活性化ウシ胎仔血清(FBS)を補足したイーグル最小必須培地(MEM、Gibco)では、Vero細胞(アフリカミドリザル腎臓上皮、ATCC #CCL-81)を成長させた。感染培地(IM)については、血清濃度を2%に低下させた。10%熱不活性化FBSおよび1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含有するMEMにおいて、HEp-2細胞(ヒト咽頭上皮癌；ATCC #CCL-23)を培養した。10%熱不活性化FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1% L-グルタミン(Invitrogen 25030-81)、1%非必須アミノ酸(Invitrogen #11140-050)、1%ピルビン酸ナトリウム(Invitrogen #11360-070)および2%重炭酸ナトリウムを含有するMEMにおいて、MRC-5細胞(ヒト正常肺線維芽細胞；ATCC #CCL-171)を培養した。1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1% L-グルタミン、1%非必須アミノ酸、1%ピルビン酸ナトリウムおよび2%重炭酸ナトリウムならびに62.5 µg/mL トリプシンを含有し、ウイルス感染中、血清が無い状態のMEMにおいてMA104細胞(アフリカミドリザル腎臓上皮、ATCC CRL-2378.1)を培養した。すべての細胞株を37 °Cおよび5% CO₂でインキュベートした。RSウイルス(RSV；A分離株)、リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV；Armsstrong E350分離株)、サイトメガロウイルス(CMV；AD-169分離株)、単純疱疹ウイルス1(HSV-1；KOS分離株)、ワクシニアウイルス(WR株)、タカリベウイルス(TRVL 11573株)およびロタウイルス(WA株)は、ATCCから入手した(それぞれ、#VR-1422、#VR-1540、#VR-134、#VR-538、#VR-1493、#VR-1354、#VR-114および#VR-2018)。Candid 1およびアマパリ BeAn 70563は、University of Texas Medical Branch(テキサス州、ガルヴェストン)のDr. R. R. Overton Teshから入手した。研究は、BSL-4ウイルス(ラッサ、マチュポ、グアナリトおよびフニン)で行い、ならびに、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス(SARS-CoV)は、USAMRIID(メリーランド州、フォートディートリック)において共同研究者が行った。

【0162】

(特異性スクリーニングのための抗ウイルスアッセイ：細胞変性効果(「CPE」)アッセイ、ウイルスプラーク減少アッセイおよびELISA)

ウイルスCPEアッセイを用いて、タカリベウイルス(Vero細胞)、Candid-1ワクチンウイルス(Vero細胞)、アマパリウイルス(Vero細胞)、SARS-CoV(Vero細胞)、HSV-1(Vero細胞)、RSV(HEp-2細胞)、ワクシニアウイルス(

10

20

30

40

50

Vero細胞)およびロタウイルス(MA 104)に対する化合物の抗ウイルス効果を評価した。酵素連結免疫測定法(「ELISA」)を用いて、CMV(MRC-5細胞)およびLCMV(Vero細胞)に対する化合物の抗ウイルス効果を評価した。これらすべてのアッセイは、2%熱不活性化FBSを含有する適切な培地において行った。使用の24時間前に、96ウエル細胞培養プレートに、ウエル当たり 1.5×10^4 (Vero)、 2.2×10^4 (HEp-2およびMA 104)ならびに 4.5×10^4 (MRC-5)の細胞を接種した。化合物感受性試験のために、化合物(100% DMSOで可溶化したもの)を、 $50 \mu\text{M}$ 、 $15.8 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $1.6 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $0.16 \mu\text{M}$ 、 $0.05 \mu\text{M}$ 、 $0.016 \mu\text{M}$ および $0 \mu\text{M}$ の最終濃度で、二重反復ウエルに添加した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は、0.5%であった。ウイルスストックを別の実験で力価測定して、3日後(HSV-1、ロタウイルスおよびワクシニア)もしくは4日後(SARS-CoV、RSV、タカリベウイルス、Candid 1 ワクチンウイルスおよびアマパリウイルス)に細胞単層の90%破壊が生じる濃度、または3日後(LCMV)もしくは4日後(CMV)に 650 nm の光学密度(OD_{650})で2.5のELISAシグナルを生じさせる濃度を決定した(CPEアッセイ)。これらの前もって樹立しておいたウイルス希釈溶液を、化合物の系列希釈溶液が入っているウエルに添加した。未感染細胞およびウイルスを受けた細胞を、化合物を伴わず、各アッセイプレートに含めた。加えて、入手可能な場合には参照物質を各アッセイプレートに含めた(HSV-1およびCMVについてはガンシクロビル(gancyclovir)、Sigma #G2536; LCMVおよびRSVについてはリバビリン、Sigma #R9644; ならびにワクシニアウイルスについてはリファンピシン、Sigma #R3501)。プレートを37 °Cおよび5% CO_2 で、3日間(HSV-1、ロタウイルス、LCMV、ワクシニアウイルス)または4日間(タカリベウイルス、アマパリウイルス、Candid 1 ウイルス、SARS-CoV、RSVおよびCMV)インキュベートした。HSV-1、SARS-CoV、ロタウイルス、ワクシニアウイルス、RSV、タカリベウイルス、アマパリウイルス、Candid 1 ワクチンウイルス感染プレートは、クリスタルバイオレット染色のための処理を行い、一方、CMVおよびLCMVで感染させたプレートは、ELISA分析のための処理を行った。クリスタルバイオレット染色については、プレートを5%グルタルアルデヒドで固定し、0.1%クリスタルバイオレットで染色した。プレートをすすぎ、乾燥させた後、Microplate Readerを用いて、 570 nm での光学密度(OD_{570})を測定した。ELISA分析については、LCMVおよびCMV感染プレートから培地を除去し、細胞を室温で、20分間、100%メタノール(Fisher、CAS #67-56-1、HPLCグレード)で固定した。そのメタノール溶液を除去し、プレートをPBSで三回洗浄した。1時間、37 °Cでの $130 \mu\text{L}$ のSuperblock Blocking Buffer(Pierce #37515)の添加により、非特異的結合部位をブロックした。そのブロック剤を除去し、ウエルをPBSで3回洗浄した。0.1% Tween-20を含有するSuperblock Blocking Buffer中の、LCMV核タンパク質(NP)特異的モノクローナル抗体(カリフォルニア州、ラ・ホーヤのThe Scripps Research InstituteのJuan Carlos de la Torreの気前のよい寄贈品)の1:20希釈溶液 $30 \mu\text{L}$ またはCMV(タンパク質52とユニークな長い遺伝子(unique long gene)44の産物)特異的モノクローナル抗体(Dako、#M0854)の1:200希釈溶液 $30 \mu\text{L}$ を添加した。37 °Cで1時間インキュベートした後、その1次抗体溶液を除去し、0.1% Tween-20を含有するPBSでウエルを3回洗浄した。0.1% Tween-20を含有するSuperblock Blocking Buffer中で1:4000希釈(LCMV)または1:4000希釈(CMV)したヤギ抗マウスホースラディッシュペルオキシダーゼ結合モノクローナル抗体(Bio-Rad #172-1011) $40 \mu\text{L}$ をそれらのウエルに添加し、それらのプレートを1時間、37 °Cでインキュベートした。その二次抗体溶液を除去し、ウエルをPBSで5回洗浄した。 $130 \mu\text{L}$ の3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン基質(Sigma #T0440)の添加によりアッセイを15分間展開して、ペルオキシダーゼ活性を定量した。得られた反応生成物の OD_{650} を、 650 nm フィルタ

10

20

30

40

50

を備えたMolecular Devices Kinetic Microplate Readerを用いて測定した。

【0163】

タカリベウイルスに対する抗ウイルス活性を3つの方法により評価した：CPEアッセイ、プラーク減少、およびウイルス収量阻害アッセイ。HTS CPEアッセイについては、Vero細胞を96ウエルプレートに集密度80%でプレーティングした。前記ライブラリからの試験化合物（プレート当たり80）を5 μ Mの最終濃度でウエルに添加した。その後、タカリベウイルスを、5日後に90% CPEを生じさせるウイルス稀釈度（感染多重度（「MOI」）約0.001）で添加した。プレートを37 °Cおよび5% CO₂で5日間インキュベートし、その後、5%グルタルアルデヒドで固定し、0.1%クリスタルバイオレットで染色した。Envision Microplate Readerを使用し、OD₅₇₀で、分光計測によりウイルスCPEの程度を定量した。各化合物の阻害活性は、ウイルス感染細胞ウエルの平均OD₅₇₀から試験化合物ウエルのOD₅₇₀を引き、その後、模擬感染細胞ウエルの平均OD₅₇₀で割ることによって計算した。結果は、各化合物によって付与されたタカリベウイルスCPE活性に対する保護率を表す。このアッセイでの「ヒット」は、試験濃度（5 μ M）で50%より多くのウイルス誘導CPEを阻害した化合物と定義した。化学的な取り扱いの容易さを有するヒットを、それらの阻害剤能力について、さらに評価した。阻害濃度50%（EC₅₀）値は、8種の化合物濃度（50 μ M、15 μ M、5 μ M、1.5 μ M、0.5 μ M、0.15 μ M、0.05 μ Mおよび0.015 μ M）にわたるCPEアッセイ後の化合物阻害活性のプロットから決定した。すべての決定は、二重重複で行った。

【0164】

プラーク減少アッセイでは、6ウエルプレートにおいて成長させたVero細胞単層を、様々な濃度の化合物の不在下および存在下において、約50 PFU/ウエルで感染させた。37 °Cで1時間のウイルス吸着後、残留接種材料を、1% Seaplaqueアガロース（脱イオン水中のもの）と2x MEMとの50:50混合物により置換した。37 °Cで5~7日インキュベートした後、プラークをカウントした。ウイルスプラーク数を50%減少させるために必要な化合物濃度としてEC₅₀を計算した。USAMRIIDで、BLS 4条件下、（ラッサ、マチュポ、グアナリトおよびフニンウイルスでの）プラーク減少アッセイを次のとおり行った：各ウイルスの200のPFUを用いてVero細胞を感染させた。ウイルス吸着後、1%アガロースを含有し、試験化合物を欠くか、15 μ Mから0.05 μ Mの範囲の異なる濃度で試験化合物を含有する完全培地で細胞単層をすすぎ、かぶせた。37 °Cで5日インキュベートした後、それらの単層をニュートラルレッドで染色し、プラーク数をカウントした。

【0165】

ウイルス収量減少アッセイでは、24ウエルプレートにおいて成長させたVero細胞に、異なる濃度の化合物の存在下、1つの濃度につき2つのウエルで、0.1の感染多重度（「MOI」）でタカリベウイルスを感染させた。37 °Cで48時間インキュベートした後、ウイルスを回収し、ウイルス収量をVero細胞におけるプラーク形成によって判定した。上で示したとおりEC₅₀値を計算し、類似の計算を行ってEC₉₀およびEC₉₉を決定した。

【0166】

（細胞毒性アッセイ）

細胞機能に対する化合物の効果を判定するために細胞増殖アッセイによって細胞生存度を測定して、50%細胞毒性濃度（CC₅₀）を計算した。EC₅₀に対するこの値の比は、選択指数（S.I. = CC₅₀ / EC₅₀）と呼ばれる。2つのタイプのアッセイを用いて、細胞毒性を判定した。一方は、3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2,5-ジフェニル-テトラゾリウムブロマイド（MTT）の還元を測定する比色法であった。他方は、レサズリン（resazurin）（アラマーブルー）の還元を測定する蛍光定量法を用いる。両方の方法が、類似のデータをもたらした。96ウエルプレートにおける集密培養物を、抗ウイルスアッセイにおいて用いたものと同等のインキュベーション条件

10

20

30

40

50

を用いて、異なる濃度の化合物に、各濃度につき2ウエルで暴露した。

【0167】

(薬化学)

幾つかの強力な化合物をタカリベHTSにより特定し、幾つかの構造タイプクラスタに分類した。抗ウイルス活性および化学的な取り扱いの容易さに基づきプロトタイプに相当するST-336(FW=407.3)を有する1つの化合物クラスタをさらなる開発のために選んだ。ST-336のレトロ合成分析を通して、アシルヒドラジドとイソシアネートを合わせることでより単一合成工程で類似体のライブラリを収束的に作製できると判定した。この化学現象を用いて、165の類似体を調製し、最も強力なものをインビトロ代謝について試験した(S9)。

10

【0168】

(添加時間実験)

この実験は、抗ウイルス性化合物の作用メカニズムを特性付けするために設計した。Vero細胞を24ウエル培養プレートで成長させた。細胞が集密度70~80%に達したら培地を除去し、感染媒地で置換した。細胞をタカリベウイルスにMOI=0.1で感染させた。1時間吸着させた後、ウイルス接種材料を除去し、新たな感染媒地で置換した。感染の1時間前、感染時点または感染後特定の時点(感染後、1~20時間の時点)で、二重重複ウエルを3μM ST-336で処理した。対照感染細胞培養物は、薬物ビヒクル(DMSO)のみで処理した。吸着の1時間後にST-336を除去し、単層を冷PBS-Mで2回洗浄し、新たな感染媒地で置換した。感染後24時間の時点で細胞を回収し、上記で説明したとおり力価測定した。

20

【0169】

別実験では、6ウエルシャーレにプレーティングしたVero細胞をタカリベウイルスにMOI=4で感染させた。吸着は、1時間行った。感染前1時間の時点、感染中、および感染後1時間の時点で、3μMのST-336を1時間にわたって添加した。薬物添加およびウイルス感染後、単層を完全培地で3回洗浄した。最後の薬物添加の4時間後、プラークが発現するまで、化合物を含まない1%アガロースを単層にかぶせた。感染後5~7日の時点で、単層を固定し、クリスタルバイオレットで染色し、プラーク数をカウントした。

【0170】

(完全ウイルスに結合する化合物についてのアッセイ)

この実験は、タカリベウイルスに対するST-336の結合/融合阻害特性を試験するために設計した。2%ウシ胎仔血清を含有するMEMにおいてVero細胞を成長させた。この実験については、細胞を24ウエル培養プレート内で集密度70~80%に成長させた。一組の試験管において、タカリベウイルス(400pfu)を1%DMSOで処理し、感染媒地で10倍系列希釈し、特定濃度のST-336(400pfu+0.5μM ST-336、400pfu+0.05μM ST-336)またはDMSOのみ(400pfuまたは400pfu+DMSO)で処理した。別の組みの試験管において、タカリベウイルス(4000pfu)を5μM ST-336で処理し、感染媒地で10倍系列希釈した。これらの懸濁液をウエル内でプレーティングし、1時間吸着させた後、接種材料を除去し、MEM中0.5% Seaplaqueアガロースをかぶせた。DMSO対照ウエルにおいて細胞傷害効果が観察されるまで、プレートを37℃でインキュベートした。細胞を5%グルタルアルデヒドで固定し、プラークを見えるようにするために0.1%クリスタルバイオレットで染色した。

30

40

【0171】

ウイルス粒子上の融合前Fタンパク質(pre-fusion F-protein)へのST-336の結合特性を試験するために利用したもう1つのアッセイは、透析実験であった。精製タカリベウイルス(1000pfu)を5μMのST-336または0.5%DMSOとともにインキュベートした。それらの懸濁液を、透析槽において、4℃で一晩、透析した。透析の24時間後、ウイルス懸濁液のVero細胞に対する力価を測定した。1時間吸着させた

50

後、接種材料を除去し、MEM中0.5% Seaplaqueアガロースの上敷きを適用した。そのプレートを、細胞傷害効果が観察されるまで、37℃でインキュベートした。細胞を5%グルタルアルデヒドで固定し、0.1%クリスタルバイオレットで染色した。透析されたウイルス-薬物サンプル中に遊離薬物がないことを確認するために、感染時点で、透析混合物中でウイルスをスパイクし(spike)、上記で説明したようにプラークを発現させた。

【0172】

(薬物耐性変異体ウイルスの単離)

最初に、WTタカリベウイルスの単一プラークを単離した。このプラーク精製のために、6ウェルプレートにおいてVero細胞を50 pfu/ウェルのWTタカリベウイルスに1時間、37℃で感染させた。ウイルス吸着後、接種材料を除去し、各ウェルにMEM中0.5% Seaplaqueアガロースをかぶせ、プラークが見えるまで(5~7日)、37℃でインキュベートした。4つのプラークを選び、24ウェルプレートにおいてVero細胞中でCPEが発現されるまで(5~7日)さらに増幅させた。細胞をかき取ることでよりウイルス感染細胞抽出物を培地に回収し、その後、1.5 mL マイクロ遠心チューブに採集した。各プラーク精製単離物を150 mmプレートでさらに増幅し、その後、1つのウイルスプラーク起源の各ウイルスストックを力価測定した。

【0173】

化合物耐性タカリベウイルス変異体の単離のために、各野生型プラーク精製単離体を3 µMのST-336の存在下において、説明したとおり力価測定した。6ウェルプレート内のVero細胞を、3 µMのST-336を含有する培地中、 $10^4 \sim 10^6$ pfu/ウェルで、1時間感染させ、その後、3 µMのST-336を含有するMEM中の0.5% Seaplaqueアガロースを細胞にかぶせ、プラークが形成するまでインキュベートした。プラークを選び、それらを使用して、化合物が入っていない24ウェルプレートにおいてVero細胞を感染させた。CPEが発現されたら、感染したウェルを回収した。その後、96ウェルプレート上で、化合物を含有せず、1 µMおよび3 µMのST-336を含有する25 µLの純粋なウイルスストックで出発する0.5対数希釈で、各薬物耐性単離物を力価測定した。各突然変異体を数ラウンドのプラーク精製に付した後、最終ウイルスストックを作った。

【0174】

(配列決定)

各タカリベWTウイルス単離体(1~4)および4つの薬物耐性単離物(DR#1~4)からRNAを抽出し、逆転写PCRに使用した。タカリベからのGPCに特異的なプライマー(Tac-フォワード: 5' GCC T A A C T G A A C C A G G T G A A T C (配列番号1)およびTac-リバーズ: 5' T A A G A C T T C C G C A C C A C A G G (配列番号2))を増幅および配列決定に使用した。

【0175】

(溶解度)

2つの試験を用いて、化合物の溶解度を評価した: 様々な濃度の血清を含有するまたは含有しない細胞培養液への溶解度、およびpH 7.4の水性緩衝液への溶解度。これらの溶液を一晩攪拌し、その後、Amicon Centrifree YM-30カラムにより30,000 MWカットオフで濾過して、沈殿する可能性のある化合物およびタンパク質に結合した化合物を除去した。LC/MSまたはUV分光分析により、化合物を定量した。

【0176】

(安定性)

インビトロ代謝安定性は、大部分の薬物についての主生体変換経路であることが知られている酸化抱合酵素(oxidative conjugation enzyme)(例えば、シトクロムP450、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)の供給源として様々な種からの均質化肝臓の9000 x gの上清(S9)を使用して、Absorption System(ペンシルバニア州、エ

10

20

30

40

50

クストン)により判定した。代謝安定性は、質量分光分析により、S9画分におけるインキュベーション時間にわたっての親化合物の残存率として測定した。簡単に言うと、ヒト、ラット、マウスおよびモルモットのS9画分をXenotech(カンザス州、レネクス)から入手した。補因子カクテルを引いた反応混合物(1mg/mL 肝臓S9画分、1mM NADPH、1mM UDPGA、1mM PAPS、1mM GSH、100mM リン酸カリウム(pH7.4)、10mM 塩化マグネシウム、10μM 試験品)を調製し、37℃で3分間、平衡化した。反応混合物のアリコートを負の対照として取った。反応混合物のみに補因子カクテルを添加することにより反応を開始させ、その後、反応混合物および負の対照を37℃の振盪水浴内でインキュベートした。0分、15分、30分および60分の時点でアリコート(100μL)を三重重複で取り出し、900μLの氷冷50/50 アセトニトリル/dH₂Oと併せることにより反応を停止させた。各サンプルをLC/MS/MSにより分析した。残存率の自然対数を時間に対してプロットした。線形フィットを用いて、速度定数を決定した。試験品の残存率が10%未満であった場合のフィットは切り捨てた。試験品および対照品の消失に関連した消失半減期を決定して、それらの相対代謝安定性を比較した。

【0177】

(遺伝毒性)

試験的細菌突然変異誘発力アッセイ(Ames試験)を用いて、化合物の遺伝毒性の可能性を評価した。このアッセイには、以前に記載された³²ような代謝活性化(Aroclor 101誘導ラット肝臓S9)を伴うおよび伴わないS.チフィムリウム(S. typhimurium)テスター株 TA7007およびTA7006(単一塩基対突然変異)ならびにTA98(フレームシフト突然変異)を利用した。

【0178】

(ラットおよび新生仔マウスにおける薬物動態(「PK」)評価)

選択した化合物の経口薬物動態の分析を、Sprague Dawley ラットにおいて、24時間にわたって血清サンプルを採取する単回投与試験で行った。新生仔マウスPK評価のために、日齢4日のBALB/cマウスに腹腔内(IP)投与し、24時間にわたって血清サンプルを採取した。血漿の50μLアリコートを、1.5mL遠心チューブの中で、内部標準物質(100ng/mL トルブタミド)を含有する100%アセトニトリル 150μLと併せた。サンプルをボルテックスし、13,000rpmで10分間、遠心分離した。その後、その得られた上清の80μLアリコートをHPLCにバイアル分析のために移した。各化合物の血漿中レベルをLC/MS/MSによって判定し、WinNolinソフトウェアを用いて薬物動態パラメータを決定した。

【0179】

(新生仔マウスモデルにおける効能)

ST-294の許容度を判定するために、新生仔(日齢4日)BALB/cマウスに、5日間、0(ビヒクル)、10mg/kg/日、25mg/kg/日または100mg/kg/日のST-294のIP投与を施し、臨床状態を毎日、評価した。

【0180】

タカリベ新生仔マウスモデルにおけるST-294の効能を試験するために、日齢4日のBALB/cマウス(1投与グループに8匹)をIP注射によりマウス1匹当たりタカリベウイルスの3×10³PFU(30XLD₅₀)でチャンレンジし、死亡を終点とした。マウスをブラシーボ(ビヒクル);1日1回、25mg/kgで、10日間、IP投与するリバビリン(MP Biomedical);または1日1回、100mg/kgでもしくは1日2回、50mg/kgで、10日間、IP投与するST-294で、処置した。この試験を通して、マウスを毎日モニターし、1日おきに計量した。病的状態の徴候を示すあらゆるマウスをCO₂窒息により安楽死させた。すべての動物試験は、実験動物研究協会(the Institute for Laboratory Animal Research)に確認し、適切なIACUC検査により承認された。

【0181】

10

20

30

40

50

(結果)

(タカリベと他のBSL 4 NWAとの間の相同性)

現在、アレナウイルス科のウイルス種は、23種認知されている。⁴ これらのウイルスは、2つの群に分類されている：旧世界(ラッサ/LCM)アレナウイルス群および新世界(タカリベ複合体)群。新世界タカリベ複合体は、クレードA、BおよびCと呼ばれる3つの系統発生論的系列を含む。クレードBは、プロトタイプのタカリベウイルス、アマパリウイルスおよび4つの南米カテゴリーA病原体(フニン、マチュポ、グアナリトおよびサビア)を含む。タカリベウイルスは、4つすべてのウイルスタンパク質についてアミノ酸レベルでフニンウイルスと67%から78%同一である。^{2 3} 真性カテゴリーAアレナウイルスでの研究は、最大限の研究所内封じ込め(BSL-4)を必要とし、従って、有意な論理的および安全性の問題点を提示する。タカリベウイルスは、カテゴリーA病原体と近縁であるので、ウイルス複製の阻害剤をスクリーニングするためのHTSアッセイの開発のために、それを代用BSL 2 NWAとして選択した。

10

【0182】

(タカリベHTSアッセイ)

タカリベウイルスは、細胞培養物中でよく成長し、明瞭なウイルス誘導性細胞傷害効果(CPE)を生じさせるので、96ウエルプレートにおけるロバストなHTS CPEアッセイを開発した。CPEアッセイは、化合物の選択計数の計算およびウイルス生活環における任意の必須工程の阻害剤の特定を可能ならしめる全細胞アッセイである。タカリベウイルスHTSアッセイにおいてスクリーニングされた400,000の化合物のうち、2,374のヒットが特定された(ヒット率0.58%)。これらのヒットのすべてが、5 μ M以下のEC₅₀値を有した。その後、これらの2,374のヒットを次の4つの基準に基づき定性した：(i)化学的な取り扱いの容易さ、(ii)阻害能力、(iii)阻害選択性、および(iv)抗ウイルス特異性。化学的に取り扱いが容易な化合物は、妥当な化学方法論を用いて合成により入手できる実体と定義され、これは、化学的に安定な官能基および潜在的薬物様品質を有する。この薬化学フィルターに通したヒットをそれらの阻害能力について評価した。EC₅₀、CC₅₀、および選択指数(XI)値を決定して、そのヒットが選択的阻害剤であるかどうかを評定した。少なくとも10のSI値を有するヒットをさらに考慮した。特定された2,374のヒットのうち、36の化合物は、すべてのクオリティーヒットの特性を示した。これらの化合物は、化学的に取り扱いが容易であり、5 μ M以下のEC₅₀値および10以上のSI値を有した。36のクオリティーヒットの中に、構造タイプの幾つかのクラスターがあった。1つの構造タイプをさらなる開発のために選択した。ST-336は、この系列の代表プロトタイプである。ST-336は、407.33ダルトンの化合物であり、その構造を図1に示す。

20

30

【表 15】

表 1: ST-336 の特異性

ウイルス (アッセイ)		ST-336 (μM)
NWA		
タカリベ		
(CPE)	EC50	0.055
(CPE)	EC90	0.125
(ウイルス収量)	EC90	0.068
(ウイルス収量)	EC99	0.085
(ブラーク減少)	EC50	0.100
Candid1 (CPE)	EC50	0.062
アマバリ (CPE)	EC50	>20*
マチュポ (ブラーク減少)	EC50	0.150
グアナリト (ブラーク減少)	EC50	0.300
フニン (ブラーク減少)	EC50	0.150
OWA		
ラッサ (ブラーク減少)	EC50	>20
LCMV (Elisa)	EC50	>20

結果は、少なくとも2回の独立した判定の平均を表す。

*20 μM は、化合物溶解度の限界を表す。

【0183】

(ST-336 の特性付け)

表1でわかるように、ST-336は、タカリベウイルスおよびカテゴリーA NWA に対してマイクロモル未満の効力、良好な選択性および抗ウイルス特異性を有する。タカリベウイルスに対するウイルス収量減少アッセイにおけるST-336の評価は、0.068 μMおよび0.085 μMのEC₉₀値およびEC₉₉値をそれぞれもたらした。Vero細胞に対するST-336のCC₅₀値は、363より大きい選択指数をもたらす、細胞培養液中のこの化合物の溶解限界を意味する、20 μMより大きい。タカリベウイルスに対するST-336の活性を多数の細胞系統で試験し、すべてのEC₅₀値が、Vero細胞で達成されたものと同様であった(データは示さない)。幾つかのアレナウイルスに対して試験したとき、ST-336は、OWA (LCMウイルスと真性ラッサウイルスの両方)に対して阻害活性を有さなかった(表1)。この薬物は、NWA アマバリウイルスに対しても活性がなかった。これは、アマバリウイルスとタカリベウイルスとの間の近い系統発生的関係^{23, 19}からして、意外な結果であった。この矛盾は、後で、すべてのNWAのGP2の配列決定に従って論じる。しかし、重要なこととして、ST-336は、フニンウイルスのワクチン株(Candid1)ならびにマチュポ、グアナリトおよびフニンに対して強力な抗ウイルス活性を示した(表1)。

【表 16】

表 2: ST-336 の選択性

ウイルス (アッセイ)	ST-336 EC50(μM)
DNA ウイルス	
HSV-1 (CPE)	>20*
CMV (Elisa)	>20
ワクシニア (CPE)	>20
RNA ウイルス	
RSV-A (CPE)	>20
ロタウイルス (CPE)	>20
SARS (CPE)	>20
エボラ (CPE)	>20

結果は、少なくとも2回の独立した判定の平均を表す。

*20 μMは、化合物溶解度の限界を表す。

【0184】

ST-336 が示した抗ウイルス活性の特異性を多数の関連ウイルスおよび非関連ウイルスに対する試験により判定した。表2に示したように、ST-336 は、様々な非関連DNAウイルス (HSV、CMV、ワクシニアウイルス) およびRNAウイルス (RSV、ロタウイルス、SARS およびエボラウイルス) に対して活性を示さなかった。

【0185】

(ST-336 の作用メカニズム)

単一サイクル (24 時間) 時間の添加実験を行って、ウイルス複製サイクル中、いつ、ST-336 が抗ウイルス活性を発揮するかを判定した。感染前または感染後、様々な時点でVero細胞培養物に化合物を添加した後、タカリベウイルス収量に対するST-336 の効果を判定した。ST-336 は、感染の1時間前 (-1 h)、ウイルス吸着中 (0 h)、および感染後の幾つかの時点で添加した。薬物は、逐次添加後、全実験時間にわたって感染細胞培養物上に保持した。対照感染培養物は、薬物ビヒクル (DMSO) のみで処理した。感染後24時間の時点でサンプルを回収し、プラークアッセイによりウイルス収量を判定した。図2Aに示すように、ST-336 は、そのウイルス生活環の非常に初期の段階でしかその阻害効果を発揮しなかった。感染後いずれの時点でのST-336 の添加も、ウイルス収量に影響を及ぼさなかった。これらのデータは、ST-336 がウイルス複製の初期阻害剤であることを示唆している。

【0186】

これらの結果を第二のタイプの添加時間実験で確認した。この実験では、感染の1時間前 (-1 h)、感染中 (0) および感染の1時間後 (+1 h) に1時間だけ培養培地中で化合物をスパイクし、その後、除去した。培養物を洗浄して、一切の残留化合物を除去し、アガロースをかぶせた。その後、感染後5日の時点で、ウイルスプラーク数を判定した。図2Bのデータは、ウイルス吸着の前および後に1時間にわたって添加した化合物が、プラーク形成に対して影響を及ぼさなかった一方で、1時間の吸着/侵入プロセス中に添加した化合物は、タカリベプラーク形成を劇的に減少させたことを示した。これらのデータは、ST-336 が吸着/侵入阻害剤であることと一致する。

【0187】

2つのアプローチを採用して、ST-336 が完全なウイルス粒子に結合するかどうか

を判定した。第一の実験では、精製タカリベウイルスの1000のPFUをST-336またはDMSOとともにインキュベートし、一晚、4で透析し、力価測定した。初めから薬物とともにインキュベートした透析バッグからのウイルスは力価測定しなかったが、DMSOビヒクル透析バッグからウイルスの300より大きいPFUを力価測定した（データは示さない）。ウイルス+薬物透析混合物には新たに添加したタカリベウイルス（300PFU）を阻害する能力がないことから見当がつくように、5μMの薬物を初めから含有する透析バッグにおいて生物学的に検出された薬物はなかった。これらのデータは、ST-336が非常に遅い解離定数で完全なウイルス粒子に結合することを示唆していた。第二の実験（図3）では、タカリベウイルスを試験管の中で、5μMのST-336またはDMSOとともにインキュベートした。系列1：10希釈を行い、一部のサンプルについては、サンプル希釈後に予測される薬物濃度を表す特定希釈溶液として、ST-336を添加した。ウイルスおよび化合物を培地で希釈するため、化合物濃度は、その化合物がウイルスと結合しない限り、阻害効果を伴わず一定濃度に達する。最初の試験管の中の化合物を含まない試験ウイルスも培地で希釈し、ウイルスおよび化合物が共に希釈された場合の試験管において見出せる濃度に対応する化合物濃度を各ウイルス希釈溶液に添加した。Vero細胞での力価測定は、最初の試験管の中に過剰に存在するST-336が、特異的ウイルス結合により2つの追加の1：10希釈溶液に持ち越され、ウイルス感染を阻害することを示した。これに対して、特定の希釈で薬物を添加したとき、ウイルスは、薬物で希釈したウイルスと同程度には阻害されなかった（データは示さない）。これらのデータは、ST-336が、タカリベウイルス上に存在する完全なタンパク質に少なくとも遅い K_{off} で結合することを示唆していた。

【0188】

（薬物耐性変異体の単離）

RNAウイルスの予測突然変異率は、非常に高く（10,000中、約1つの突然変異体）、抗ウイルス薬の標的を決定するための一般的なアプローチは、抗ウイルス薬に対して耐性のウイルスの単離、その後、その耐性部位のマッピングである。ST-336に対する感受性が低減されたウイルス変異体を、ST-336の存在下でプレーティングした野生型タカリベウイルスストックから単離した。ST-336薬物耐性（ST-336^D_R）変異体の観察頻度は、RNAウイルスに対して予測されるとおりであった。4つの独立した野生型タカリベウイルスストックから16のST-336^D_R単離物を単離し、3回、ブランク精製した。すべてのST-336^D_R単離物を、ST-336の存在下で成長するそれらの能力について試験した。ST-336^D_R単離物の成長は、野生型タカリベウイルス複製を完全に阻害した濃度でのST-336の存在による影響を受けなかった（データは示さない）。薬物耐性ウイルス変異体の単離および確認は、ST-336が直接的抗ウイルス阻害剤としての機能を果たすことを強く示唆している。

【0189】

耐性についての遺伝的根拠およびST-336の分子標的を決定するために、野生型およびST-336^D_R単離物からRNAを単離した。添加時間実験に基づき、ウイルス糖タンパク質が、ST-336の標的であろうと推測した。Sセグメントの全糖タンパク質前駆体GPC領域を配列決定した。4つの野生型単離物（WT#1～4）、および対応する親野生型単離物の各々に適用した薬物選択から誘導した4つのST-336^D_R単離物（WT#1からDR#1.1、WT#2からDR#2.1、WT#3からDR#3.1、およびWT#4からDR#4.1）に対して、配列分析を行った。配列分析は、4つの親野生型単離物からのGPC遺伝子が同一の配列を有することを示した。4つの薬物耐性変異体のGPC配列と比較すると、すべてのケースでアミノ酸変更を生じさせる、単一のヌクレオチドの変更を各々が有した。図4Aは、GP2の膜貫通ドメイン内または周囲に位置する、各々の突然変異の位置を示している。変更を含むGP2の領域の配列アラインメントを図4Bに提示する。DR#1.1における単一の変更は、アミノ酸418位（I418T）においてであり、DR#2.1ではアミノ酸416（T416N）においてであり、DR#3.1ではアミノ酸433（S433I）においてであり、DR#4.1では

アミノ酸 436 (F436I) においてであった。I418 は、すべてのクレード B 新世界アレナウイルスにおいて同様に保存されており (I または L、しかし T では決していない)、一方、T416 は、すべてのクレード B NWA の間で保存されている。F436 は、1 つの例外 (アマバリウイルスは、436 位にロイシンをコードしている) はあるが、同様に保存されている。アマバリウイルスにおけるこの変更は、ST-336 への感受性の欠如の説明となり得る (表 2)。I418、T416、S433 および F436 は、GP2 の推定膜貫通ドメインの N 末端および C 末端 (包膜ウイルス融合において極めて重要な役割を果たすことが知られている領域) 付近に存する。^{17、27、28、38、39}

考え合わせると、これらのデータは、アレナウイルス GP2 における 416 位、418 位、433 位または 436 位のいずれかでのアミノ酸変更は、ST-336 への感受性低減をもたらすために十分なものであり、ウイルス学的実験が示唆する融合阻害メカニズムの提案と一致することを示唆している。

【0190】

(ヒット/リード (Hit-to-Lead) 最適化)

予備データは、ST-336 が、興味深い抗ウイルス活性および特異性を示す一方で、齧歯動物において劣った薬物動態 (PK) 特性を有することを示した (マウスおよびラット; データは示さない)。ST-336 の PK 特性を改善するために、リード最適化化学キャンペーン (lead optimization chemistry campaign) を開始した。この最適化プログラムの目的は、最終的な薬物製品プロファイルと一致する性状を有する化合物を開発することであった。リード最適化活性は、リード構造の類似体の設計および化学合成、その後の、それらの新規化合物に対する一連の生物学的、生理化学的および薬理的な評価を含む、一連の反復を含む。まず、インビトロでのウイルス学的および細胞毒性の評価、その後の、次に挙げるような一連の評価: インビトロ代謝安定性 (S9)、溶解度、試験的細菌突然変異誘発および薬物動態の評価を含む、化合物評価パラダイムにより、化学的類似体が生じた。165 の類似体を調製し、最も強力なものを S9 肝臓抽出物においてインビトロ代謝について試験した。最も安定なものをラットに投与し、ST-294 が、これらの化合物の強力な経口バイオアベイラブルな (orally bioavailable) 代表として浮上した。

【0191】

(ST-294 の特性付け)

ST-294 (N-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-1-メチルプロピル)-2-[(4-ジフルオロメトキシフェニル)スルホニル]ヒドラジン-1-カルボキサミド) の構造を図 5 に示す。ST-336 を用いて産生させた薬物耐性タカリベ突然変異体 (DR #1~4)、および ST-294 に対して交叉耐性を惹起したすべての突然変異体に対して ST-294 を試験し、それは、この化合物が、ST-336 と同じ GP2 領域を標的にすることを示唆した (データは示さない)。タカリベ、マチュポ、グアナリトおよびフニンウイルスに対する ST-294 の活性は、ST-336 で見られた活性に類似していた (表 3)。Vero 細胞に対する ST-294 の CC_{50} は、 $50 \mu M$ より大きく、416 より大きい選択指数をもたらした。ST-294 のさらなる特性付けにより、この化合物が、10% ウシ胎仔血清を含有する培地に $23 \mu M$ まで溶解でき、pH 7.4 の緩衝液に $480 \mu M$ まで溶解できることが明らかになった (表 3)。ST-294 の代謝安定性をラット、マウス、ヒトおよびモルモットからの S9 肝臓抽出物において試験し、ヒト S9 において最も安定であり、それにマウス、ラットおよびモルモットがそれぞれ続くことが判明した (表 3)。ST-294 の経口薬物動態の分析は、ラットにおいて最初に行った。なぜならば、この種が、このタイプの試験について十分に特性付けされているからである。ラットに ST-294 を強制経口投与により投与し、24 時間にわたってサンプルを採取した。血清中レベルは非常に高かった ($C_{max} = 6670 ng/mL$)。ST-294 は、良好な経口バイオアベイラビリティ (68.2%) を有した (表 3)。

【表 17】

表 3: ST-294 の特性付け

ウイルス (アッセイ)		ST-294
タカリベ		
(CPE)	EC50	0.120 μ M
(プラーク減少)	EC50	0.100 μ M
マチュポ		
(プラーク減少)	EC50	0.300 μ M
グアナリト		
(プラーク減少)	EC50	1.0 μ M
フニン		
(プラーク減少)	EC50	0.300 μ m
特性		
溶解度	(0%, 2%, 10% FBS)	18, 21 および 23 μ M
溶解度	(<i>p</i> Ion, pH 7.4)	480 μ M
安定性 (S9)	ラット/マウス/ヒト/モルモット	26/74/100/23分
遺伝毒性	(Ames 試験)	陰性
PK (ラット/経口)		
半減期		2 時間
バイオアベイラビリティ(F)		68.2%
PK (新生仔マウス /IP)		
半減期		3 時間
C_{max}		2910 ng/ml

【 0 1 9 2 】

(新生仔マウスモデルにおける S T - 2 9 4 での効能試験)

S T - 2 9 4 は、N W A に対して強い抗ウイルス活性および良好な薬物様特性を有する。そのため、次の工程は、動物モデルにおいて N W A 誘発性疾患を阻害する S T - 2 9 4 の能力の試験であった。カテゴリー A 物質についての実験は、B S L 4 封じ込めを必要とする。しかし、初期読み出し情報を得るための努力において、新生仔マウスにおけるタカリベウイルスのチャレンジモデルを確立した。この試験の調製では、新生仔マウスにおいて S T - 2 9 4 で P K および許容度の実験を行い、その後、効能試験を行った。新生仔 (日齢 4 日) B A L B / c マウスに 1 0 m g / k g の S T - 2 9 4 を I P 投与し、分析のために血液サンプルを採取した。タカリベウイルス C P E を阻害するために必要なインビトロ抗ウイルス濃度 ($E C_{50} = 66 \text{ ng / mL}$) と比較すると、新生仔マウスにおける平均血漿中濃度は、長期間にわたってこのレベルより十分に上であった (8 時間をとおして 15 倍より上で、投与後 24 時間の時点で 6 倍 ; データは示さない)。このモデルでは、新生仔マウスに対して多数の強制経口投与を行うのは難しいため、薬物を I P 経路で送達する。許容度を試験するために、S T - 2 9 4 の 0 ~ 1 0 0 m g / k g / 日の範囲の投薬量を 5 日間にわたって新生仔マウスに I P 投与した。5 日間、1 0 0 m g / k g / 日の投薬量は、毒性の臨床徴候がなく、そのマウスが対照マウスと同じ割合で体重増加した (データは示さない) ので、新生仔マウスに十分許容された。1 0 0 m g / k g / 日の S T

- 294のこの最高試験濃度をタカリベ動物効能試験において用いた。

【0193】

新生仔マウスにおけるPK試験において示された薬物レベルおよび半減期は、ラットにおいて見られたものと同等ではなかったが、これらの血清中レベルは、このタカリベ動物モデルにおいて概念検証（proof-of-concept）動物試験を行うために十分であるようであった。日齢4日のマウスを30XLD50のタカリベウイルスでチャレンジし、プラシーボで、対照としてリバビリンで、またはST-294で処置した。図6における結果が実証するように、ST-294は、タカリベ感染新生仔マウスにおいて、生存に関しても、死亡遅延に関しても薬物対照（リバビリン）と同様の効能を示した。考え合わせると、これらのデータは、ST-294が、モルモットおよび霊長類を真性NWA（フニンおよびグアナリトウイルス）でチャレンジし、ST-294を用いて感染後様々な時点でおおよび予防的に処置する最終的な動物試験に進むための、有望で適切な薬物候補であることを示唆している。

10

【0194】

（考察）

成功したHTSおよび薬化学プログラムにより、NWA抗ウイルス薬候補、ST-294が特定された。この薬物は、3つのNIAID/CDC カテゴリーA ウイルス（フニン、マチュポおよびグアナリトウイルス）を含むNWAウイルスをインビトロで強力、且つ、選択的に阻害する。この化合物をS9肝臓抽出物における安定性およびその薬物動態特性についても評価し、代謝安定性であり、経口バイオアベイラブルであることが判明した。予備動物効能試験において、ST-294は、新生仔マウスにおいてタカリベウイルス誘発性疾患に対する有意な保護を示した。作用メカニズムの研究を通して、この系列の化合物がGP2を標的にすること、およびウイルス侵入阻害剤であることは明白である。

20

【0195】

透析および希釈実験（図3）から、この薬物がウイルスに結合し、希釈を通じて持ち越されることは明らかである。この現象は、他の実験中にウイルスサンプルを力価測定したとき、一定の効果を有する可能性を秘めている。しかし、添加時間実験では、薬物は、感染から1時間またはそれ以上後に添加したとき、高い希釈度のため、力価に影響を及ぼすほどは持ち越されなかった（図2）。

30

【0196】

ST-294は、ST-336用量より良好なS9安定性を有するので、代謝は、芳香族環上のメチル基で起こると考えられる（図1）。ベンジル位は、酸化を受けやすい。ST-294の場合のようにベンジル水素の存在がない（図2）場合、酸化が阻止され、故に、最速の代謝経路が排除される。ST-294におけるジフルオロメトキシ基の付加は、この化合物のS9安定性を増大させ、抗ウイルス活性は減少させない。

【0197】

タカリベ新生仔マウスモデルにおいて、マウスは、（後4分体麻痺（hind quarter paralysis）により示される）神経疾患で死亡するようであり、ST-294が血液脳関門を横断することができるかどうかはわからない。また、新生仔マウスにおいてIP投与されたこの薬物候補の薬物レベルおよび半減期は、ラットにおける経口投与の場合ほど良好ではなく、そのため、血清中レベルおよび脳に取り込まれる化合物が、このモデルでは完全な保護を得る能力を損なっている場合もある。アレナウイルスによって引き起こされる出血熱についてのより適切な動物モデルは、モルモットおよび非ヒト霊長類におけるものであり、この場合、ウイルスは、脾臓、リンパ節および骨髄において主として複製し、それが出血性素因の原因となる。モルモットモデルは、フニン、マチュポおよびグアナリトウイルス疾患について十分に確立されており、前臨床試験中に評価するために最良の小動物モデルの代表である。^{26、34} フニンウイルスの病原性株に感染させたモルモットは、ヒトAHFに類似した胎児疾患を発現する。³⁷

40

【0198】

50

ウイルス融合タンパク質の機能における膜内外の役割について、多数の報告がある。インフルエンザウイルス赤血球凝集素の場合、完全融合活性に膜貫通型アンカーが必要であることは明白である。^{2 7} 対照的に、例えば、1型ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、マウス白血病ウイルス、泡沫状ウイルス、コロナウイルス、ニューカッスル病ウイルスおよび麻疹ウイルスにおいて、膜貫通ドメイン内の特異的配列要件が特定されている。^{2 7}

これらの研究中に産生された薬物耐性変異体に基づき、ST-336化合物類は、GP2エンベロープタンパク質を標的にし、薬物に対する感受性低下を惹起する突然変異は、膜貫通領域内または周囲で発生する(図4)。

【0199】

ウイルスエンベロープと細胞受容体の間の相互作用を標的にする薬物は、新種の抗ウイルス薬の一例である。HIV療法のための侵入阻害剤は、多剤耐性ウイルスに対するそれらの活性のため、最近、大きな関心を集めている。エンフビルチド(enfuvirtide)と呼ばれる、HIVに対する新規抗ウイルス薬が、最近、FDAにより承認された。エンフビルチド(Fuzeon)は、6ヘリックスバンドル(bundle)の形成を阻止する強力な融合阻害剤であり、従って、膜融合を防止する。^{2 9} エンフビルチドは、処置経験のあるHIV感染患者におけるウイルス学的応答および免疫学的応答の改善に成功している。³

³ 異なる開発段階にあるHIV侵入に対向する他の化合物が幾つかあり、それらには、1)接着阻害剤 デキストリン-2-スルフェート; 2)糖タンパク質(gp)120/CD4相互作用の阻害剤PRO 542、TNX 355およびBMS 488043; ならびに3)CCR5またはCXCR4を標的にするものにさらに分けられる、共受容体阻害剤がある。^{2 0} 開発経路におけるエンフビルチドおよび他のものの成功は、ウイルス侵入阻害剤を用いてヒトにおけるウイルス性疾患を処置することができることの証拠である。

【0200】

ST-294は、予防的使用の可能性も有する。この薬物は、ウイルスに結合し(図3)、感染を予防するようであるからである。他のウイルス侵入阻害剤は、予防的に投与されたとき、保護を示した。^{2 2} これは、その実現性を判定するために追求することができる証拠である。

【0201】

ここに提示する結果は、ST-294が、カテゴリーA出血熱ウイルス(フニン、マチュポ、およびグアナリト)をはじめとする新世界アレナウイルスの強力で特異的な阻害剤であることを示している。より重要なこととしては、ST-294の標的(細胞へのウイルス侵入)は、抗ウイルス薬開発のための実行可能な標的として役立つ。ウイルス感染をナノモル範囲の濃度で完全に阻害することができるので、ST-294の標的は、感染プロセスにおいてその役割を破壊する試薬に近づきやすくもあり、極めて感受性でもあるようである。従って、ST-294媒介阻害に関与するメカニズムをさらに定義することが、重要である。

【0202】

本発明をその特定の実施形態を参照しながら説明したが、本発明の真の精神および範囲を逸脱することなく、様々な変更を行うことができ、等価の置換を行うことができることは、当業者には理解されるはずである。加えて、本発明の目的、精神および範囲に、個々の状況、材料、組成物、プロセスまたはプロセス工程を適応させるために、多くの修正を行うことができる。すべてのこうした修正は、本発明の範囲内であると解釈する。

【0203】

本明細書において引用したすべての参考文献は、あらゆる目的において、それら全文が、本明細書に参考として組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0204】

【図1】図1は、ST-336についての化学構造、式および分子量を提供する図である。

【図2】図2は、タカリベウイルス収量およびプラーク形成に対するST-336の添加時間の影響を示す図である。図2Aでは、Vero細胞をMOI = 0.01でタカリベウイルスに感染させた。ST-336は、タカリベ感染の前または中（感染から、-1時間、3時間、6時間、9時間、12時間、15時間、18時間または21時間後）に添加した。感染後24時間の時点で、ウイルス収量をプラークアッセイにより判定した。図2Bでは、Vero細胞を400 p f uのタカリベウイルスで感染させた。ST-336を、感染前に1時間（-1）、吸着中に1時間（0）、および感染後に1時間（+1）、添加した。感染した単層をPBSで洗浄し、アガロースを含有する培地をかぶせた。感染から5日後、細胞をグルタルアルデヒドで固定し、クリスタルバイオレットで染色した後、プラークをカウントした。

10

【図3】図3は、ST-336が、細胞不在下において、完全なタカリベウイルス粒子にゆっくりとしたK o f fで結合することを示す図である。図3Aには、プレーティング前のウイルス希釈スキームの線図を提供する。ST-336と混合し、希釈したウイルス（左側）または希釈し、希釈後にST-336を添加したウイルス（右側）。図3Bには、Vero細胞を用いて図3Aに示した各希釈物をプレーティングした後、得られたプラークの写真を提供する。

【図4】図4は、ST-336薬物耐性変異体（「DRV」）のマッピングを示す図である。図4Aには、シグナルペプチド（「SP」）、膜貫通ドメイン（「TM」）、GP1とGP2との間の切断位置（K261-K262）、4つのST-336耐性突然変異体（「DR#1~4」）の位置および各々についてのアミノ酸変更を示す、糖タンパク質前駆体（「GPC」）の線形マップを提供する。図4Bには、野生型NWAおよびST336 DRVからのGP2のアミノ酸配列アラインメントを示す。膜貫通ドメイン（垂線により指定）、DR#1~4についての突然変異の位置（下線）およびアマパリでは異なるアミノ酸（太字）を含む、GP2のC末端部分（アミノ酸397から457）のアミノ酸配列を示す。

20

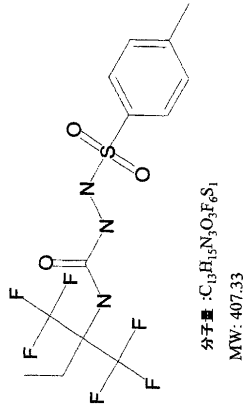
【図5】図5は、ST-294についての化学構造、式および分子量を提供する図である。

【図6】図6は、タカリベウイルスでチャレンジした新生仔マウスにおけるST-294の効果を示す図である。日齢4日のBALB/cマウスを30 x LD50 タカリベウイルスの腹腔内投与で感染させ、10日間、毎日、ピヒクル（対照）、25 mg / kgのリバビリン、50 mg / kgで1日2回（BID）または100 mg / kgで1日1回の（SID）のST-294で処置した。感染後9日目および10日目の各処置グループにおける生存率を図6に示す。

30

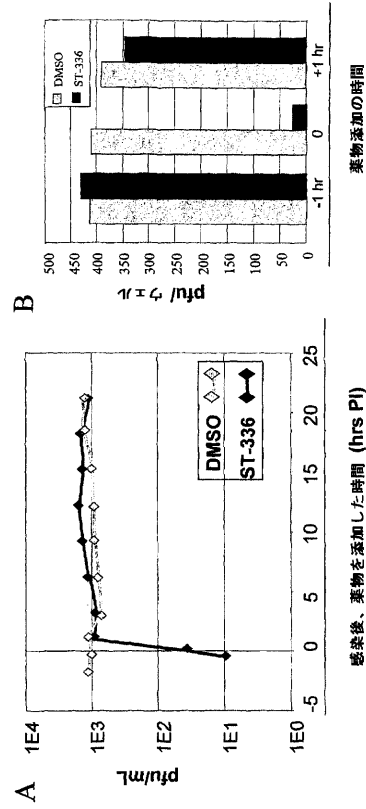
【図 1】

Figure 1



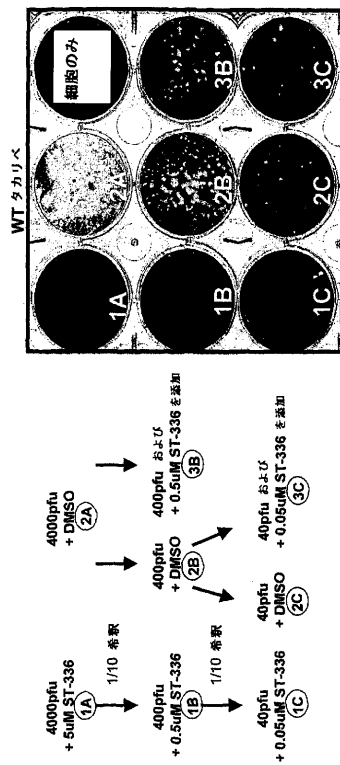
【図 2】

Figure 2



【図 3】

Figure 3



【図 4】

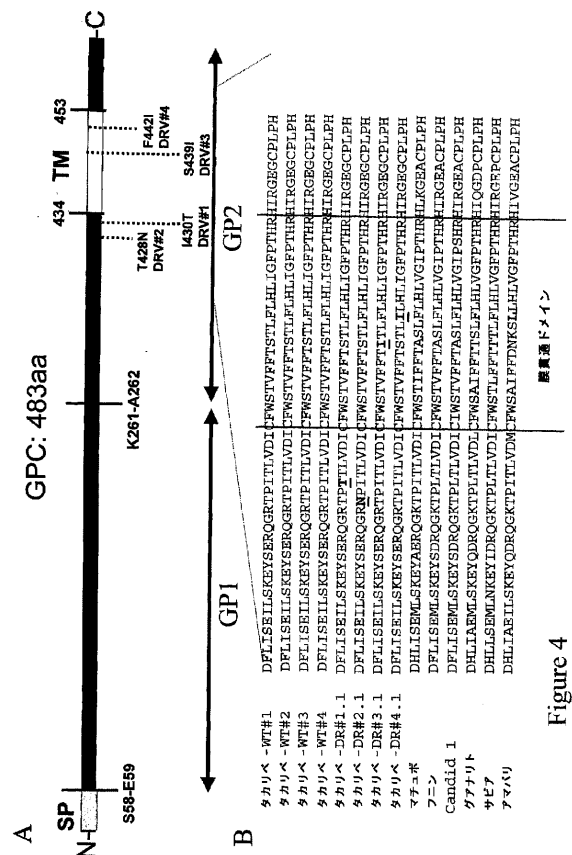
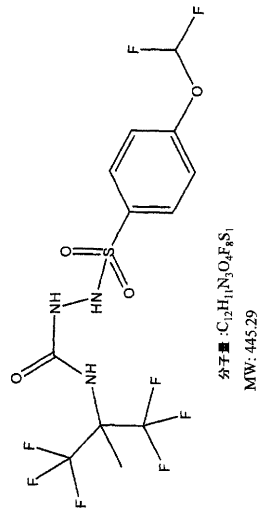


Figure 4

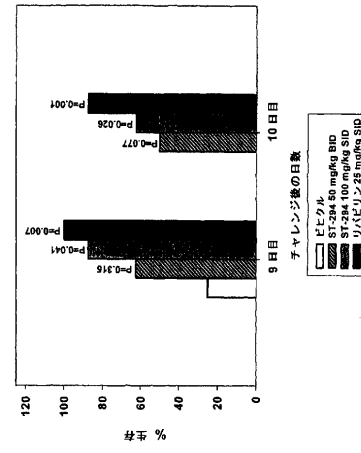
【図 5】

Figure 5



【図 6】

Figure 6



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 265/16	(2006.01)	C 0 7 D 265/16	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
C 0 7 D 285/06	(2006.01)	C 0 7 D 285/06	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 265/30	(2006.01)	C 0 7 D 265/30	
A 6 1 K 31/357	(2006.01)	A 6 1 K 31/357	
C 0 7 D 319/18	(2006.01)	C 0 7 D 319/18	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	C 0 7 D 277/36	
C 0 7 D 277/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	C 0 7 D 261/10	
C 0 7 D 261/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/4164	(2006.01)	C 0 7 D 233/84	
C 0 7 D 233/84	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	C 0 7 D 295/20	A
C 0 7 D 295/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	C 0 7 D 295/20	Z
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/36	
C 0 7 D 317/66	(2006.01)	C 0 7 D 317/66	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
C 0 7 D 213/53	(2006.01)	C 0 7 D 213/53	
C 0 7 C 311/49	(2006.01)	C 0 7 C 311/49	
C 0 7 C 275/38	(2006.01)	C 0 7 C 275/38	
C 0 7 C 275/34	(2006.01)	C 0 7 C 275/34	
C 0 7 C 275/30	(2006.01)	C 0 7 C 275/30	
C 0 7 C 275/42	(2006.01)	C 0 7 C 275/42	
C 0 7 C 311/39	(2006.01)	C 0 7 C 311/39	

(72)発明者 デン, イジューン

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 9 0 2 5, ドレシャー, リングネック ループ 1 4 0 4

(72)発明者 ニッツ, テオドア, ジェイ.

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 9 4 6 5, ポッツタウン, カルプ ロード 4 7 3

(72)発明者 バイレイ, トーマス, アール.

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 9 4 6 0, フィニックスビル, アマンダ レーン 2 1 7

(72)発明者 ザン, ヤンミン

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 0 9 8 2, アッパー ダービー, アパートメント ディー
2 0 3, ガレット ロード 1 6 0 0

(72)発明者 ラクエレ, シルビー

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 9 3 4 1, エクストン, リンデンウッド ドライブ 2 0
6

審査官 上村 直子

(56)参考文献 特表2001-507362(JP, A)

特開平05-097793(JP, A)

特開平 1 1 - 2 4 0 8 5 9 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 7 7 6 0 7 (U S , A 1)

POPOV, A.V. et al., Synthesis of 1,1-bis(trifluoromethyl)alkyl isocyanates, carbamates, and ureas, Russian Chemical Bulletin(Translation of Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya), 2 0 0 0 年, Vol.49, No.7, p.1202-1206

KRESPAN, C.G., Fluorinated cyanates and isocyanates. New type of rearrangement, Journal of Organic Chemistry, 1 9 6 9 年, Vol.34, No.5, p.1278-1281

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 4 年 3 月 1 9 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 664983-16-8

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 9 月 1 1 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 355829-58-2

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 7 月 1 0 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 345245-69-4

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 7 月 1 0 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 345245-65-0

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 7 月 1 0 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 345245-54-7

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-46-5

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-44-3

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-33-0

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-32-9

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-30-7

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-27-2

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-22-7

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-17-0

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-12-5

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-11-4

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-10-3

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-09-0

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-08-9

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-06-7

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 339359-05-6

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 1 年 1 月 2 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号: 312536-98-4

REGISTRY(STN)[online], 2 0 0 0 年 1 1 月 6 日 (検索日: 2 0 1 1 年 8 月 2 6 日)、CAS登録番号

号 : 301320-31-0

REGISTRY(STN)[online] , 2 0 0 1 年 7 月 1 0 日 (検 索 日 : 2 0 1 1 年 8 月 3 0 日) 、 CAS 登 録 番

号 : 345245-68-3

REGISTRY(STN)[online] , 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検 索 日 : 2 0 1 1 年 8 月 3 0 日) 、 CAS 登 録 番 号

: 339369-40-3

REGISTRY(STN)[online] , 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検 索 日 : 2 0 1 1 年 8 月 3 0 日) 、 CAS 登 録 番 号

: 339368-22-8

REGISTRY(STN)[online] , 2 0 0 1 年 6 月 5 日 (検 索 日 : 2 0 1 1 年 8 月 3 0 日) 、 CAS 登 録 番 号

: 339367-97-4

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)