

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6681894号
(P6681894)

(45) 発行日 令和2年4月15日 (2020.4.15)

(24) 登録日 令和2年3月26日 (2020.3.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/10

A O 1 P 3/00 (2006.01)

A O 1 P 3/00

A O 1 N 43/60 (2006.01)

A O 1 N 43/60

請求項の数 27 (全 52 頁)

(21) 出願番号 特願2017-527340 (P2017-527340)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月20日 (2015.11.20)
 (65) 公表番号 特表2017-536371 (P2017-536371A)
 (43) 公表日 平成29年12月7日 (2017.12.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2015/053546
 (87) 国際公開番号 W02016/079536
 (87) 国際公開日 平成28年5月26日 (2016.5.26)
 審査請求日 平成30年11月12日 (2018.11.12)
 (31) 優先権主張番号 1420743.5
 (32) 優先日 平成26年11月21日 (2014.11.21)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 1505891.0
 (32) 優先日 平成27年4月7日 (2015.4.7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

(73) 特許権者 510282125
 エフツージー リミテッド
 イギリス国、グレイター マンチェスター
 エム30 Oビーエイチ、マンチェスター、
 エクルス、ランクロ ウェイ
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宣
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100163658
 弁理士 小池 順造

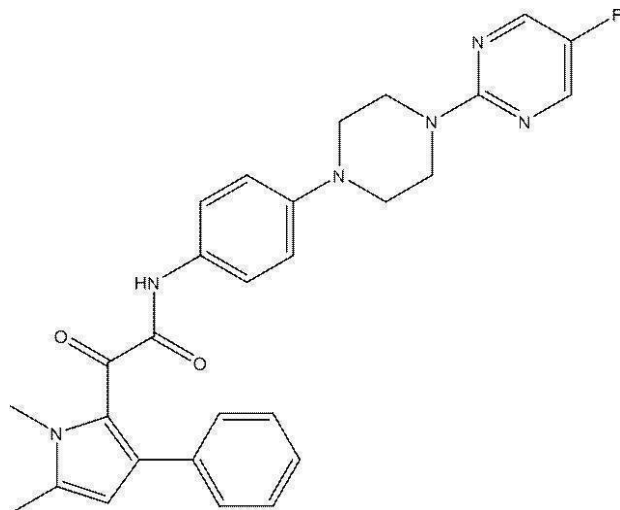
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗真菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

1 種以上の医薬上許容される担体及び / 又は賦形剤と共に請求項 1 に定義の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 3】

(i) 請求項 1 に定義の化合物 ; 及び

(i i) 第二の抗真菌剤

を含む医薬配合物。

【請求項 4】

化合物 (i) 及び第二の抗真菌剤 (i i) を個別投与、同時投与又は連続投与のために製剤化した請求項 3 に記載の医薬配合物。

【請求項 5】

第二の抗真菌剤が、アゾール、ポリエン、プリンヌクレオチド阻害剤、ピリミジンヌクレオチド阻害剤、マンナン阻害剤、タンパク質伸長因子阻害剤、エキノカンジン、アリルアミン、抗 H S P 9 0 抗体、殺菌性 / 透過性誘導タンパク質産物又はポリオキシンからなる群から選ばれるもの、或いは化合物 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 1 - ベンゾキサボラル、5 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 1 - ベンゾキサボラル、イコフンギペン、V T 1 1 6 又は S C Y 0 7 8 の何れか 1 つである請求項 3 又は請求項 4 に記載の医薬配合物。

【請求項 6】

第二の抗真菌剤が、(a . i) クロトリマゾール、エコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、テルコナゾール及びポリコナゾールから選ばれるアゾール ; (a . i i) アニデュラファンギン、カスポファンギン及びミカファンギンから選ばれるエキノカンジン ; (a . i i i) テルピナフィン、ブテナフィン、アモロルフィン及びナフチフィンから選ばれるアリルアミン ; (a . i v) アンフォテリシン B 及びナイスタチンから選ばれるポリエン ; (a . v) フルシトシンであるプリン又はピリミジンヌクレオチド阻害剤 ; (a . v i) プラディマイシンであるマンナン阻害剤 ; (a . v i i) ソルダリン及びその類似体から選ばれるタンパク質伸長因子阻害剤 ; 又は (a . v i i i) ニコマイシン Z であるポリオキシンである請求項 5 に記載の医薬配合物。

【請求項 7】

(i) 請求項 1 に定義の化合物、(i i) 請求項 3 ~ 6 の何れか 1 項に定義の第二の抗真菌剤、及び (i i i) 1 種以上の医薬上許容される担体及び / 又は賦形剤を含む請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物、又は請求項 3 ~ 6 の何れか 1 項に記載の医薬配合物を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物、請求項 2 又は 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 3 ~ 6 の何れか 1 項に記載の医薬配合物を含む菌類病の予防又は治療のための薬剤。

【請求項 1 0】

薬剤が静脈内投与のための請求項 9 に記載の薬剤。

【請求項 1 1】

疾患がアスペルギルス種により引き起こされる請求項 9 又は請求項 1 0 に記載の薬剤。

【請求項 1 2】

10

20

30

40

50

疾患が真菌の皮膚糸状菌により引き起こされるか或いは疾患がアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ＡＢＰＡ）又は喘息である請求項 9 又は請求項 10 に記載の薬剤。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物、請求項 2 又は 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 3 ～ 6 の何れか 1 項に記載の医薬配合物を含む真菌の感作を伴う重度の喘息（ＳＡＦＳ）の予防又は治療のための薬剤。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物、請求項 2 又は 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 3 ～ 6 の何れか 1 項に記載の医薬配合物を含む、喘息を有している対象における菌類が悪化させるアレルギー反応の予防又は治療のための薬剤。

10

【請求項 15】

薬剤が真菌の感作を伴う重度の喘息（ＳＡＦＳ）の予防又は治療のための請求項 14 に記載の薬剤。

【請求項 16】

薬剤が静脈内投与のための請求項 13 ～ 15 の何れか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 17】

混合容器又は別々の容器において、請求項 1 に定義の化合物及び請求項 3 ～ 6 の何れか 1 項に定義の第二の抗真菌剤を含むキット。

【請求項 18】

植物の菌類病を防ぐ方法であって、

20

2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物；及び

任意で第二の抗真菌剤

を植物のローカスに塗布することを含む方法。

【請求項 19】

任意で第二の抗真菌剤を伴う、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物の農業殺菌剤としての使用。

30

【請求項 20】

菌類病の予防又は治療のための医薬の製造における請求項 1 に定義の化合物、請求項 2 又は 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 3 ～ 6 の何れか 1 項に記載の医薬配合物の使用。

【請求項 21】

疾患が真菌の皮膚糸状菌により引き起こされる請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

疾患がアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ＡＢＰＡ）である請求項 20 に記載の使用。

【請求項 23】

疾患が喘息である請求項 20 に記載の使用。

40

【請求項 24】

真菌の感作を伴う重度の喘息（ＳＡＦＳ）の予防又は治療のための医薬の製造における請求項 1 に定義の化合物、請求項 2 又は 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 3 ～ 6 の何れか 1 項に記載の医薬配合物の使用。

【請求項 25】

喘息を有している対象における菌類が悪化させるアレルギー反応の予防又は治療のための医薬の製造における請求項 1 に定義の化合物、請求項 2 又は 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 3 ～ 6 の何れか 1 項に記載の医薬配合物の使用。

【請求項 26】

医薬が真菌の感作を伴う重度の喘息（ＳＡＦＳ）の予防又は治療のための請求項 25 に

50

記載の使用。

【請求項 27】

静脈内投与のための形態である医薬の製造における請求項 20 ~ 26 の何れか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピロール化合物、配合物、及びピロール化合物及びさらなる抗真菌剤を含む組成物、並びに菌類病の予防又は治療におけるそれらの治療用途に関する。また、農業殺菌剤としての化合物、配合物及び組成物の使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

侵襲性真菌感染症は、免疫不全宿主の疾患としてよく認識される。過去 20 年にわたって、真菌感染症の記録事例の数が著しく増加している。部分的に、これは、真菌感染症に対する意識の向上、診断の改善によるものである。しかしながら、この発生率増加の主な要因は、影響を受けやすい個体数の大幅な増加によるものである。これは、新規且つ積極的な免疫抑制療法、集中治療における生存率の増加、移植術数の増加、及び世界的な抗生剤の使用の増加を含む多くの要因によるものである。

【0003】

特定の患者群では、真菌感染症が、高い頻度で起こる。肺移植の受容者は、最大 20 % の頻度で真菌生物の定着及び感染が見られ、同種異系造血幹細胞の移植受容者における真菌感染は、15 % に達する (Ribaud et al., 1999, Clin Infect Dis. 28:322-30)。

20

【0004】

最近、既存の呼吸器疾患の悪化時の真菌の感作、定着、アレルギー及び限局性感染の寄与の意識が高まっている。ここで、菌類は、喘息、COPD、気管支拡張症及び嚢胞性線維症に関連している。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) は、通常アスペルギルス・フミガタスによる真菌定着に起因する下気道症状である。ABPA では、0.7 ~ 3.5 % の割合で喘息が、7 ~ 9 % の割合で嚢胞性線維症が認められる。

【0005】

30

現在、全身性真菌感染症の治療に利用できる 4 種の抗真菌剤が存在する。これらは、ポリエン (例えば、アンフォテリシン B)、アゾール (例えば、ケトコナゾール又はイトラコナゾール)、エキノカンジン (例えば、カスポファンギン) 及びフルシトシンである。

【0006】

ポリエンは、1950 年代に初めて導入された最も古い種類の抗真菌剤である。正確な作用機構は明らかになっていないが、ポリエンは、外膜にステロールを含む生物に対してのみ有効である。アンフォテリシン B は、膜ステロールと相互作用し、細胞質成分の漏出及びそれに続く細胞死を可能にする孔を生み出すということが提案されている。

【0007】

アゾールは、シトクロム P450 依存性メカニズムを介した 14 - デメチラーゼの阻害によって作用する。これは、膜ステロールエルゴステロールの減少、並びに流動性及び構造が変化した細胞膜をもたらすステロール前駆体の蓄積をもたらす。

40

【0008】

エキノカンジンは、細胞壁合成酵素 - グルカンシンターゼの阻害によって作用する。これにより異常な細胞壁形成、浸透圧感受性及び細胞溶解がもたらされる。

【0009】

フルシトシンは、細胞のピリミジン代謝並びに DNA、RNA 及びタンパク質合成を妨げるピリミジン類似体である。しかしながら、フルシトシンに対する広範な耐性が、その治療用途を制限する。

【0010】

50

これまで、現在利用可能な抗真菌剤は、主に2つの細胞標的（膜ステロール（ポリエン及びアゾール）及びβ-グルカンシンターゼ（エキノカンジン））に対してのみ作用することが分かっている。

【0011】

アゾール及びポリエンの両方に対する耐性は、侵襲性真菌感染症に有効な最近導入されたエキノカンジンのみを残して幅広く報告されている。エキノカンジンの使用が増加するにつれて、菌類による耐性が必然的に生じる。

【0012】

新規の種類の抗真菌剤の同定が、患者に対する陽性の治療成果を約束するために必要とされる。

10

【0013】

また、ピロール化合物も抗真菌剤として同定されている。WO2009130481には、菌類病の予防又は治療に用いることができるピロール化合物が開示されている。

【発明の概要】

【0014】

本発明者らにより、ピロール化合物2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミドが特に有効な抗真菌剤であることが見出されている。これは、酵素阻害試験及び真菌阻害試験において高い有効性を示し、優れた生物学的利用能及び低毒性を有する。試験により、このピロール化合物が多種多様な菌類、特に、ヒト病原菌アスペルギルス属の増殖を阻害することが示されている。この特定の化合物が、他の既知のピロール化合物に比べて、アスペルギルス属の幅広いスペクトルの種に対する活性を有することが示されている。さらに、その化合物は、既知の抗真菌剤ボリコナゾールと比較して向上したin vivo有効性、特に、スケドスポリウム菌に対する向上した有効性を示すことが証明されている。したがって、多種多様な真菌感染症及び疾患を効果的に治療するために、化合物-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミドが用いられ得る。

20

【0015】

また、2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミドも良好な活性を示すことが見出されている。ピペラジニル基に隣接したフェニル上のヒドロキシルの追加は、溶解性及び透過性を助ける。

30

【0016】

2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミド及び2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミドの重水素化誘導体も、高活性であることが見出されている。

40

【0017】

したがって、本発明は、

(a) 2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミド又はその重水素化誘導体、又は

(b) 2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミド又はその重水素化誘導体、又は

(c) (a)又は(b)のプロドラッグ

50

である化合物、又は (a)、(b) 又は (c) の医薬上許容される塩若しくは農業上許容される塩を提供する。

【 0 0 1 8 】

ある例では、その化合物は、

(a) 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその重水素化誘導体、又は
(b) 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその重水素化誘導体、又は
(c) (a) 又は (b) のプロドラッグ

である医薬化合物、又は (a)、(b) 又は (c) の医薬上許容される塩である。

【 0 0 1 9 】

他の例では、その化合物は、

(a) 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又は
(b) 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド

である農業用化合物、又は (a) 又は (b) の農業上許容される塩である。

【 0 0 2 0 】

他の例では、その化合物が、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩若しくは農業上許容される塩である。

【 0 0 2 1 】

また、本発明は、1 種以上の医薬上許容される担体及び / 又は賦形剤と共に本発明の医薬化合物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 2 】

(a) 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩；又は (b) 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩を含む農業用組成物も提供する。通常、農業用組成物には、1 種以上の農業上許容される担体及び / 又は希釈剤も含まれる。

【 0 0 2 3 】

他の形態では、本発明は、(i) 本発明の医薬化合物；及び (i i) 第二の抗真菌剤を含む医薬配合物を提供する。

【 0 0 2 4 】

さらに他の形態では、本発明は、治療によるヒト又は動物体の治療方法において使用するための本発明の医薬化合物、上記定義の組成物又は上記定義の配合物を提供する。

【 0 0 2 5 】

また、本発明は、菌類病の予防又は治療において使用するための本発明の医薬化合物、上記定義の組成物又は上記定義の配合物を提供する。

【 0 0 2 6 】

他の形態では、本発明は、混合容器又は別々の容器において、本発明の医薬化合物及び第二の抗真菌剤を含むキットを提供する。キットは、通常、医薬化合物及び第二の抗真菌剤の投与のための説明書を含む。

【 0 0 2 7 】

また、本発明は、植物の菌類病を防ぐ方法であって、植物のローカスに、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物 ; 及び任意で第二の抗真菌剤を塗布することを含む方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

また、本発明は、農業殺菌剤としての、任意で第二の抗真菌剤を伴う、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物の使用を提供する。

【 0 0 2 9 】

他の形態では、本発明は、対象における菌類病の予防又は治療方法であって、有効量の本発明の医薬化合物、上記定義の組成物又は上記定義の配合物を上記対象に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

さらに他の形態では、本発明は、菌類病の予防又は治療のための医薬製造における本発明の医薬化合物、上記定義の組成物又は上記定義の配合物の使用を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 1 】

【 図 1 】 図 1 は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロロ - 2 - イル) - N - { 4 - [4 - (5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミドの NMR データ (^1H NMR (400 MHz , CDCl_3)) を提供する。

【 図 2 a 】 図 2 a は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミドの NMR データ (^1H NMR (400 MHz , CDCl_3)) を提供する。

【 図 2 b 】 図 2 b は、5 - (2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセトアミド) - 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル 2 - (1 , 4 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセテートの NMR データ (^1H NMR (400 MHz , CDCl_3)) を提供する。

【 図 3 】 図 3 は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル - 2 , 2 , 3 , 3 , 5 , 5 , 6 , 6 - d_8) フェニル) - 2 - オキソアセトアミドの NMR データ (^1H NMR (400 MHz , CDCl_3)) を提供する。

【 図 4 】 図 4 は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル - 2 , 3 , 5 , 6 - d_4) - 2 - オキソアセトアミドの NMR データ (^1H NMR (400 MHz , CDCl_3)) を提供する。

【 図 5 】 図 5 は、様々な経口用量の 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロロ - 2 - イル) - N - { 4 - [4 - (5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミドを与えたマウスの生存率を調べ

10

20

30

40

50

る以下で説明する生存率試験で得られた生存曲線を提供する。

【図 6】図 6 は、生存率試験で得られた平均血清ガラクトマンナン指数を提供する。

【図 7】図 7 は、(a) 強制飼養 Q D による V R C ポリコナゾール (2 5 m g / k g , p . o) での治療 ; (b) 強制飼養 B I D による実施例 1 (2 0 m g / k , p . o) での治療及び (c) 無治療の場合の L . プロリフィカンス F M R 3 5 6 9 に感染させた免疫抑制マウスの累積死亡率を示す。

【 0 0 3 2 】

(発明の詳細な説明)

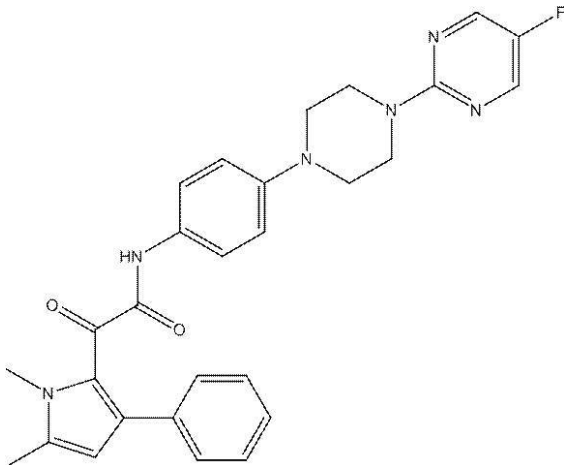
本発明は、

(a)

10

【 0 0 3 3 】

【 化 1 】



20

【 0 0 3 4 】

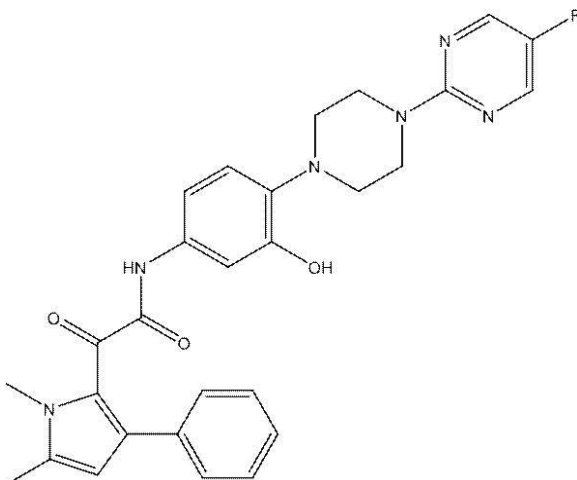
2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその重水素化誘導体、又は

(b)

【 0 0 3 5 】

30

【 化 2 】



40

【 0 0 3 6 】

2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその重水素化誘導体、又は

(c) 化合物 (a) のプロドラッグ又は化合物 (b) のプロドラッグ

である化合物、又は (a) 、 (b) 又は (c) の医薬上許容される塩又は農業上許容され

50

る塩を提供する。

【0037】

化合物は、例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩又は農業上許容される塩、特に、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩であり得る。

【0038】

或いは、化合物は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩又は農業上許容される塩、特に、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩であり得る。上述のように、ヒドロキシル基の追加は、溶解性及び透過性を助ける。特に、ヒドロキシル基の包含は、 $cLogP$ を低下させ、 PSA (極性表面積) を増加させる。化合物の $cLogP$ 値は、 n - オクタノールと水とのその分配係数の対数 $log(cオクタノール/c水)$ である。それは、化合物の親水性の尺度を提供する。 $LogP$ の適切な測定方法は、「Leo et al., Chem. Rev., 1971, 71 (6), pp 525 - 616」で見出すことができる。 PSA の適切な測定方法は、「Ertl, P. ei al., J. Med. Chem. 2000, 43: 3714 - 3717」で見出すことができる。

【0039】

誤解を避けるために、化合物は、必要に応じて、溶媒和物の形態で用いられ得る。さらに、誤解を避けるために、化合物は、任意の互変異性体形で用いられ得る。

【0040】

本明細書で用いられる、医薬上許容される塩は、医薬上許容される酸又は塩基との塩である。医薬上許容される酸は、無機酸類 (例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸又は硝酸) 及び有機酸類 (例えば、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p - トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、サリチル酸、トリクロロ酢酸、ピクリン酸、トリフルオロ酢酸、桂皮酸、パモ酸、マロン酸、マンデル酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、 p - アミノ安息香酸又はグルタミン酸) の両方、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、グリセロリン酸塩又はケトグルタル酸塩が含まれる。医薬上許容される無機酸又は有機酸の付加塩のさらなる例としては、当業者に周知の「Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)」にリストされた医薬上許容される塩が挙げられる。医薬上許容される塩基としては、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム又はカリウム) 及びアルカリ土類金属 (例えば、カルシウム又はマグネシウム) の水酸化物、及び有機塩基 (例えば、アルキルアミン、アラキルアミン及び複素環アミン、リジン、グアニジン、ジエタノールアミン及びコリン) が挙げられる。

【0041】

医薬上許容される酸付加塩として本発明化合物が形成可能な水和物も意図される。

【0042】

酸付加塩は、化合物合成の直接生成物として得ることができる。或いは、遊離塩基を適切な酸を含む適切な溶媒に溶解し、溶媒を蒸発させるか或いは塩と溶媒を分離することにより塩を単離することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

化合物は、当業者に周知の方法を用いて標準的な低分子量溶媒との溶媒和物を形成させてもよい。

【 0 0 4 4 】

プロドラッグ

また、本発明は、化合物 (a) のプロドラッグ又は化合物 (b) のプロドラッグを提供する。化合物は、例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミドのプロドラッグであってもよく、或いは化合物は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミドのプロドラッグであってもよい。プロドラッグは、例えば、高い溶解度、透過性、吸着、分布及び製剤、及び / 又は低い毒性をもたらすことができる。

【 0 0 4 5 】

プロドラッグは、*in vivo*で所望の活性化合物に変換されるであろう本発明の化合物の類似体である。適切な方法は、当業者に公知であり得る。

【 0 0 4 6 】

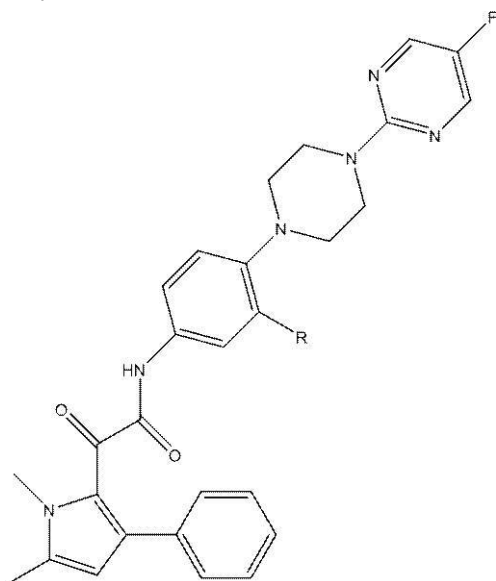
特に適切なプロドラッグとしては、化合物の窒素原子にエステル又はアルキルエステル基を付加することにより四級化したものが挙げられる。例えば、アミン基の窒素原子は、 $-CH_2-O-COR$ 基 (式中、R は、通常、メチル又は *tert* - ブチルである) を付加することにより四級化することができる。

【 0 0 4 7 】

他の適切なプロドラッグとしては、部分をピペラジニル基に隣接したフェニル環に付加したものが挙げられる。アミド ($-NH-CO-$) 部分に対して、その部分は、フェニル環のオルト又はメタ位、好ましくは、メタ位に付加させることができる。プロドラッグは、例えば、一般式：

【 0 0 4 8 】

【 化 3 】



【 0 0 4 9 】

[式中、R は、式 $-O-CO-OR^1$ 、 $-O-CO-R^1$ 、 $-O-CO-NR^1R^2$ 、 $-O-CO-(CH_2)_z-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-O-(CR^1R^2)_z-O-CO-R^3$ 、 $-O-P(O)(OR^4)(OR^5)$ 又は $-O-(CH_2)_z-O-P(O)(OR^4)(OR^5)$ (式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、C1 - C4 アルキル、C2 - C4 アルケニル、C2 - C4 アルキニル、C3 - C6 シクロアルキル、無置換 5

10

20

30

40

50

～ 7 員ヘテロシクリル基、又は C 1 - C 4 アルキル及び C 1 - C 4 アルコキシから選ばれる 3 個以下の置換基で置換された 5 ～ 7 員ヘテロシクリル基であり； R⁴ 及び R⁵ は、独立して、水素、C 1 - C 4 アルキル、C 2 - C 4 アルケニル、C 2 - C 4 アルキニル又は第 1 族元素（例えば Na）であり； z は、1、2、3 又は 4 である。）の基である。]

を有し得る。

【 0 0 5 0 】

本明細書で用いられる、C 1 - C 4 アルキル基又は部分は、直鎖又は分枝鎖であり得るが、好ましくは直鎖である。適切な当該アルキル基及び部分としては、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル及び tert - ブチルが挙げられる。

10

【 0 0 5 1 】

本明細書で用いられる、C 2 - C 4 アルケニル基又は部分は、直鎖又は分枝鎖であり得るが、好ましくは直鎖である。それは、1 個以上の炭素 - 炭素二重結合を含む。それは、好ましくは、C 2 - C 3 アルケニル基である。適切な当該アルケニル基及び部分としては、ビニル、アリル、プロペニル及びブテニル（例えば、CH₂C(Me) = CH₂）が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

本明細書で用いられる、C 2 - C 4 アルキニル基又は部分は、直鎖又は分枝鎖であり得るが、好ましくは直鎖である。それは、1 個以上の炭素 - 炭素三重結合を含む。それは、好ましくは、C 2 - C 3 アルキニル基である。適切なアルキニル基及び部分としては、エチニル、プロピニル、及びブチニル、並びにそれらの異性体が挙げられる。

20

【 0 0 5 3 】

本明細書で用いられる、C 3 - C 6 シクロアルキル基は、通常、C 4、C 5 又は C 6 シクロアルキル基、より好ましくは C 5 又は C 6 シクロアルキル基である。

【 0 0 5 4 】

アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキル基は、無置換である。

【 0 0 5 5 】

本明細書で用いられる、ヘテロシクリル基又は部分は、特に明記しない限り、少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む飽和 5 ～ 7 員環系である。通常、環は、O、S 及び N から選ばれる 3 個以下のヘテロ原子、例えば、1 又は 2 個のヘテロ原子を含む。したがって、ヘテロシクリル基又は部分は、通常、O、S 及び N から選ばれる 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 7 員環である。適切な当該ヘテロシクリル基及び部分としては、例えば、単環式の飽和 5 ～ 7 員環、より好ましくは、単環式の飽和 5 ～ 6 員環が挙げられ、例えば、テトラヒドロフラン、ピペリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ジオキサニル、ピペリドニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及び 1, 4 - ジアゼパニルであり、より好ましくは、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルである。

30

【 0 0 5 6 】

ヘテロシクリル基は、置換されていてもよく或いは無置換であってもよい。各環原子は、無置換であってもよく、或いは 1 又は 2 個の置換基を有していてもよい。必要に応じて、窒素原子がジ置換、硫黄原子が置換されて、荷電ヘテロ原子を提供してもよい。通常、ヘテロシクリル基は、3 個以下の置換基、例えば、1 又は 2 個の置換基を有する。複素環は、その利用可能な環の位置の何れかに結合することにより分子の残りに結合していてもよい。適切な置換基は、C 1 - C 4 アルキル及び C 1 - C 4 アルコキシであり、例えば、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシであり、好ましくは、メチルである。

40

【 0 0 5 7 】

好ましくは、R¹、R² 及び R³ は、独立して、水素、C 1 - C 4 アルキル、C 2 - C 4 アルケニル、C 2 - C 4 アルキニル、C 3 - C 6 シクロアルキル、又は無置換 5 ～ 6 員ヘテロシクリル基である。より好ましくは、R¹、R² 及び R³ は、独立して、水素、C 1 - C 4 アルキル、C 3 - C 6 シクロアルキル、又は無置換のピロリジニル、ピペラジニ

50

ル、テトラヒドロピラニル若しくはピペリジニル基である。

【0058】

好ましくは、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、 $C1 - C4$ アルキル、又は第1族元素（例えば Na ）である。より好ましくは、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、メチル、エチル、又は Na である。

【0059】

好ましくは、 z は、1又は2である。より好ましくは、 z は、1である。

【0060】

好ましくは、 R は、式 $-O-CO-OR^1$ 、 $-O-CO-R^1$ 、 $-O-CO-NR^1R^2$ 、 $-O-CO-(CH_2)_z-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-O-(CR^1R^2)_z-O-CO-R^3$ 又は $-O-P(O)(OR^4)(OR^5)$ の基である。より好ましくは、 R は、式 $-O-COR^1$ 、 $-O-CO-NR^1R^2$ 、 $-O-CO-(CH_2)_z-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-O-(CR^1R^2)_z-O-CO-R^3$ 又は $-O-P(O)(OR^4)(OR^5)$ の基である。

【0061】

ある実施形態では、 R は、式 $-O-CO-OR^1$ 、 $-O-CO-R^1$ 、 $-O-CO-NR^1R^2$ 、 $-O-CO-(CH_2)_z-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-O-(CR^1R^2)_z-O-CO-R^3$ 又は $-O-P(O)(OR^4)(OR^5)$ （式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、 $C1 - C4$ アルキル、 $C2 - C4$ アルケニル、 $C2 - C4$ アルキニル、 $C3 - C6$ シクロアルキル、又は無置換5～6員ヘテロシクリル基であり； R^4 及び R^5 は、独立して、水素、 $C1 - C4$ アルキル、又は第1族元素（例えば Na ）であり； z は、1又は2である。）の基である。より好ましくは、 R は、式 $-O-COR^1$ 、 $-O-CO-NR^1R^2$ 、 $-O-CO-(CH_2)_z-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-O-(CR^1R^2)_z-O-CO-R^3$ 又は $-O-P(O)(OR^4)(OR^5)$ （式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、 $C1 - C4$ アルキル、 $C3 - C6$ シクロアルキル、又は無置換のピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル若しくはピペリジニル基であり； R^4 及び R^5 は、独立して、水素、メチル、エチル、又は Na であり； z は、1である。）の基である。

【0062】

R は、例えば、 $-OP(O)(ONa)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(=O)CH_2N(H)CH_3$ 、 $-OC(=O)C_4NH_8$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 又は $-OCH_2OC(=O)C(CH_3)_3$ であり得る。

【0063】

ある実施形態では、化合物は、プロドラッグの医薬上許容される塩である。

【0064】

重水素化誘導体

本発明の化合物は、2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミド又は2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミドの重水素化誘導体であってもよい。本発明の化合物の重水素化誘導体は、高活性の抗真菌剤であることが見出されている。

【0065】

本明細書で用いられる用語重水素化誘導体とは、少なくとも1個の水素原子が、置き換えられている化合物をいう。例えば、1～10個の水素原子が、重水素に置き換えられていてもよい。2個以上の水素原子が、重水素に置き換えられていてもよい。例えば、本発明の化合物における特定の環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられていてもよい。

【0066】

10

20

30

40

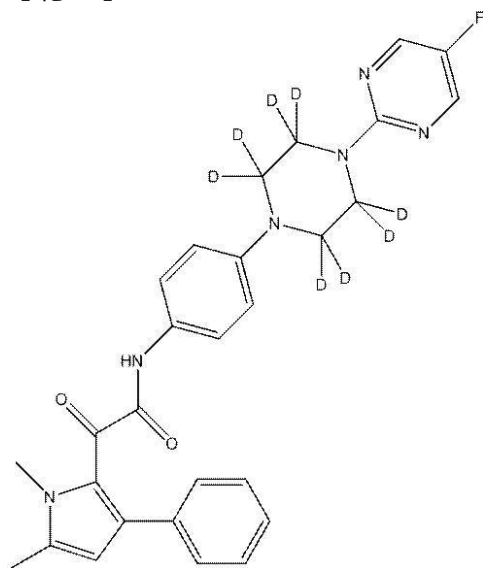
50

例えば、化合物が、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミドの重水素化誘導体である場合：

(a) ピペラジニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられていてもよく

【 0 0 6 7 】

【 化 4 】



10

20

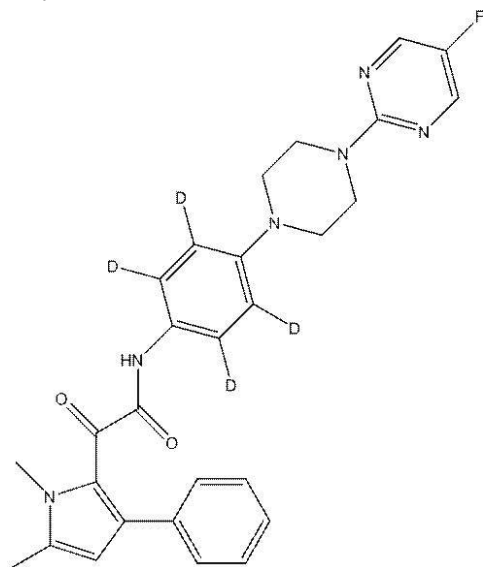
【 0 0 6 8 】

、又は

(b) ピペラジニル環に隣接したフェニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられていてもよく

【 0 0 6 9 】

【 化 5 】



30

40

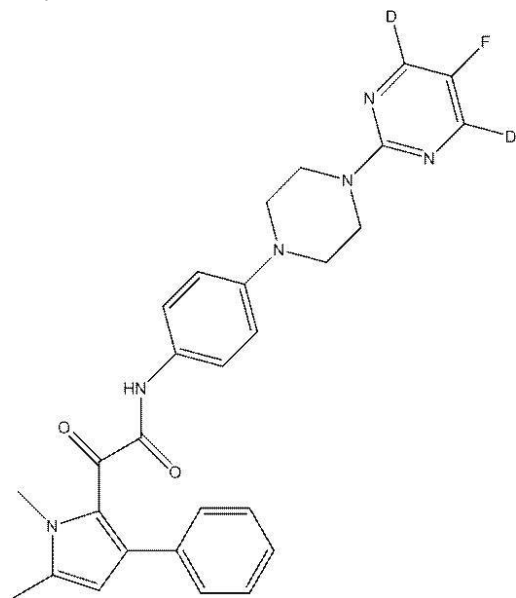
【 0 0 7 0 】

、又は

(c) ピリミジニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられていてもよい。

【 0 0 7 1 】

【化 6】



10

【 0 0 7 2 】

好ましくは、(a) ピペラジニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられ、又は (b) ピペラジニル環に隣接したフェニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられている。

20

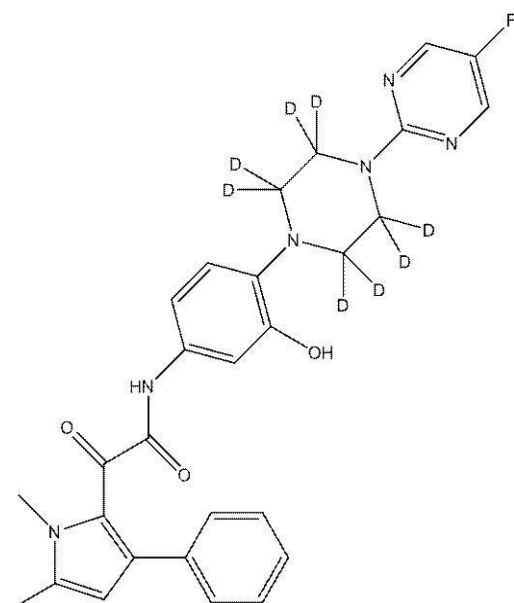
【 0 0 7 3 】

例えば、化合物が、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミドの重水素化誘導体である場合：

(a) ピペラジニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられていてもよく

【 0 0 7 4 】

【化 7】



30

40

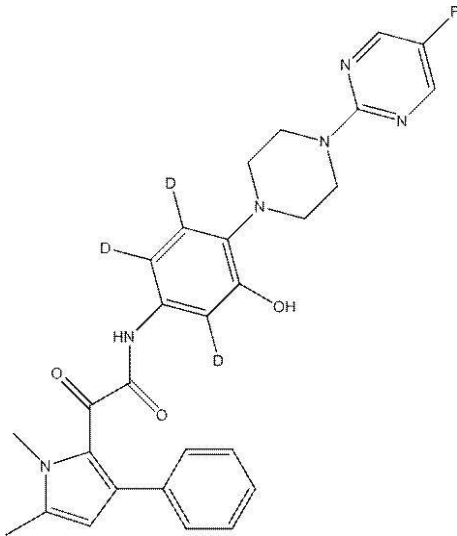
【 0 0 7 5 】

、又は

(b) ピペラジニル環に隣接したフェニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられていてもよく

【 0 0 7 6 】

【化 8】



10

【 0 0 7 7 】

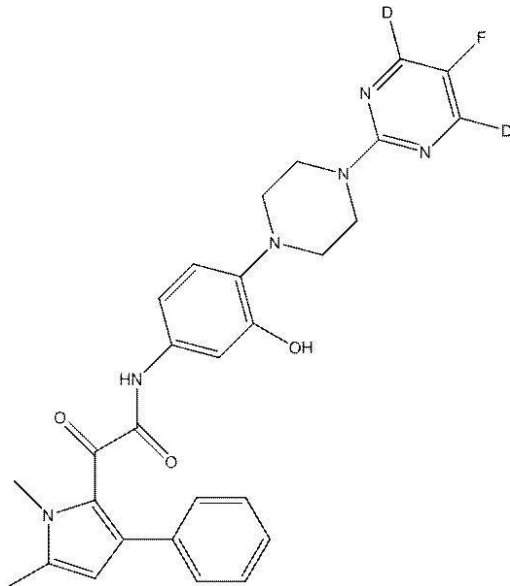
、又は

(c) ピリミジニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられていてもよい。

【 0 0 7 8 】

【化 9】

20



30

【 0 0 7 9 】

好ましくは、(a) ピペラジニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられ、又は (b) ピペラジニル環に隣接したフェニル環上の水素原子の全てが、重水素に置き換えられている。

40

【 0 0 8 0 】

化合物は、例えば、重水素化誘導体の医薬上許容される塩であってもよい。

【 0 0 8 1 】

合成

ある実施形態では、本発明の化合物は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩である。

【 0 0 8 2 】

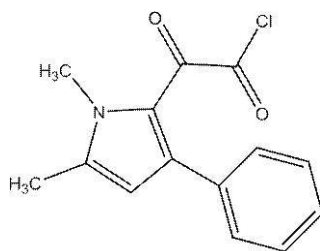
化合物は、式 (I I) の化合物を、式 (I I I) の化合物と反応させることにより合成

50

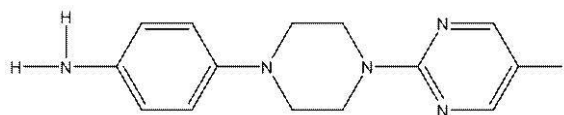
することができる。通常、反応は、有機溶媒及び塩基の存在下で行われる。好ましくは、溶媒が、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランであり、塩基が、トリエチルアミン又はピリジンである。通常、まず反応は 0 で行われ、一方で、試薬を加え、次いで、反応が完了するまで室温で攪拌する。式 (I I I) の化合物は、通常、商業的供給源から入手可能であるか、或いは既知の方法で調製可能である。

【 0 0 8 3 】

【 化 1 0 】



(II)



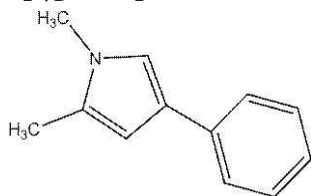
(III)

【 0 0 8 4 】

式 (I I) の化合物は、式 (I V) の化合物を、好ましくは、塩化オキサリルと反応させることにより調製することができる。通常、反応は、有機溶媒中で行われる。好ましくは、溶媒は、ジクロロメタンである。通常、まず反応は 0 で行われ、一方で、試薬を加え、次いで、反応が完了するまで室温で攪拌する。

【 0 0 8 5 】

【 化 1 1 】



(IV)

【 0 0 8 6 】

上記反応で言及される全ての出発原料は、商業的供給源から入手可能であるか、或いは既知の方法と同様にして調製することができる。

【 0 0 8 7 】

他の実施形態では、本発明の化合物は、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩である。この実施形態では、化合物 (I I I) は、フェニル環の - N H₂ 基に対してメタ上に O H 基を有する。

【 0 0 8 8 】

重水素化誘導体は、目的生成物への到達に適するように出発原料の水素原子が重水素に置き換えられた重水素化出発原料から合成することができる。例えば、ピペラジニル環上の水素原子が重水素に置き換えられた重水素化誘導体を合成するために、上記化合物 (I I I) は、ピペラジニル環上に水素の代わりに重水素を含んでいてもよい。

【 0 0 8 9 】

実験項で具体的な合成例を示す。

【 0 0 9 0 】

医薬組成物

ある実施形態では、本発明は、1 種以上の医薬上許容される担体及び / 又は賦形剤と共に本発明の医薬化合物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 9 1 】

10

20

30

40

50

組成物は、例えば、１種以上の医薬上許容される担体及び／又は賦形剤と共に、２ - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩である化合物を含み得る。

【 0 0 9 2 】

本発明の医薬組成物は、通常、８５重量％以下の医薬化合物（例えば２ - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩）を含む。より典型的には、５０重量％以下の医薬化合物（例えば２ - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩）を含む。好ましい医薬組成物は、滅菌されており、発熱物質を含まない。

10

【 0 0 9 3 】

医薬配合物

また、本発明は、(i) 本発明の医薬化合物、及び (i i) 第二の抗真菌剤を含む医薬配合物を提供する。

【 0 0 9 4 】

配合物は、例えば、(i) ２ - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミドである化合物、又はその医薬上許容される塩；及び (i i) 第二の抗真菌剤を含み得る。

20

【 0 0 9 5 】

通常、医薬配合物は、医薬化合物 (i) 及び第二の抗真菌剤 (i i) が個別投与、同時投与又は連続投与のために製剤化された医薬配合物である。同時投与の場合、(i) 及び (i i) は、例えば、単一組成物で提供され得る。個別投与又は連続投与の場合、(i) 及び (i i) は、例えば、キットとして提供され得る。

【 0 0 9 6 】

本発明において用いられる第二の抗真菌剤は、当業者がその状況において有用であると判断する任意の適切な抗真菌剤であり得る。特に適切な種類の抗真菌剤としては、アゾール、ポリエン、プリンヌクレオチド阻害剤、ピリミジンヌクレオチド阻害剤、マンナン阻害剤、タンパク質伸長因子阻害剤、キチンシンターゼ阻害剤、ベータ - グルカンシンターゼ阻害剤、エキノカンジン、アリルアミン、抗 H S P 9 0 抗体、殺菌性 / 透過性誘導タンパク質産物及びポリオキシシンが挙げられる。上記の種類に属さない他の適切な抗真菌剤としては、化合物 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 1 - ベンゾキサポラル (A N 2 6 9) 、 5 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 1 - ベンゾキサポラル (A N 2 7 1 8) 及びイコフンギペンが挙げられる。例えば、第二の抗真菌剤は、アゾール、ポリエン、プリンヌクレオチド阻害剤、ピリミジンヌクレオチド阻害剤、マンナン阻害剤、タンパク質伸長因子阻害剤、エキノカンジン、アリルアミン、抗 H S P 9 0 抗体、殺菌性 / 透過性誘導タンパク質産物又はポリオキシシンからなる群から選ばれ得るか、或いは化合物 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 1 - ベンゾキサポラル (A N 2 6 9) 、 5 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 1 - ベンゾキサポラル (A N 2 7 1 8) 、 イコフンギペン、 V T 1 1 6 又は S C Y 0 7 8 のうちの１つであり得る。

30

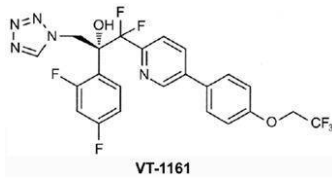
40

【 0 0 9 7 】

V T 1 1 6 は、２ - ピリジンエタノール、 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - , - ジフルオロ - - (1 H - テトラゾール - 1 - イルメチル) - 5 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - , (R) - ,

【 0 0 9 8 】

【化 1 2】



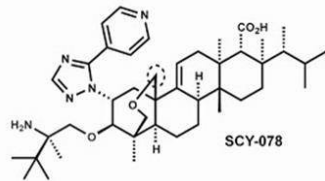
【 0 0 9 9 】

である。SCY 0 7 8 0 7 8 (a k a M K - 3 1 1 8) は、エンフマフンギンの半合成誘導体、4 H - 1 , 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1 , 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸、1 5 - [(2 R) - 2 - アミノ - 2 , 3 , 3 - トリメチルブトキシ] - 8 - [(1 R) - 1 , 2 - ジメチルプロピル] - 1 , 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 , 1 2 a - ドデカヒドロ - 1 , 6 a , 8 , 1 0 a - テトラメチル - 1 4 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - , (1 S , 4 a R , 6 a S , 7 R , 8 R , 1 0 a R , 1 0 b R , 1 2 a R , 1 4 R , 1 5 R) :

10

【 0 1 0 0 】

【化 1 3】



20

【 0 1 0 1 】

である。

【 0 1 0 2 】

好ましいアゾールは、クロトリマゾール、エコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、テルコナゾール及びポリコナゾール、ルリコナゾールである。好ましいエキノカンギンは、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン及びピアファンギンである。好ましいアリルアミンは、テルピナフィン、ブテナフィン、アモロルフィン及びナフチフィンである。好ましいポリエンは、アンフォテリシン B 及びナイスタチンである。プリン又はピリミジンヌクレオチド阻害剤の好ましい例は、フルシトシンである。好ましいマンナン阻害剤は、ブラディマイシンである。好ましいタンパク質伸長因子阻害剤は、ソルダリン及びその類似体である。好ましいポリオキシンは、ニコマイシン Z である。

30

【 0 1 0 3 】

特に好ましい第二の抗真菌剤は、カスポファンギン、ミカファンギン、アニデュロファンギン、アンフォテリシン B、ポリコナゾール、ボサコナゾール、イサブコナゾール、フルコナゾール及びイトラコナゾールである。

40

【 0 1 0 4 】

医薬配合物は、単一組成物として製剤化され得る。したがって、医薬組成物は、例えば、(i) 本発明の医薬化合物 (例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩)、(i i) 本明細書に定義の第二の抗真菌剤、及び (i i i) 医薬上許容される担体又は希釈剤を含み得る。

【 0 1 0 5 】

医学的用途

ある実施形態では、(i) 本発明の医薬化合物 (例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3

50

- フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩)、(i i) 本明細書に定義の医薬組成物又は(i i i) 本明細書に定義の医薬配合物は、治療によるヒト又は動物体の治療方法に用いられるためのものであってよい。

【 0 1 0 6 】

したがって、(i) 本発明の医薬化合物、(i i) 本明細書に定義の医薬組成物又は(i i i) 本明細書に定義の医薬配合物は、菌類病の予防又は治療に用いるためのものであってもよく、例えば、(i) 又は(i i) を、第二の抗真菌剤と組み合わせて使用してもよい。特に、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩は、所望の第二の抗真菌剤と組み合わせて使用してもよい。第二の抗真菌剤は、本明細書に定義の第二の抗真菌剤であり得る。

【 0 1 0 7 】

本発明の医薬化合物(例えば2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩)、本発明の医薬配合物及び本発明の医薬組成物は、さまざまな剤形で投与することができる。したがって、例えば、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、水性又は油性懸濁剤、分散性散剤又は顆粒剤として経口投与することができる。本発明の医薬化合物(例えば2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩)、本発明の医薬配合物及び本発明の医薬組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、経皮的に或いは注入技術により非経口投与することもできる。例えば、本発明の医薬配合物及び本発明の医薬組成物は、静脈投与することができる。使用したビヒクル及び濃度に応じて、薬剤を、ビヒクルに懸濁或いは溶解することができる。有利には、局所麻酔剤、保存剤及び緩衝剤のようなアジュバントを、ビヒクルに溶解させることができる。また、本発明の医薬化合物(例えば2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩)、医薬配合物、及び医薬組成物は、坐剤としても投与することができる。本発明の医薬化合物(例えば2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩)、医薬配合物及び医薬組成物は、インヘラー又はネブライザーを介したエアロゾルの形態で吸入により投与することができる。本発明の医薬化合物(例えば2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩)、医薬配合物及び医薬組成物は、例えば、クリーム、発泡体、ゲル、ローション、又は軟膏として局所投与することができる。

【 0 1 0 8 】

本発明の医薬化合物(例えば2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩)、及び任意の第二の抗真菌剤は、通常、医薬上許容される担体又は希釈剤を用いて投与のために製剤化される。例えば、固体経口形態は、活性化合物と共に、可溶化剤(例えば、シクロデキストリン又は修飾シクロデキストリン)；希釈剤(例えば、ラクトース、デキストロース、サッカロース、セルロース、トウモロコシデンプン又はバレイショデンプン)；滑沢剤(例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン

10

20

30

40

50

酸カルシウム、及び／又はポリエチレングリコール）；結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルピロリドン）；脱凝集剤（例えば、デンプン、アルギン酸、アルギン酸塩又はデンプングリコール酸ナトリウム）；飽和剤；色素剤；甘味料；湿潤剤（例えば、レシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩）；及び、一般的に、医薬製剤に用いられる非毒性の薬理学的に不活性な物質を含んでいてもよい。このような医薬製剤は、例えば、混合、造粒、錠剤化、糖衣、又はフィルムコートのプロセスにより既知の方法で製造することができる。

【0109】

経口投与のための分散液は、液剤、シロップ剤、乳剤及び懸濁剤であってもよい。液剤は、可溶化剤（例えば、シクロデキストリン又は修飾シクロデキストリン）を含んでいてもよい。シロップ剤は、担体として、例えば、サッカロース、或いはグリセリン及び／又はマンニトール及び／又はソルビトールを伴うサッカロースを含んでいてもよい。

10

【0110】

懸濁剤及び乳剤は、平均粒径がマイクロ化又はナノ化技術により粒径減少を受けた薬学的に活性な化合物を含み得る。例えば、本発明の化合物の平均粒径は、マイクロ化又はナノ化技術による粒径減少を受けてもよい。

【0111】

懸濁剤及び乳剤は、担体として、例えば、天然ガム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、又はポリビニルアルコールを含んでいてもよい。筋肉注射のための懸濁剤又は液剤は、活性化合物と共に、医薬上許容される担体（例えば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール（例えば、プロピレングリコール））；可溶化剤（例えば、シクロデキストリン又は修飾シクロデキストリン）、及び必要に応じて、適切な量の塩酸リドカインを含んでいてもよい。

20

【0112】

静脈内又は注入のための液剤は、担体として、例えば、滅菌水及び可溶化剤、例えば、シクロデキストリン又は修飾シクロデキストリンを含んでいてもよく、或いは好ましくは滅菌等張食塩水溶液の形態であってもよい。

【0113】

また、ナノ製剤も想定される。

【0114】

皮膚への局所適用のために、化合物は、例えば、クリーム、ローション又は軟膏に調整してもよい。薬剤に使用され得るクレーム又は軟膏製剤は、例えば、British Pharmacopoeiaのような医薬品の標準的なテキストに記載されているような当技術分野でよく知られた従来の製剤である。

30

【0115】

吸入による局所適用のために、化合物は、例えば、圧力駆動式ジェット噴霧器又は超音波噴霧器による、又は好ましくは噴霧剤駆動計量エアロゾルによるエアロゾル送達、又は微粉化粉末（例えば吸入カプセル剤）の噴霧剤を用いない投与、或いはその他の「乾燥粉末」送達系のために製剤化され得る。例えば、噴霧剤（例えば、計量エアロゾルの場合はFrigen）、表面活性物質、乳化剤、安定剤、保存剤、香味剤、及びフィラー（例えば、粉末インヘラーの場合ではラクトース）のような賦形剤が、このような吸入製剤中に存在し得る。吸入のために、患者に適した吸入技術を用いる、最適な粒径のエアロゾルを生成し、投与することができる多くの装置が利用可能である。計量エアロゾルのため、特に、粉末インヘラーの場合では、アダプター（スパーサー、エキスパンダー）及び洋ナシ形容器（例えば、Nebulator（登録商標）、Volumatic（登録商標））、並びに吹き付けスプレー剤を放出する自動装置（Autohaler（登録商標））の使用に加えて、多くの技術的解決法が利用可能である（例えば、Diskhaler（登録商標）、Rotadisk（登録商標）、Turbohaler（登録商標）又は例えば欧州特許出願EP 0 505 321に記載のインヘラー）。

40

【0116】

50

眼への局所適用のために、化合物を、適切な滅菌の水性又は非水性ビヒクル中で溶液又は懸濁液に調製してもよい。また、添加剤、例えば、緩衝剤（例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム又はエデト酸二ナトリウム）；殺菌剤及び殺真菌剤（例えば、酢酸フェニル水銀又は硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウム又はクロルヘキシジン）を含む保存剤、及び増粘剤（例えば、ヒプロメロース）を含み得る。

【0117】

治療有効量の本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-N-（4-（4-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-2-オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）を、患者に投与することができる。代表的な1日用量は、体重1kgあたり、200mg以下であり、例えば、100mg以下又は50mg以下であり、例えば、体重1kgあたり、0.001~200又は0.001~50mgであり、本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-N-（4-（4-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-2-オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）の活性又は使用する特定の抗真菌剤の配合物の活性、治療対象の年齢、体重及び状態、疾患のタイプ及び重症度並びに投与の頻度及び経路に依存する。好ましくは、1日投与量レベルは、体重1kgあたり、200mg以下であり、例えば、150mg以下、100mg以下、50mg以下又は40mg以下である。1日投与量レベルは、例えば、体重1kgあたり、少なくとも1mg、少なくとも2mg又は少なくとも5mgである。ある実施形態では、1日投与量レベルは、0.05mg~2gであり、好ましくは、0.1mg~10mgである。配合物を投与する場合、本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-N-（4-（4-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-2-オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）は、通常、少なくとも0.05mg、好ましくは、少なくとも0.1mg、2mg又は少なくとも5mgの量で投与される。本発明の化合物の投与量の好ましい上限は、通常、200mgであり、例えば、100mg、50mg又は25mgである。第二の抗真菌剤は、通常、その薬剤で用いられている標準用量以下で投与される。本発明の配合物の利点は、現在用いられているよりも低用量で既知の抗真菌剤を投与することができ、その結果として、毒性作用が低下し得る。本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-N-（4-（4-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-2-オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）、本発明の配合物又は本発明の組成物は、通常、非毒性量を患者に投与する。

【0118】

例えば、本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-N-（4-（4-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-2-オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）が、本明細書に定義の医薬配合物の一部であり、個別投与、同時投与又は連続投与のために製剤化される場合、（a）本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-N-（4-（4-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-2-オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）、及び（b）第二の抗真菌剤は、同じ投与様式又は異なる投与様式で投与することができる。

【0119】

通常、本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-N-（4-（4-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-2-オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）は、静脈内投与による菌類病の予防又は治療に用いるためのものである。したがって、通常、本発明の医薬化合物（例えば、2-（1，5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロ

ール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩) は、静脈投与される。第二の抗真菌剤が個別投与、同時投与又は順次投与される場合、第二の抗真菌剤は、静脈投与されるか或いは異なる投与様式で投与され得る。ここで、異なる投与様式は、本明細書に定義されるものであり得る。

【 0 1 2 0 】

好ましくは、菌類病は、真菌類、例えば、子囊菌による感染症を含む。好ましくは、菌類病は、アブシジア属；アクレモニウム属；アルテルナリア属；アスペルギルス属；バイボラリス属；プラストミセス属；ブルメリア属；クラドスポリウム属；コクシジオイデス属；コレトリチウム属；クルブラリア属；エンセファリトゾーン属；エピコッカム属；エピデルモフィトン属；エクソフィアラ属；エクセロヒルム属；フザリウム属；ヒストプラズマ属；レプトスファエリア属；ミクロスポルム属；ミコスファレラ属；ニューロスポラ属；ペシロマイセス属；ペニシリウム属；フィトフトラ属；プラスモパラ属；ニューモシスチス属；ピリクラリア属；フィチウム属；プクシニア属；リゾクトニア属；リゾムコール属；スケドスポリウム属；スコブラリオブシス属；トリコフィトン属；トリコスボロン属；及びウスチラゴ属から選ばれる生物による感染症を含む。

10

【 0 1 2 1 】

好ましくは、菌類病は、アスペルギルス属、スケドスポリウム属又はフザリウム属の生物による感染症を含む。例えば、菌類病は、アスペルギルス属又はスケドスポリウム属、特に、アスペルギルス属の生物による感染症を含む。ある実施形態では、菌類病は、アスペルギルス属の生物による感染症を含む。他の実施形態では、菌類病は、スケドスポリウム属の生物による感染症を含む。

20

【 0 1 2 2 】

好ましくは、菌類病は、アブシジア・コリムピフェラ；アクレモニウム菌種；アルテルナリア・アルテルナータ；アスペルギルス・フラバス；アスペルギルス・フミガタス；アスペルギルス・ニードランス；アスペルギルス・ニガー；アスペルギルス・パラジティカス；アスペルギルス・テレウス；バイボラリス菌種；プラストミセス・デルマチチジス；ブルメリア・グラミニス；クラドスポリウム・クラドスポリオイデス；クラドスポリウム・ハーバリウム；コクシジオイデス・イミチス；コクシジオイデス・ボサダシ；クルブラリア・ルナータ；コレトリチウム・トリフォリ；エンセファリトゾーン・クニクリ；エピコッカム・ニグルム；エピデルモフィトン・フロッコースム；エクソフィアラ菌種；エクセロヒルム・ロストラツム；フザリウム・グラミナリウム；フザリウム・ソラニ；フザリウム・スポロトリコイデス；ヒストプラズマ・カプスラーツム；レプトスファエリア・ノドルム；ミクロスポルム・カニス；ミコスファレラ・グラミニコラ；ペシロマイセス・リラニカス；ペシロマイセス・バリオティ；ペニシリウム・クリソゲナム；フィトフトラ・カプシシ；フィトフトラ・インフェスタンス；プラスモパラ・ピチコラ；ニューモシスチス・ジロベシ；プクシニア・コロナタ；プクシニア・グラミニス；ピリクラリア・オリゼー；フィチウム・ウルチムム；リゾクトニア・ソラニ；リゾムコール菌種；リゾプス菌種；スケドスポリウム・アピオスペルムム；スケドスポリウム・プロリフィカンス；スケドスポリウム・スピーシーズd；スコブラリオブシス・プレビカウリス；トリコフィトン・メンタグロフィテス；トリコフィトン・インタージギターレ；トリコフィトン・ルブルム；トリコスボロン・アサヒ；トリコスボロン・ベイグリー；及びウスチラゴ・マイデスの種から選ばれる生物による感染症を含む。

30

40

【 0 1 2 3 】

好ましくは、菌類病は、A・フミガタス、A・フラバス、A・テレウス、A・ニガー、A・レンツルス、S・アピオスペルムム、S・プロリフィカンス、又はS・スピーシーズdによる感染症を含む。特に、菌類病は、A・フミガタス、A・フラバス、A・テレウス又はA・ニガーによる感染症を含む。ある実施形態では、菌類病は、S・プロリフィカンスによる感染症を含む。

【 0 1 2 4 】

50

本発明の化合物（例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）を用いて予防又は治療され得る菌類病の例としては、全身性感染症及び表在性感染症の両方が挙げられる。菌類病としては、アスペルギルス症のようなアスペルギルス種によって引き起こされる侵襲性菌類病が挙げられ、これらの感染症の局所形態も挙げられる。例えば、菌類病としては、アスペルギルス症のようなアスペルギルス種によって引き起こされる侵襲性菌類病が挙げられ、これらの感染症の局所形態も挙げられる。本発明の化合物（例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）は、アンフォテリシンより低い毒性を有する殺菌剤が必要とされる、アスペルギルス種によって引き起こされる疾患に対して特に有用である。また、本発明は、皮膚科学的感染症の治療を提供する。

10

【 0 1 2 5 】

ある実施形態では、本発明の医薬化合物（例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）は、アスペルギルス種によって引き起こされる疾患の予防又は治療に用いるためのものである。アスペルギルス種によって引き起こされる疾患としては、A . フミガタス、A . フラバス、A . テレウス及びA . ニガーによって引き起こされる疾患が挙げられる。

20

【 0 1 2 6 】

本発明の医薬化合物（例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）を用いて予防又は治療され得る全身感染症の例としては、例えば、骨髄受容者又はA I D S 患者のような免疫低下患者における肺アスペルギルス症；全身性アスペルギルス症；鼻脳型ムコール症；プラストミセス症；ヒストプラスマ症；コクシジウム症；パラコクシジウム症；ロボ真菌症；スポロトリウム症；色素酵母菌症；黒色菌糸症；及び散在性スポロトリウム症が挙げられる。

30

【 0 1 2 7 】

医薬化合物（例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩）を用いて予防又は治療され得る表在性感染症の例としては、白癬；水虫；及び爪白癬（爪の感染症）が挙げられる。

【 0 1 2 8 】

医薬化合物（例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその医薬上許容される塩）を用いて予防又は治療され得る、菌類により引き起こされるか或いは菌類がアレルギー反応を悪化させる疾患又は状態の例としては、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（A B P A ）；喘息、真菌の感作を伴う重度の喘息（S A F S ）；嚢胞性線維症の真菌コロニー形成、鼻副鼻腔炎及び副鼻腔炎が挙げられる。例えば、疾患は、真菌の感作により引き起こされ、或いは疾患は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（A B P A ）又は喘息であり得る。

40

【 0 1 2 9 】

また、本発明は、混合容器又は別々の容器において、本明細書に定義の化合物、及び第二の抗真菌剤を含むキットを提供する。

【 0 1 3 0 】

例えば、キットは、混合容器又は別々の容器において、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 -

50

フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその医薬上許容される塩である化合物、及び第二の抗真菌剤を含んでいてもよい。

【 0 1 3 1 】

さらに、本発明は、対象における菌類病の予防又は治療方法であって、有効量の (i) 本明細書に定義の本発明の医薬化合物、(i i) 1 種以上の医薬上許容される担体及び / 又は賦形剤と共に医薬化合物を含む組成物、又は (i i i) (a) 本発明の医薬化合物 ; 及び (b) 第二の抗真菌剤を含む配合物を上記対象に投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 3 2 】

第二の抗真菌剤は、上記定義の第二の抗真菌剤であり得る。

【 0 1 3 3 】

菌類病は、本明細書に定義の菌類病であり得る。例えば、疾患は、真菌の皮膚糸状菌により引き起こされ得る。あるいは、疾患は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (A B P A) 又は S A F S であり得る。さらに別形態では、疾患は喘息であり得る。

【 0 1 3 4 】

また、本発明は、菌類病の予防又は治療のための医薬の製造における本発明の医薬化合物、組成物又は配合物の使用を提供する。

【 0 1 3 5 】

第二の抗真菌剤は、上記定義の第二の抗真菌剤であり得る。

【 0 1 3 6 】

菌類病は、本明細書に定義の菌類病であり得る。例えば、疾患は、真菌の皮膚糸状菌により引き起こされ得る。或いは、疾患は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (A B P A) であり得る。さらに別形態では、疾患は、喘息であり得る。

【 0 1 3 7 】

農業用途

また、本発明は、植物の菌類病を防ぐ方法であって、植物のローカスに、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物を塗布することを含む方法を提供する。場合により、第二の抗真菌剤も存在していてもよい。

【 0 1 3 8 】

例えば、方法は、植物のローカスに、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物、及び任意で第二の抗真菌剤を塗布することを含んでいてもよい。

【 0 1 3 9 】

化合物 (例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその農業上許容される塩) は、例えば、植物の種子、植物が生育する培地 (例えば土壌又は水)、又は植物の葉に塗布してもよい。

【 0 1 4 0 】

化合物 (例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド、又はその農業上許容される塩) は、好ましくは、菌類病の治療又は予防に用いられる。化合物 (例えば、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 -

10

20

30

40

50

イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩) を用いて防ぐことができる植物の菌類病の例としては、以下の植物病原体によって引き起こされる菌類病が挙げられる: ブルメリア・グラミニス; コレトリチウム・トリフォーリ; フザリウム・グラミネアラム; フザリウム・ソラニ; フザリウム・スポロトリコイデス; レプトスファエリア・ノドルム; マグナボルテ・グリセア; ミコスファレラ・グラミニコラ; ニューロスボラ・クラッサ; フィトフトラ・カブシシ; フィトフトラ・インフェスタンス; プラスモバラ・ピチコラ; プクシニア・コロナタ; プクシニア・グラミニス; ピリクラリア・オリゼー; フィチウム・ウルチムム; リゾクトニア・ソラニ; トリコフィトン・ルブルム; 及びウスチラゴ・マイデス。

【0141】

10

本発明には、2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物; 及び農業上許容される担体又は希釈剤を含む農業用組成物が含まれる。

【0142】

農業用組成物は、例えば、2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物、及び農業上許容される担体又は希釈剤を含み得る。

20

【0143】

あるいは、農業用組成物は、例えば、2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物、及び農業上許容される担体又は希釈剤を含み得る。

【0144】

本発明のある実施形態では、組成物は、さらに、第二の抗真菌剤を含む。例えば、本明細書に定義のものが挙げられる。

30

【0145】

上記農業用組成物は、通常、85重量%以下の2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩を含む。より典型的には、50重量%以下の2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩を含む。農業用組成物として使用する場合、当業者は、容易に、適切な投与量を決定することができる。例えば、抗真菌剤は、1ヘクタールあたり5g ~ 10kg、例えば、1ヘクタールあたり10g ~ 5kg、例えば、1ヘクタールあたり100g ~ 2kgの量で用いることができる。

40

【0146】

適切な農業上許容される塩としては、農業上許容される酸類、無機酸類(例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸又は硝酸)及び有機酸類(例えば、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、

50

メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸)の両方との塩が挙げられる。また、塩は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム又はカリウム)及びアルカリ土類金属(例えば、カルシウム又はマグネシウム)の水酸化物及び有機塩基(例えば、アルキルアミン、アラルキルアミン又は複素環アミン)のような農業上許容される塩基と形成し得る。好ましい農業上許容される塩は、塩酸塩である。

【0147】

2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、及び任意の第二の抗真菌剤は、当該技術分野での確立された慣例にしたがって、水性のスプレー剤、顆粒剤及び粉末製剤として、不活性な担体又は希釈剤と組み合わせて塗布することができる。水性スプレー剤は、通常、本発明の化合物の水和剤又は乳剤を比較的大量の水と混合して、分散液を形成することにより調製される。

10

【0148】

水和剤は、本発明の化合物、不活性な固体担体及び表面活性剤の密接な微粉状混合物を含み得る。不活性固体担体は、通常、アタパルジャイト粘土、カオリン粘土、モンモリロナイト粘土、珪藻土、微粉化シリカ及び精製ケイ酸塩の中から選択される。湿潤、浸透及び分散する能力を備えた効果的な界面活性剤は、通常、0.5~10重量パーセントの割合で水和粉末製剤に存在する。このために一般的に用いられる界面活性剤には、スルホン化リグニン、ナフタレンスルホナート及び縮合ナフタレンスルホナート、アルキルベンゼンスルホナート、アルキル硫酸、及びエチレンオキシドとアルキルフェノールとの縮合生成物のような非イオン性界面活性剤がある。

20

【0149】

乳剤は、水非混和性溶媒、及び乳化剤を含む界面活性剤の混合液である液体担体中の2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩の溶液を含み得る。有用な溶媒としては、芳香族炭化水素溶媒(例えば、キシレン、アルキルナフタレン)、石油蒸留物、テルペン溶媒、エーテルアルコール類及び有機エステル溶媒が挙げられる。適切な乳化剤、分散剤及び湿潤剤は、水和剤の製剤化に用いられる同種の製品から選ばれ得る。

30

【0150】

また、本発明は、任意で第二の抗真菌剤を伴う、2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物の農業殺菌剤としての使用を提供する。

40

【0151】

使用は、例えば、任意で第二の抗真菌剤を伴う、2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-N-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物の農業殺菌剤としての使用であり得る。

【0152】

あるいは、使用は、例えば、任意で第二の抗真菌剤を伴う、2-(1,5-ジメチル-

50

3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物の農業殺菌剤としての使用であり得る。

【 0 1 5 3 】

第二の抗真菌剤は、農業における使用に適した任意の抗真菌剤であり得る。例えば、本明細書に定義のものが含まれる。

【 0 1 5 4 】

殺菌剤は、望ましくは、0.1重量% ~ 95重量%の2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は抗真菌剤の配合物の場合では抗真菌剤の総重量、及び0.1 ~ 75%の不活性担体又は界面活性剤を含む。植え付け前の植物の種子への直接塗布は、ある場合には、2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩の粉末固体又は粉末製剤の何れかを種子と混合することにより達成することができ、非常に薄く且つ種子の重量に対して1又は2重量%以下のみである実質的に均一のコーティングを得ることができる。しかしながら、ある場合には、好都合なことに、メタノールのような植物非毒性溶媒が担体として用いられると、種子の表面上への2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩の均一散布を容易にする。

【 0 1 5 5 】

2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩である化合物、又は抗真菌剤の配合物の場合では使用する抗真菌剤の何れか1種が土壤に適用される場合は、出芽前の保護に関して、顆粒製剤又は粉剤が時としてスプレー剤よりも便利である。代表的な顆粒製剤は、造粒ドラム中での少量の液体を用いる粉末材料の回転床の処置により、粗い粉末粘土、又は顆粒に変換した粘土のような不活性担体上に分散した2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩、又は2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド又はその農業上許容される塩を含む。顆粒製剤の通常の調製方法では、適切な混合装置中で攪拌しながら活性化化合物の溶液を顆粒剤上に噴霧し、その後、継続的に攪拌しながら顆粒剤を空気流で乾燥する。粉末製剤は、習慣的に、基本的に、水和剤及び顆粒剤として同じ不活性な希釈剤を用いるが、粉末形態でよく混合され、乳化剤を含有しない。粉末は、製剤中の活性成分の均一散布を容易にし且つ種子及び植物への

粉末コーティングの均一性及び付着性を向上させるためにいくつかの界面活性剤を含んでもよい。通常、少量の油状又はろう状材料を製剤中に組み込み、コロイドサイズの粒子を凝集させることにより、空気中での粉末製剤のコロイド分散を防ぐ。このようにして、空気汚染するエアロゾルを発生させることなく粉末を種子又は植物を塗布することができる。

【 0 1 5 6 】

以下の実施例により本発明を説明するが、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。この点において、実施例のセクションにおいて用いられた特定のアッセイは、抗真菌の活性の指標を提供するためだけに設計されているということを理解することが重要である。このような活性を決定する利用可能な多くのアッセイが存在し、それゆえ、任意のある特定のアッセイにおける陰性の結果は決定的なものではない。

10

【実施例】

【 0 1 5 7 】

本発明の化合物の合成

1．実施例 1：2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミドの合成

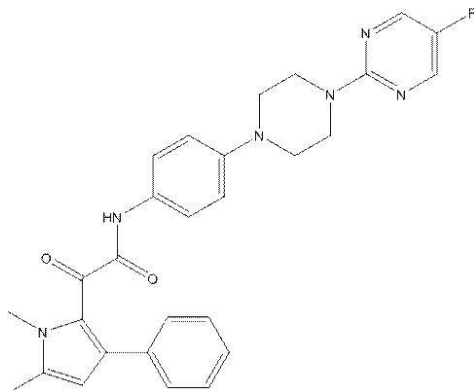
【 0 1 5 8 】

以下の合成スキームは：

【 0 1 5 9 】

20

【化 1 4】



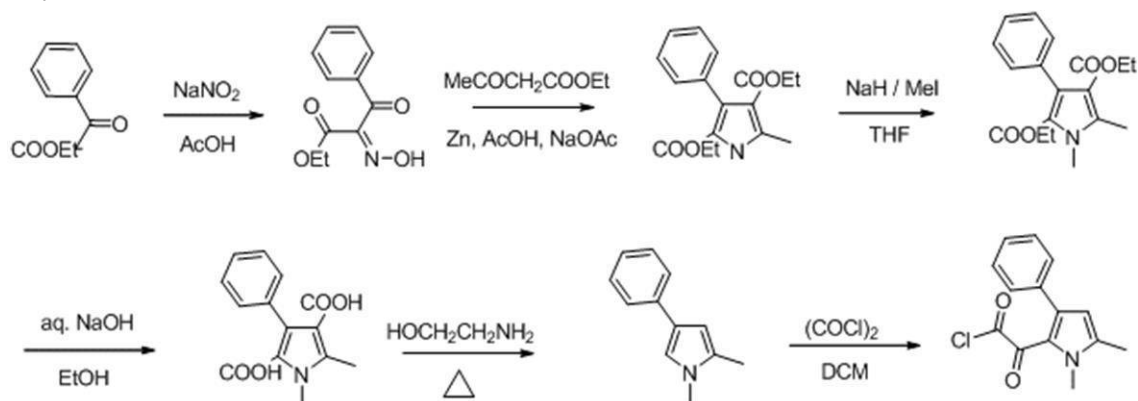
30

【 0 1 6 0 】

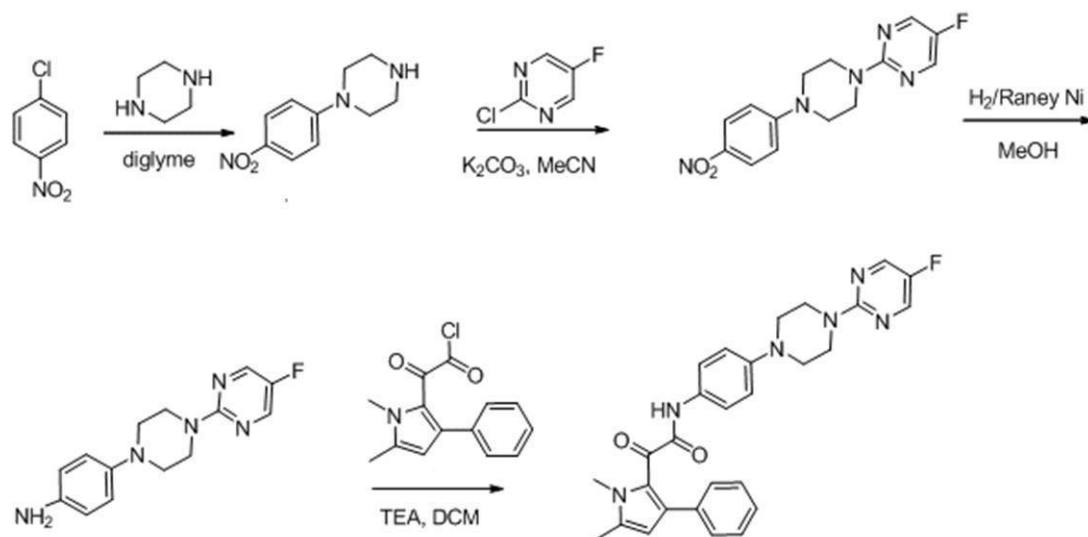
の合成方法を提供する。

【 0 1 6 1 】

【化 1 5】



10



20

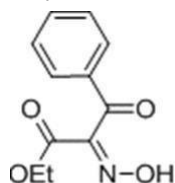
【0162】

30

2 - ヒドロキシイミノ - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (A)

【0163】

【化 1 6】



【0164】

40

亜硝酸ナトリウム (1 . 0 7 K g , 4 5 . 6 2 m o l) の水 (4 L) 溶液を、エチルベンゾイルアセテート (2 K g , 1 0 . 4 1 m o l) の氷酢酸 (6 L) 溶液に 2 時間にわたって 0 ~ 1 0 でゆっくり加えた。添加の過程で生成物の沈殿が開始した。反応生成物を室温に昇温し、さらに 1 時間攪拌した。水 (2 . 5 L) を加え、混合物をさらに 1 時間攪拌した。吸引ろ過し、水 (2 L) で洗浄した。固体をクロロホルム (8 L) に溶解し、水 (2 x 5 0 0 m L) 、食塩水溶液 (2 x 5 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、乾燥し、白色固体として 2 . 0 K g (8 6 %) の 2 - ヒドロキシイミノ - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル A を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 2 8] 。

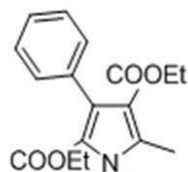
【0165】

50

5 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 , 4 ジカルボン酸ジエチルエステル (B)

【 0 1 6 6 】

【 化 1 7 】



【 0 1 6 7 】

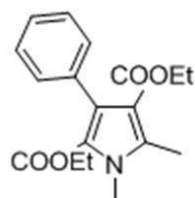
アセト酢酸エチル (3 2 9 g , 2 . 5 3 m o l) 、 亜鉛粉末 (4 4 3 g , 6 . 7 8 m o l) 及び無水酢酸ナトリウム (4 6 3 g , 5 . 6 5 m o l) の氷酢酸 (8 0 0 m L) の混合物を、 6 0 に加熱した。 A (5 0 0 g , 2 . 2 6 m o l) の氷酢酸 (1 . 5 L) 溶液を、 ~ 1 時間にわたって激しく攪拌しながら 3 分割して加えた。加えている間、温度が約 9 3 まで上昇した。反応混合物を 6 0 ~ 7 5 に 3 時間維持した。追加の亜鉛粉末 (2 2 1 g , 3 . 3 9 m o l) を 1 5 分にわたって反応生成物に加え、混合物を 6 0 ~ 7 5 で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、固体をろ過した。ろ液を真空下で留去し、残渣をトルエン (2 x 5 0 0 m L) で共蒸留した。水 (5 L) 及び酢酸エチル (1 L) を残渣に加え、透明の 2 層が得られるまで攪拌した。有機層を、水 (2 x 5 0 0 m L) 、飽和重炭酸塩溶液 (2 x 5 0 0 m L) 、食塩水 (2 x 5 0 0 m L) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、 3 6 0 g の粗粘着性生成物を得た。これをジクロロメタンと石油エーテルの混合液 (2 0 0 m L : 1 2 0 0 m L ; 1 : 6) と共に室温で 1 5 分間攪拌し、ろ過し、石油エーテル (1 0 0 m L) で洗浄し、オフ白色固体として 2 5 0 g (3 6 %) の 5 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 , 4 ジカルボン酸ジエチルエステル B を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 4 5] 。同様に、 3 つのパッチで 1 . 5 K g (5 0 0 g x 3) の A を 5 0 0 g [2 4 5 g (3 6 %) + 2 5 5 g (3 7 %) + 2 5 0 g (3 6 %)] の B に変換した。

【 0 1 6 8 】

1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 , 4 - ジカルボン酸ジエチルエステル (C)

【 0 1 6 9 】

【 化 1 8 】



【 0 1 7 0 】

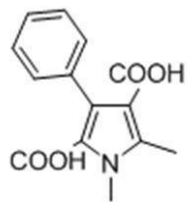
B (1 K g , 3 . 3 2 2 m o l) の乾燥テトラヒドロフラン (4 L) 溶液を、水素化ナトリウム (6 0 % w / w ; 2 5 4 g , 6 . 6 4 4 m o l) の乾燥テトラヒドロフラン (4 L) のスラリーに 0 で 1 時間にわたって加えた。反応生成物を室温に昇温し、 1 時間攪拌し、再び 0 に冷却した。ヨウ化メチル (5 1 7 m L ; 8 . 3 0 5 m o l) を半時間にわたって加え、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。氷水 (1 0 0 m L) でクエンチし、 1 N 塩酸 (2 L) を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 x 5 0 0 m L) で抽出した。まとめた有機層を食塩水 (2 x 2 0 0 m L) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、乾燥し、黄色固体として 9 5 0 g (9 1 %) の 1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 , 4 - ジカルボン酸ジエチルエステル C を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 5 6] 。

【 0 1 7 1 】

1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2, 4 - ジカルボン酸 (D)

【 0 1 7 2 】

【 化 1 9 】



【 0 1 7 3 】

10

水酸化ナトリウム (1 . 2 1 K g , 3 0 . 2 5 m o l) の水 (3 . 6 L) 溶液を、C (9 5 0 g , 3 . 0 2 5 m o l) のエタノール (5 L) 溶液に加え、15 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣を水 (1 L) で希釈し、0 に冷却した。濃塩酸 (2 L) をゆっくり加えて pH を ~ 2 に調整する一方で、10 未満の温度に維持し、1 時間攪拌した。析出固体をろ過し、水 (1 L) 及び石油エーテル (1 L) で洗浄し、真空下 6 0 で乾燥し、白色固体として 5 5 0 g (7 0 %) の 1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2, 4 - ジカルボン酸 D を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 1 5]。

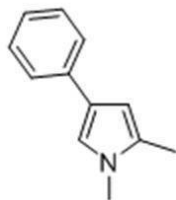
【 0 1 7 4 】

1, 2 - ジメチル - 4 - フェニル - 1 H - ピロール (E)

20

【 0 1 7 5 】

【 化 2 0 】



【 0 1 7 6 】

30

E (5 5 0 g , 2 . 1 2 3 m o l) のエタノールアミン (1 . 5 L) の懸濁液を、17 5 (N_2 下) に加熱し、1 時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、水 (5 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 2 0 0 m L) で抽出した。まとめた有機層を、水 (2 x 1 0 0 m L) 及び食塩水 (2 x 1 0 0 m L) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下 4 0 未満で濃縮し、粗生成物を得た。溶離液として 5 % 酢酸エチル / 石油エーテルを用いる中性アルミナによるフラッシュクロマトグラフィーにより、白色固体として 2 8 0 g (7 7 %) の 1, 2 - ジメチル - 4 - フェニル - 1 H - ピロール E を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 7 5]。

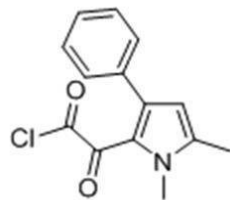
【 0 1 7 7 】

(1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - オキソ - アセチルク
ロリド (F)

40

【 0 1 7 8 】

【 化 2 1 】



【 0 1 7 9 】

塩化オキサリル (1 1 6 m L , 1 . 2 8 6 m o l) を、E (2 5 0 g , 1 . 1 6 9 m o

50

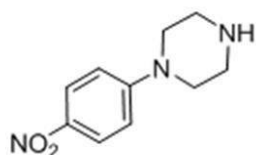
1) の乾燥ジクロロメタン (3 x 200 mL) の冷却溶液に 0 でゆっくり加えた。反応混合物を室温に昇温し、1 時間攪拌した。溶媒を留去し、真空下で乾燥し、茶色油状液体として 340 g (89%) の 1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - イル) - オキシ - アセチルクロリド F を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0.65]。

【 0 1 8 0 】

4 - ニトロフェニルピペラジン (G)

【 0 1 8 1 】

【 化 2 2 】



【 0 1 8 2 】

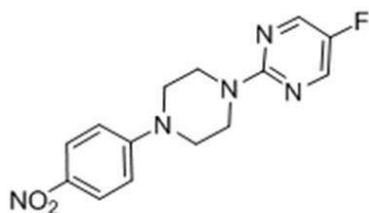
1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン (650 g, 4.140 mol) のジグリム (1 L) 溶液を、ピペラジン (2.84 Kg, 33.12 mol) のジグリム (500 mL) 溶液に 100 で加え、結果として得られた物質を、100 で 6 時間攪拌した。混合物を 40 ~ 45 に冷却し、水 (5 L) を加え、室温に昇温し、1 時間攪拌した。析出固体をろ過し、水 (1 L)、石油エーテル (500 mL) で洗浄し、乾燥し、黄色固体として 700 g (81%) の 4 - ニトロフェニルピペラジン G を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0.70]。

【 0 1 8 3 】

5 - フルオロ - 2 - [4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリミジン (H)

【 0 1 8 4 】

【 化 2 3 】



【 0 1 8 5 】

2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (281 g, 2.12 mol) を、4 - ニトロフェニルピペラジン G (400 g, 1.93 mol) 及び炭酸カリウム (532 g, 3.85 mol) のジグリム (2.5 L) の懸濁液に加え、得られた混合物を 100 で 6 時間攪拌した。完了後、混合物を 0 に冷却し、ろ過し、固体を水 (5 L) に加え、30 分間攪拌した。懸濁液をろ過し、固体ケーキを水 (1 L)、石油エーテル (1 L) で洗浄し、真空下で乾燥し、黄色固体として 500 g (85%) の 5 - フルオロ - 2 - [4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリミジン H を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0.70]。

【 0 1 8 6 】

4 - [4 - (5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニルアミン (I)

【 0 1 8 7 】

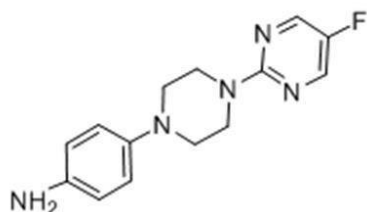
10

20

30

40

【化 2 4】



【0188】

亜ジチオン酸ナトリウム（1.27 Kg, 7.32 mol）の水（6 L）溶液を、H（500 g, 1.83 mol）及び炭酸水素ナトリウム（614 g, 7.32 mol）のメタノール（6 L）の懸濁液に65℃で加えた。結果として得られた混合物を65℃で2時間攪拌した。反応生成物を10～15℃に冷却し、ろ過した。残渣を水（2 L）及び酢酸エチル（5 L）で分配し、有機層を水（2 L）、食塩水（2 L）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、固体として290 g（64%）の4-[4-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミンIを得た〔TLC系：メタノール：クロロホルム（1：9）； R_f 値：0.50〕。

10

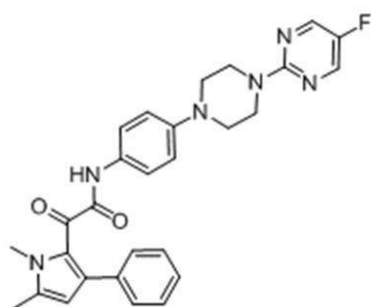
【0189】

2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロロ-2-イル)-N-{4-[4-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-アセトアミド

20

【0190】

【化 2 5】



30

【0191】

F（332 g, 1.27 mol）のジクロロメタン（3 L）溶液を、I（290 g, 1.06 mol）及びトリエチルアミン（294 mL, 2.12 mol）のジクロロメタン（3 L）攪拌溶液に0℃で加えた。反応混合物を室温に昇温し、30分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン（6 x 500 mL）で抽出した。まとめた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（1.5 L）、水（1 L）、食塩水（1.5 L）で順次洗浄し、最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を中性アルミナ（1 Kg）と共に室温で30分間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗化合物を得、ジエチルエーテル（300 mL）で洗浄し、続いてエタノール（3 L）を用いて80℃で1時間粉末化し、室温に冷却し、ろ過し、エタノール（500 mL）続いてヘキサン（200 mL）で洗浄し、乾燥し、黄色固体として340 g（64%）の2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロロ-2-イル)-N-{4-[4-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-アセトアミドを得た〔TLC系：酢酸エチル：石油エーテル（1：1）； R_f 値：0.65〕。

40

【0192】

2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピロロ-2-イル)-N-{4-[4-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-2

50

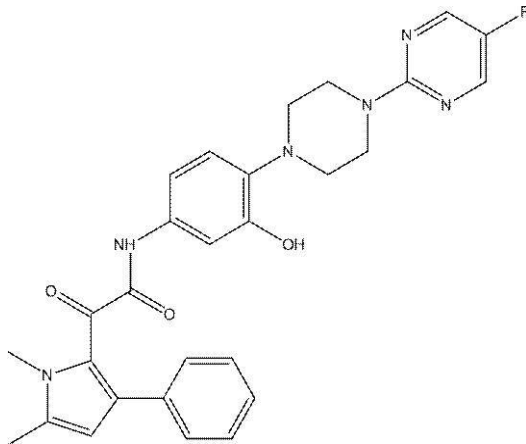
- オキソ - アセトアミドの NMR データ (^1H NMR (400 MHz , CDCl_3))
を 図 1 に 示 す 。 MS スペクトルの シグナル が 499 . 1 [M + H] $^+$ で 検 出 さ れ た 。

【 0 1 9 3 】

2 . 実 施 例 2 : 2 - (1 , 5 - ジ メ チ ル - 3 - フ ェ ニ ル - 1 H - ピ ロ ー ル - 2 - イ ル) -
N - (4 - (4 - (5 - フ ル オ ロ ピ リ ミ ジ ン - 2 - イ ル) ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル) - 3 -
ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル) - 2 - オ キ ソ ア セ ト ア ミ ド の 合 成

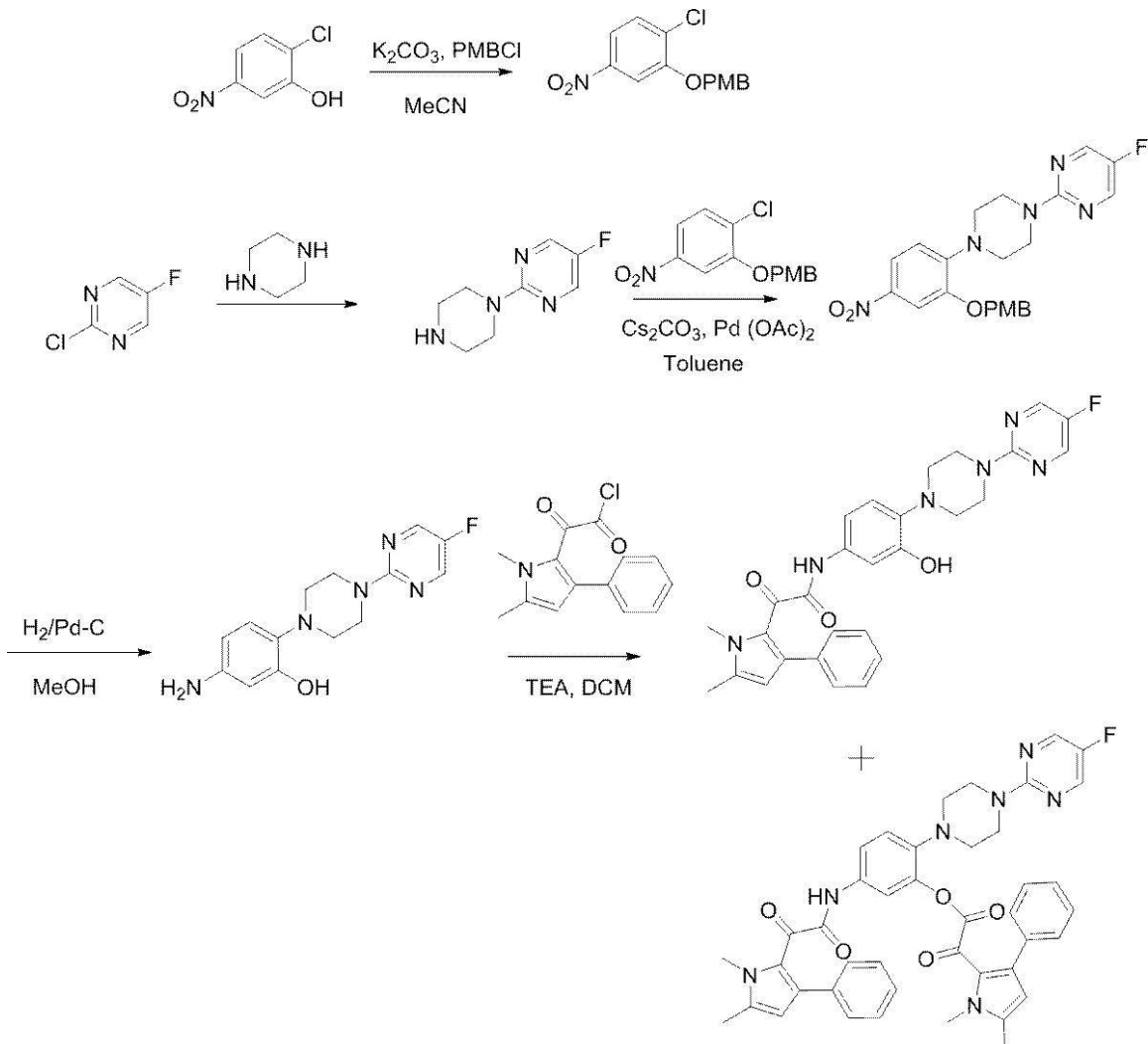
【 0 1 9 4 】

【 化 2 6 】



【 0 1 9 5 】

【 化 2 7 】



10

20

30

40

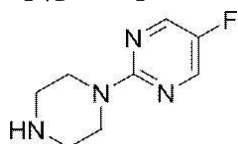
50

【 0 1 9 6 】

2 - フルオロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン (K)

【 0 1 9 7 】

【 化 2 8 】



【 0 1 9 8 】

5 - クロロ - 2 - フルオロピリミジン (3 . 0 g , 2 2 . 6 4 m m o l) をピペラジン (9 . 7 3 g , 1 1 3 . 2 m m o l) に室温で加えた。結果として得られた混合物を 1 3 0 に 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。まとめた有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、固体として 3 . 5 g (8 5 %) の 2 - フルオロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン K を得た [T L C 系 : メタノール : ジクロロメタン (1 : 9) ; R_f 値 : 0 . 2 1] 。

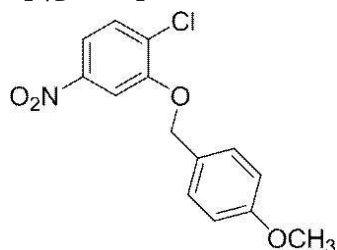
10

【 0 1 9 9 】

1 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - ニトロベンゼン (J)

【 0 2 0 0 】

【 化 2 9 】



20

【 0 2 0 1 】

4 - メトキシベンジルクロリド (2 . 6 9 g , 1 7 . 2 9 m m o l) を、2 - クロロ - 5 - ニトロフェノール (3 . 0 g , 1 7 . 2 9 m m o l) 及び炭酸カリウム (7 . 1 6 g , 5 1 . 8 7 m m o l) のアセトニトリル (3 0 m L) の攪拌懸濁液に室温で加えた。結果として得られた混合物を、8 0 に 1 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、固体として 4 . 0 g (8 0 %) の 1 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - ニトロベンゼン J を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (2 : 8) ; R_f 値 : 0 . 7 1] 。

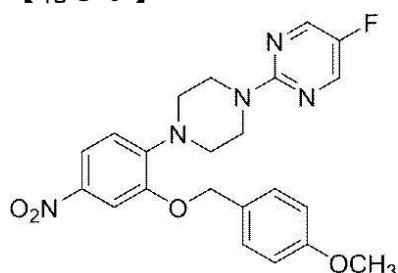
30

【 0 2 0 2 】

5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン L

【 0 2 0 3 】

【 化 3 0 】



40

【 0 2 0 4 】

炭酸セシウム (2 3 . 3 5 g , 7 1 . 6 7 m m o l) を、1 - クロロ - 2 - (4 - メト

50

キシベンジルオキシ) - 4 - ニトロベンゼン J (3 . 5 g , 1 1 . 9 4 m m o l) 及び 2 - フルオロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン K (2 . 1 7 g , 1 1 . 9 4 m m o l) のトルエン (4 0 m L) の攪拌溶液に室温で加えた。懸濁液をアルゴンで 2 0 分間パージした。次いで、2' - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - N , N - ジメチルピフェニル - 2 - アミン (0 . 4 7 g , 1 . 1 9 m m o l) 、酢酸パラジウム (0 . 8 0 6 g , 1 . 1 9 m m o l) を、脱気した混合物に加え、次いで、アルゴンでさらに 1 0 分間パージした。結果として得られた混合物を、1 2 0 に 1 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、粗化合物を得た。溶離液として 2 0 ~ 2 5 % 酢酸エチル / 石油エーテルを用いるシリカゲル (1 0 0 - 2 0 0 メッシュ) によるカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色固体として 4 . 2 g (8 0 %) の 5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン L を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (1 : 1) ; R_f 値 : 0 . 5 5] 。

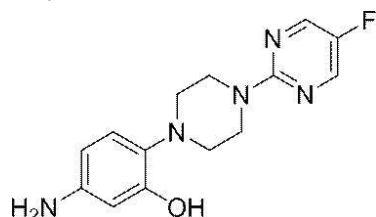
10

【 0 2 0 5 】

5 - アミノ - 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェノール M

【 0 2 0 6 】

【 化 3 1 】



20

【 0 2 0 7 】

1 0 % パラジウム炭素 (0 . 2 g) を、5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン L (4 g , 9 . 1 1 m m o l) のメタノール (2 0 m L) 溶液に室温で加えた。結果として得られた混合物を 4 0 p s i の圧力下室温にて 3 時間 P a r r 水添器内で水素化した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、1 . 5 g (5 6 . 9 %) の 5 - アミノ - 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェノール M の固体を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (1 : 1) ; R_f 値 : 0 . 4 0] 。

30

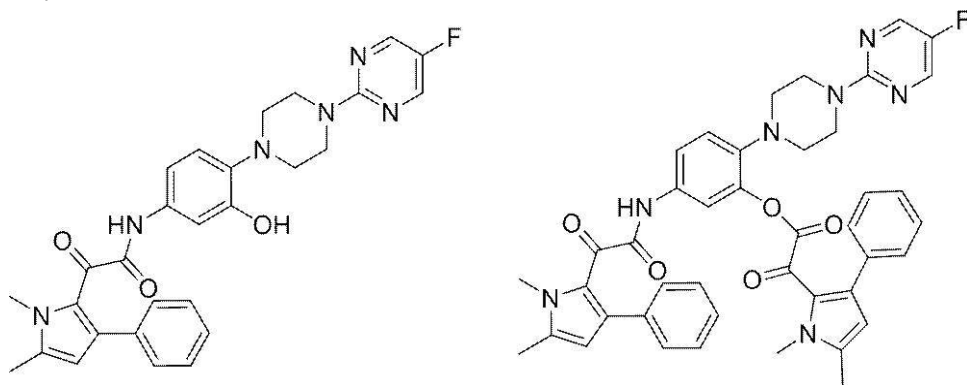
【 0 2 0 8 】

2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド (実施例 2) 及び 5 - (2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセトアミド) - 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル 2 - (1 , 4 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセテート (実施例 2')

40

【 0 2 0 9 】

【化 3 2】



10

【0210】

F (1.5 g, 5.81 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を、5 - アミノ - 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェノール M (1.4 g, 4.84 mmol) 及びトリエチルアミン (1.046 g, 14.52 mmol) のジクロロメタン攪拌溶液に -60 で30分間ゆっくり加えた。結果として得られた混合物を -60 で30分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、粗化合物を得、溶離液として25 ~ 75 % 酢酸エチル / 石油エーテルを用いるシリカゲル (100 - 200 メッシュ) によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として 0.557 g (22 %) の 2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド実施例 2 及び 10 mg の 5 - (2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセトアミド) - 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル 2 - (1, 4 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセトアミド実施例 2' を得た [TLC 系: 酢酸エチル: 石油エーテル (1:1); R_f 値: 0.32]。

20

【0211】

2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミドの NMR データ (^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)) を図 2 に示す。MS スペクトルのシグナルが 515.3 [M+H] $^+$ で検出された。

30

【0212】

5 - (2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセトアミド) - 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル 2 - (1, 4 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソアセトアミドの NMR データ (^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)) を図 2 b に示す。MS スペクトルのシグナルが 740.43 [M+H] $^+$ で検出された。

40

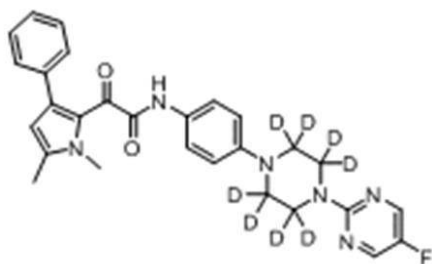
【0213】

3. 重水素化誘導体の合成

実施例 3: 2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d_8) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド

【0214】

【化 3 3】



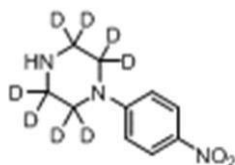
【 0 2 1 5 】

10

化合物 (N) の合成

【 0 2 1 6 】

【化 3 4】



【 0 2 1 7 】

20

1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン (7 5 0 m g , 4 . 7 m m o l) のジグリム (5 m L) 溶液を、ピペラジン - d₈ (2 . 7 1 g , 2 8 . 7 m m o l) のジグリム (5 m L) 溶液に 1 0 0 で加え、結果として得られた物を 1 0 0 で 6 時間攪拌した。混合物を 4 0 ~ 4 5 に冷却し、水 (5 0 m L) を加え、室温に昇温し、1 時間攪拌した。析出固体をろ過し、水 (5 0 m L) 、石油エーテル (5 0 m L) で洗浄し、乾燥し、黄色固体として 8 0 0 m g (8 0 %) の N を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 7 0] 。

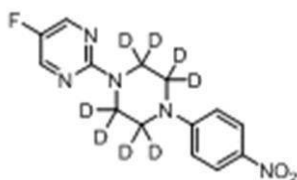
【 0 2 1 8 】

化合物 (P) の合成

【 0 2 1 9 】

30

【化 3 5】



【 0 2 2 0 】

2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (5 4 1 m g , 4 . 0 m m o l) を、N (8 0 0 m g , 3 . 7 2 m m o l) 及び炭酸カリウム (1 . 0 g , 7 . 4 4 m m o l) のジグリム (1 5 m L) の懸濁液に加え、得られた混合物を 1 0 0 で 6 時間攪拌した。完了後、混合物を 0 に冷却し、ろ過し、固体を水 (5 0 m L) に加え、3 0 分間攪拌した。懸濁液をろ過し、固体ケーキを水 (5 0 m L) 、石油エーテル (1 5 m L) で洗浄し、真空下で乾燥し、黄色固体として 1 . 0 g (8 6 %) の P を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 7 0] 。

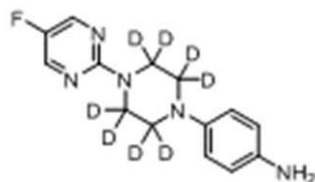
40

【 0 2 2 1 】

化合物 (Q) の合成

【 0 2 2 2 】

【化 3 6】



【 0 2 2 3】

亜ジチオン酸ナトリウム (2.24 g, 12.8 mmol) の水 (15 mL) 溶液を、P (1.0 g, 3.21 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (1.088 g, 12.8 mmol) のメタノール (20 mL) の懸濁液に 65 で加えた。結果として得られた混合物を 65 で 2 時間攪拌した。反応生成物を 10 ~ 15 に冷却し、ろ過した。残渣を、水 (30 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) で分配し、有機層を水 (50 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、白色固体として 800 mg (88%) の Q を得た [TLC 系: メタノール: クロロホルム (1:9); R_f 値: 0.50]。

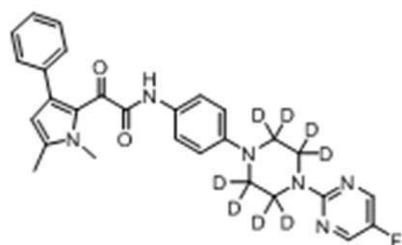
10

【 0 2 2 4】

重水素化誘導体の合成

【 0 2 2 5】

【化 3 7】



20

【 0 2 2 6】

Q (826 mg, 35.6 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、F (750 mg, 26.6 mmol) 及びトリエチルアミン (0.750 mL, 53.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 攪拌溶液に 0 で加えた。反応混合物を室温に昇温し、30 分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン (6 x 30 mL) で抽出した。まとめた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL)、水 (50 mL)、食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を中性アルミナ (100 g) と共に室温で 30 分間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗化合物を得、ジエチルエーテル (30 mL) で洗浄し、続いてエタノール (20 mL) を用いて 80 で 1 時間粉末化し、室温に冷却し、ろ過し、エタノール (10 mL) 続いてヘキサン (20 mL) で洗浄し、乾燥し、黄色固体として 430 mg (89%) の重水素化誘導体を得た [TLC 系: 酢酸エチル: 石油エーテル (1:1); R_f 値: 0.65]。

30

40

【 0 2 2 7】

2 - (1, 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) フェニル) - 2 - オキソアセトアミドの NMR データ (¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)) を図 3 に示す。MS スペクトルのシグナルが 507.5 [M + H]⁺ で検出された。

【 0 2 2 8】

4. 重水素化誘導体の合成

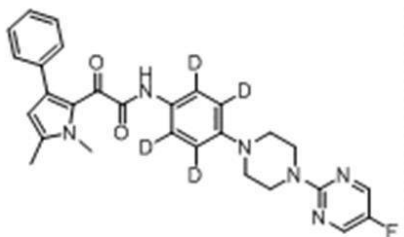
【 0 2 2 9】

50

実施例 4 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル - 2 , 3 , 5 , 6 - d₄) - 2 - オキソアセトアミド

【 0 2 3 0 】

【 化 3 8 】



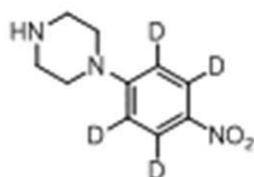
10

【 0 2 3 1 】

化合物 (R) の合成

【 0 2 3 2 】

【 化 3 9 】



20

【 0 2 3 3 】

1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン - d₄ (2 . 0 g , 1 2 . 4 m m o l) のジグリム (1 5 m L) 溶液を、ピペラジン (8 . 5 g , 9 9 . 3 m m o l) のジグリム (1 5 m L L) 溶液に 1 0 0 で加え、結果として得られた物を、1 0 0 で 6 時間攪拌した。混合物を 4 0 ~ 4 5 に冷却し、水 (5 0 m L) を加え、室温に昇温し、1 時間攪拌した。析出固体をろ過し、水 (5 0 m L) 、石油エーテル (5 0 m L) で洗浄し、乾燥し、黄色固体として 2 . 0 g (8 0 %) の R を得た [T L C 系 : 酢酸エチル : 石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値 : 0 . 7 0] 。

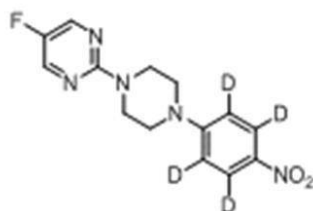
30

【 0 2 3 4 】

化合物 (S) の合成

【 0 2 3 5 】

【 化 4 0 】



40

【 0 2 3 6 】

2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (1 . 4 4 g , 1 0 . 9 m m o l) を、R (2 . 1 g , 9 9 . 5 m m o l) 及び炭酸カリウム (2 . 7 g , 1 9 . 8 m m o l) のジグリム (1 5 m L) 懸濁液に加え、得られた混合物を 1 0 0 で 6 時間攪拌した。完了後、混合物を 0 に冷却し、ろ過し、固体を水 (1 0 0 m L) に加え、3 0 分間攪拌した。懸濁液をろ過し、固体ケーキを水 (5 0 m L) 、石油エーテル (5 0 m L) で洗浄し、真空下で

50

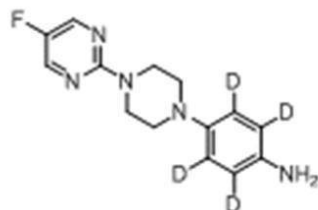
乾燥し、黄色固体として2.9 g (94%) のSを得た [T L C系：酢酸エチル：石油エーテル (3 : 7) ; R_f 値：0.70]。

【0237】

化合物 (T) の合成

【0238】

【化41】



10

【0239】

亜ジチオン酸ナトリウム (4.52 g, 26 mmol) の水 (20 mL) 溶液を、S (2.0 g, 6.5 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (2.21 g, 26 mmol) のメタノール (20 mL) 懸濁液に65℃で加えた。結果として得られた混合物を65℃で2時間攪拌した。反応生成物を、10～15℃に冷却し、ろ過した。残渣を水 (30 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) で分配し、有機層を水 (50 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、白色固体として1.5 g (83%) のTを得た [T L C系：メタノール：クロロホルム (1 : 9) ; R_f 値：0.50]。

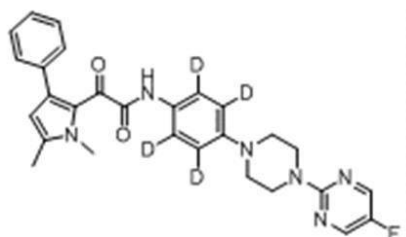
20

【0240】

重水素化誘導体の合成

【0241】

【化42】



30

【0242】

T (715 mg, 2.69 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、F (835 mg, 3.2 mmol) 及びトリエチルアミン (0.750 mL, 5.33 mmol) のジクロロメタン (10 mL) の懸濁溶液に0℃で加えた。反応混合物を室温に昇温し、30分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン (6 x 30 mL) で抽出した。まとめた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL)、水 (50 mL)、食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を中性アルミナ (100 g) と共に室温で30分間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗化合物をPerip. HPLCで精製し、黄色固体として430 mg (89%) の重水素化誘導体を得た [T L C系：酢酸エチル：石油エーテル (1 : 1) ; R_f 値：0.65]。

40

【0243】

2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル - 2 , 3 , 5 , 6 - d₄) - 2 - オキソアセトアミドのNMRデータ (¹ H NMR (400 MHz , C D C l₃)) を図4に示す。MSスペクトルのシグナルが503.4 [M + H]⁺で

50

検出された。

【0244】

参考例

2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミドが多種多様な菌類の増殖を阻害することを証明するデータを以下に示す。このピロール化合物と構造的に類似の化合物との間の比較も提供する。化合物は以下の通り：

【0245】

実施例 1 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド

10

【0246】

参考例 1 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - アセトアミド

【0247】

実施例 2 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソアセトアミド

20

【0248】

実施例 3 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル - 2 , 2 , 3 , 3 , 5 , 5 , 6 , 6 - d₈) フェニル) - 2 - オキソアセトアミド

【0249】

実施例 4 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル - 2 , 3 , 5 , 6 - d₄) - 2 - オキソアセトアミド

【0250】

参考例 2 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - [2 - フルオロ - 4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - アセトアミド

30

【0251】

参考例 3 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - { 4 - [4 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - メチル - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミド

【0252】

参考例 4 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - { 4 - [4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミド

40

【0253】

参考例 5 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - { 4 - [4 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミド

【0254】

参考例 6 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソ - N - [4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アセトアミド

【0255】

参考例 7 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N -

50

{ 4 - [4 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ヒドロキシ - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミド

【 0 2 5 6 】

参考例 8 : N - { 2 - クロロ - 4 - [4 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソ - アセトアミド

【 0 2 5 7 】

参考例 9 : N - { 3 - クロロ - 4 - [4 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - オキソ - アセトアミド

【 0 2 5 8 】

参考例 10 : 2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - { 4 - [4 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミド

【 0 2 5 9 】

参考例 1 ~ 10 の合成は WO 2009130481 の明細書の実施例セクションに記載されている。参考例の合成に関する情報は、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 2 6 0 】

活性実施例：最小阻害濃度 (M I C) の測定

2 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - N - { 4 - [4 - (5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 イル] - フェニル } - 2 - オキソ - アセトアミド

1 ~ 5 m g の化合物を滅菌エッペンチューブに正確に量り取った。化合物を D M S O に溶解し、5 m g / m L を含む溶液を得た。必要になるまでチューブを - 20 で保存した。

【 0 2 6 1 】

試験の当日に解凍した溶液をボルテックス混合し、均質性を確保した。30 μ L の溶液を取り出し、別の滅菌エッペンドルフ中の 570 μ L の滅菌水に加えた。十分に混合した溶液を用いて、ディーブウェルプレート中で水の一連の倍加希釈液を調製した。各ウェルから 11 個の透明ポリスチレン 96 ウェルプレートに 20 μ L を吸引することにより、M i n i t r a k を用いて 13 個の複製プレートを調製した。

【 0 2 6 2 】

サブロー寒天培地 (S a b a r a u d s a g a r) で 5 日間培養した培養物からアスペルギルス及びスケドスポリウムの胞子を回収し、P B S / T w e e n 80 で約 1×10^7 c f u / m L に再懸濁した。各生物の懸濁液を 2 % グルコース及び 0 . 135 M M O P S バッファー (p H 7 . 0) を含む R P M I 培地で $0 . 5 \sim 2 \times 10^4$ c f u / m L に希釈した。80 μ L の生物の懸濁液を、薬剤希釈液を含むプレートの各ウェルに加えた。

【 0 2 6 3 】

これにより、50 ~ 0 . 05 m g / L の薬剤範囲及び $1 \sim 2 \times 10^4$ c f u / m L の生物接種材料を有する M I C プレートを作製した。全てのプレートを 35 で 24 ~ 48 時間インキュベートした。各ウェルを 485 n m の光学濃度でモニタリングすることによって増殖を評価した。化合物の M I C は、薬剤を含まない対照と比較して > 80 % まで生物の増殖を阻害する最低薬剤濃度である。

【 0 2 6 4 】

以下の生物を試験した：アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・フミガテス、アスペルギルス・テレウス、アスペルギルス・フラバス、アスペルギルス・テレウス 49、アスペルギルス・フミガタス 210、スケドスポリウム・アピオスペルムム 13486、スケドスポリウム・アピオスペルムム 15848、スケドスポリウム・アピオスペルムム 451、スケドスポリウム・アピオスペルムム 4883、スケドスポリウム・アピオスペルムム 7935、スケドスポリウム・アピオスペルムム 8353、スケドスポリウム・プロ

10

20

30

40

50

リフィカンス 1 8 3 8 9、スケドスポリウム・プロリフィカンス 2 0 6、スケドスポリウム・プロリフィカンス 6 3 2 2、スケドスポリウム・スピーシーズ 1 5 8 4 9、スケドスポリウム・アピオスペルムム 1 3 4 8 6、スケドスポリウム・プロリフィカン 2 0 1、スケドスポリウム・プロリフィカン 1 3 4 8 6、スケドスポリウム・プロリフィカン 7 9 3 5、スケドスポリウム・プロリフィカン 1 5 8 4 8、スケドスポリウム・プロリフィカン 8 3 5 3、スケドスポリウム・プロリフィカン 4 5 1、スケドスポリウム・プロリフィカン 4 8 8 3、スケドスポリウム・プロリフィカン 1 5 8 4 9、スケドスポリウム・プロリフィカン 1 1 2 1 及びスケド・アピオスペルムム 1 1 2 4。

【 0 2 6 5 】

アブシジア・コリムピフェラ；アクレモニウム菌種；アルテルナリア・アルテルナータ；アスペルギルス・ニードランズ；アスペルギルス・パラジティカス；バイボラリス菌種；ブラストミセス・デルマチチジス；ブルメリア・グラミニス；クラドスポリウム・ハーバリウム；コクシジオイデス・イミチス；コクシジオイデス・ポサダシ；コレトリチウム・トリフォリ；クルブラリア・ルナータ；コレトリチウム・トリフォリ；クリプトコッカス・ネオフォルマンズ；エンセファリトゾーン・クニクリ；エピコッカム・ニグルム；エピデルモフィトン・フロッコースム；エクソフィアラ菌種；エクセロヒルム・ロストラツム；フザリウム・グラミネアラム；フザリウム・ソラニ；フザリウム・スポロトリコイデス；ヒストプラスマ・カプスラーツム；レプトスファエリア・ノドルム；マグナボルテ・グリセア；ミクロスボルム・カニス；ミコスファレラ・グラミニコラ；ニューロスポラ・クラッサ；ペシロマイセス・リラニカス；ペシロマイセス・バリオティ；ペニシリウム・クリソゲナム；フィトフトラ・カプシシ；フィトフトラ・インフェスタンス；プラスモパラ・ピチコラ；ニューモシスチス・ジロベシ；プクシニア・コロナタ；プクシニア・グラミニス；ピリクラリア・オリゼー；フィチウム・ウルチムム；リゾムコール属菌；リゾクトニア・ソラニ；リゾムコール菌種；リゾプス菌種；スコブラリオブシス・ブレピカウリス；トリコフィトン・インタージギターレ；トリコフィトン・メンタグロフィテス；トリコフィトン・ルブルム；トリコスボロン・アサヒ；トリコスボロン・ベイゲリ；及びウスチラゴ・マイデスを含む他の菌類を上記アッセイで用いることもできる。菌類は、当業者に公知の標準的な方法により培養され、上記のように M I C を決定する。

【 0 2 6 6 】

m g / L でのアスペルギルスの M I C の結果 (R P M I 培地) :

以下の M I C の結果は、各グレードにまとめられている。例えば、F グレードは、M I C が 0 . 0 6 m g / L より大きいことを示す。E グレードは、M I C が 0 . 0 4 m g / L より大きく 0 . 0 6 m g / L 以下であることを示す。D グレードは、M I C が 0 . 0 2 m g / L より大きく 0 . 0 4 m g / L 以下であることを示す。C グレードは、M I C が 0 . 0 1 m g / L より大きく 0 . 0 2 m g / L 以下であることを示す。B グレードは、M I C が 0 . 0 0 5 m g / L より大きく 0 . 0 1 m g / L 以下であることを示す。A グレードは、M I C が 0 . 0 0 5 m g / L 以下であることを示す。

【 0 2 6 7 】

10

20

30

【表 1】

実施例番号	A. ニガー	A. フミガタス	A. テレウス	A. フラバス	A. テレウス 49	A. フミガタス 210
実施例 1	C	C	A	B	A	C
実施例 3	E	E	E	E	E	E
実施例 4	E	E	E	E	E	E
参考例 1	E	E	E	F	E	E
参考例 2	E	E	E	E	E	E
参考例 3	E	E	E	E	E	E
参考例 4	E	E	E	E	E	E
参考例 5	F	E	E	E	E	E
参考例 6	F	E	E	E	E	E
参考例 7	F	F	F	E	F	F
参考例 8	E	E	E	E	E	E
参考例 9	E	E	E	E	E	E
参考例 10	F	D	D	E	D	D

【 0 2 6 8 】

mg / L でのスケドスポリウムの MIC の結果 (RPMI 培地) :

以下の MIC の結果は、上記定義の各グレードにまとめられている。

【 0 2 6 9 】

【表 2】

実施例番号	スケドスポリウム・アピオス ペルムム 13486	スケドスポリウム・アピオス ペルムム 15848	スケドスポリウム・アピオス ペルムム 451	スケドスポリウム・アピオス ペルムム 4883	スケドスポリウム・アピオス ペルムム 7935	スケドスポリウム・アピオス ペルムム 8353	スケドスポリウム・プロリフ イカンス 18389	スケドスポリウム・プロリフ イカンス 206	スケドスポリウム・プロリフ イカンス 6322	スケドスポリウム・スピース ーズ 15849	スケドスポリウム・アピオス ペルムム 13486
実施例 1	D	D	B	C	C	B	C	D	D	E	D
参考例 6	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
参考例 10	F	F	F	D	F	E	F	F	E	F	F

【 0 2 7 0 】

【表 3】

実施例番号	スケドスポリウム・プロリフ イカン 201	スケドスポリウム・プロリフ イカン 13486	スケドスポリウム・プロリフ イカン 7935	スケドスポリウム・プロリフ イカン 15848	スケドスポリウム・プロリフ イカン 8353	スケドスポリウム・プロリフ イカン 451	スケドスポリウム・プロリフ イカン 4883	スケドスポリウム・プロリフ イカン 15849	スケドスポリウム・プロリフ イカン 1121	スケド・アピオスペルムム 1124
実施例 1	D	D	C	D	B	B	C	E	A	A

10

【0271】

上記のものと同様のMIC実験は、実施例1の化合物がS・デホジイ、S・ボイジイ及びS・オウランテイアクムに対しても優れた抗真菌活性を示すということを証明した。

【0272】

in vivo 試験実施例アスペルギルス・フミガタス感染症の生存モデルの概要

20

マウス生存モデルは、しばしば、アスペルギルスに対する抗真菌剤の有効性を評価するために用いられる。実施例1の開発で用いられたモデルは、抗真菌剤の評価の広範な経験を有する開発業務受託機関(CRO)であるEuprotec社(マンチェスター)で行った。代表的なモデルは、処置群あたり6~10匹の雄CD-1マウスのグループの使用を含む。マウスに200mg/kgシクロホスファミドを感染3日前に腹腔内注射して免疫抑制する。A・フミガタス菌株A1163を35で4~6日間サブロー寒天培地で培養する。胞子をリン酸緩衝食塩水(PBS)/Tweenに採取し、懸濁液を希釈し、胞子の数を数える。次いで、マウスに側面尾静脈を介してA・フミガタス胞子を静脈注射して感染させる。代表的な接種は、 $6 \sim 8 \times 10^4$ cfu/マウスであり、4~6日目までに全ての未処置の動物を殺すのに十分である。動物がIAで死ぬとアスペルギルス生物が多くの体組織で検出され得る。処置は、通常、感染後すぐに開始するが、感染後24時間までの遅延は、より困難なモデルを生み出す。処置は、7~9日間継続する。経口投与により1日3回まで処置してもよい。処置停止後、動物を1~2日間観察し、次いで犠牲にする。経口薬剤不含ビヒクルで処置した関連対照は常に含まれる。このグループには生存マウスが存在しないのが理想的である。参考例10のような抗真菌剤からなる陽性対照が用いられた。この化合物は、経口経路で投与された場合、10mg/kg b.i.d.の用量で一貫して100%の生存率を示す。多くのモデルが一時的な好中球減少モデルとして実行され、シクロホスファミドの単回投与のみがなされる。

30

【0273】

腎臓における真菌の負荷は、試験の最後に生き残った動物において測定することができる。これは、全ての動物が生き残ったグループ間で有効性を差別化するのに役立つ。組織負荷は、試験の終わりに動物が処分される際に動物から腎臓を取り出すことにより行われる。これらを食塩水中で均質化し、サブロー寒天培地に播種し、35で72時間インキュベートする。アスペルギルスのコロニー数を数え、腎臓1グラムあたりのアスペルギルス量を計算した。結果を1グラムあたりのコロニー形成単位(cfu/g)として示す。組織負荷試験の問題の1つは、ビヒクルで処置した動物の全てが試験終了前に死亡するため同等対照がないことである。しかしながら、未処置の動物で4又は5日目に行った組織負荷の試験データによれば、組織負荷は通常20,000cfu/gを超え、いくつかの試験では100,000cfu/gを超え得るということが示されている。

40

【0274】

50

ガラクトマンナン測定

ガラクトマンナンは、アスペルギルスの細胞壁に存在する炭水化物である。生物が増殖するにつれ、ガラクトマンナンが細胞外培地に分泌される。それは、感染したヒト及び動物の血漿において見出され、その存在は、活動性疾患の強力な指標である。ヒト血漿におけるガラクトマンナンの検出は、現在、ヒトのアスペルギルス症の重要な診断検査とみなされている。より最近では、ポリコナゾールのような薬剤でアスペルギルス症の治療が成功すれば、ヒト及び動物両方の血清におけるガラクトマンナン濃度を低下させることができ、連続的なガラクトマンナン指数が、治療効果の尺度として使用できることが示されている。ガラクトマンナン測定は、潜在的に、臨床試験における抗真菌治療の応答を評価するための有用なバイオマーカーであり得る。レベルの上昇は、治療の失敗を示し、その一方で、レベルの低下は、治療の成功を示す。しかしながら、カスポファンギンのようなエキノカンジン剤は、アスペルギルス症の動物モデルにおいて有効であるが、ガラクトマンナンレベルを低下させない。この研究の目的は、実施例1がマウスのアスペルギルス感染症モデルにおいてガラクトマンナンレベルを低下させるかどうか、これが将来の作業における有効性を予測するためのマーカーとして用いることができるかどうかを決定することであった。

10

【0275】

以下に記載の生存率試験のいくつかでは、試験の終わりに生き残ったマウス又は試験中に感染症で死んだマウスから血清試料を採取し、ガラクトマンナンレベルに対する実施例1の効果を試験し、ガラクトマンナンレベルと生存率との間に関係があるかを調べた。

20

【0276】

ガラクトマンナンアッセイを、 -80°C で凍結保存された血清試料に対して行った。試料を解凍し、Platelia Aspergillus Ag 酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) キット (Biorad) を用いてアッセイを行った。マウスから得られる少量の試料量を考慮してアッセイをわずかに変更した。アッセイ結果が高かった場合、通常のマウスの血清で希釈した試料に対して繰り返し試験を行った。試料中におけるガラクトマンナンの量は、ガラクトマンナン指数として示される。各グループの平均ガラクトマンナン指数を計算し、それぞれの治療レジメンに対してグラフを使って示す。

【0277】

生存率試験

30

生存率試験を実施し、実施例1の用量反応を評価した。 10 mg/kg b.i.d. 及び 3 mg/kg b.i.d. の2つの用量レベルで、A. フミガタスに感染したマウスに実施例1を経口投与した。感染24時間後に処置を開始し、治療を8日間継続した。試験の終わりに、生き残った動物について腎臓負荷を測定した。さらに、試験の終わりに全ての生き残った動物及び試験の過程で死亡した各動物から血清試料を採取した。ガラクトマンナン測定のためにこれらを -80°C で凍結保存した。生存曲線を図5に示す。

【0278】

この試験は、 10 mg/kg b.i.d. で経口投与した実施例1が侵襲性アスペルギルス症のマウスモデルにおいて優れた有効性をもたらすことを証明する。 3 mg/kg b.i.d. の実施例1の経口用量は、このモデルにおいていくつかの効能を示すが、全ての動物の死亡を防止することはできない。試験終了時の組織負荷は、 10 mg/kg b.i.d. 及び 3 mg/kg b.i.d. それぞれについて 1114 cfu/gm 及び 3021 cfu/gm であった。

40

【0279】

生存率試験3で得られたガラクトマンナン指数を図6に示す。実施例1の 10 mg/kg b.i.d. の用量は、試験終了時点で100%の生存率をもたらし、非常に低いガラクトマンナン指数をもたらした。 3 mg/kg b.i.d. の用量の実施例1で処置した動物は、試験終了時にわずか10%の生存率をもたらし、ガラクトマンナン指数は、それに応じて高く、未処置の動物のものと同様の大きさであった。これにより、低いガラクトマンナン指数は生存率と良好に相関し、適切な用量で経口投与した場合に、A. フミ

50

ガタスに感染したマウスにおいて実施例 1 がガラクトマンナン指数を減少させることができるということが明確に証明される。

【0280】

播種感染モデルにおける実施例 1 に対するロメントスポラ・プロリフィカンス FMR3569

培養

L・プロリフィカンス（スケドスポリウム・プロリフィカンス又は S・プロリフィカンスとしても知られる）を、35 で 5 日間ポテトデキストロース寒天培地（PDA）上で増殖させた。感染当日に、培養物を滅菌生理食塩水に浸し、滅菌ガーゼでろ過し、生子及び菌糸の塊を除去した。得られた懸濁剤を、血球計のカウントによって、そして、生存率を確認するために、連続プレーティングによって調整した。

10

【0281】

動物

30 g の平均体重を有する雄 OF - 1 マウスを実験に用いた。マウスを食物及び水を自由にした標準的な箱に収容した。全ての動物の手順は、ロビライビルジリ大学動物福祉倫理委員会により監督及び承認された。

【0282】

免疫抑制

感染 2 日前に、200 mg / kg のシクロホスファミドを腹腔内（i.p.）注射することにより（その後 5 日に 1 回）、マウスを好中球減少症にした（Clemens et al, 2005）。

20

【0283】

感染

0.2 ml の体積の滅菌生理食塩水中の 5×10^4 CFU / 動物の L・プロリフィカンス FMR3569 を用いてマウスの側面尾静脈にチャレンジした。

【0284】

処置

処置は、（a）強制飼養 QD による 25 mg / kg p.o のポリコナゾール（VRC）（Vfend；ファイザー S.A.、スペイン・マドリッド）；（b）強制飼養 BID による 20 mg / kg、p.o の実施例 1；及び（c）処置なしからなった。感染 3 日前から、VRC を与えたマウスに水の代わりにグレープフルーツジュースを与えた（Sugar & Liu, 2001）。全ての処置は、チャレンジ 1 日後に開始し、治療を 9 日間継続した。対照は処置しなかった。

30

【0285】

生存率試験のために、10 匹のマウスのグループを各治療のために無作為に確立した。死亡率を実験終了まで毎日記録した。組織負荷試験のために、5 匹の動物にグループ分けを行った。マウスを 1 日 2 回確認し、感染 13 日目に、組織負荷群を無酸素 CO₂ で安楽死させた。肺、腎臓及び脳を取り出し、滅菌生理食塩水中で均質化し、CFU / g の組織計算のために PDA にプレートした。

【0286】

40

統計分析

平均生存期間（MST）をカプランマイヤー法により評価し、ログランク検定を用いることによりグループ間を比較した。組織負荷研究では、Windows の Graph Pad Prism5 を用いて、コロニー数を log₁₀ 変換し、両側マンホイットニーの U 検定により比較した。P 値 0.05 は、統計的に有意であるとみなされた。

【0287】

生存率の結果

生存率の結果を図 7 に示す。示されたデータから、対照と比較して、ポリコナゾールの使用が生存率の有意な増加をもたらさないということが明白である。対照的に、実施例 1 により生存率の向上がもたらされた。

50

【 0 2 8 8 】

生存率の統計

【 0 2 8 9 】

【表 4】

治療	対照	VRC	実施例 1
対照	-	-	-
VRC	0.89	-	-
実施例 1	0.159	0.01	-

【 0 2 9 0 】

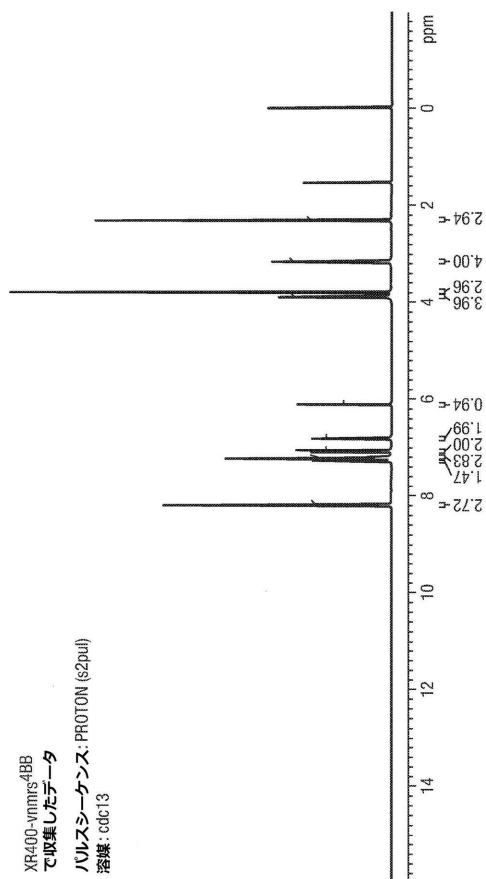
組織負荷統計

【 0 2 9 1 】

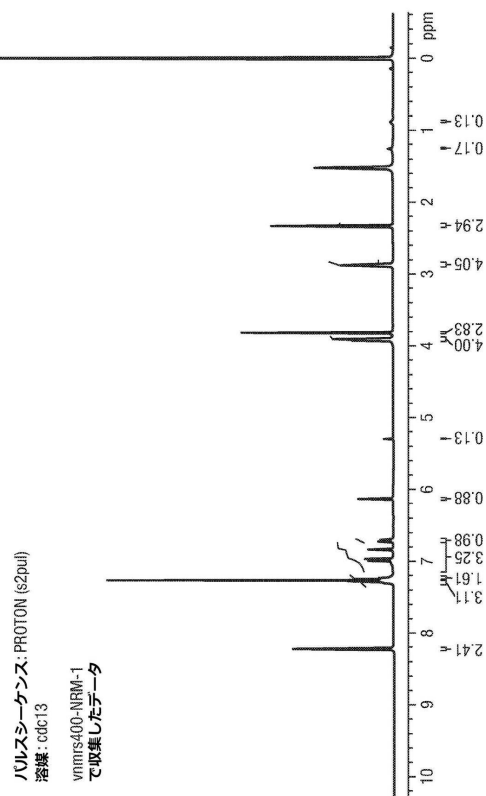
【表 5】

組織	肺 (対照)	腎臓 (対照)	脳 (対照)
肺 (VRC 25 mg/kg)	0.4	-	-
腎臓 (VRC 25 mg/kg)	-	> 0.99	-
脳 (VRC 25 mg/kg)	-	-	0.62
肺 (実施例 1 20 mg/k BID)	0.0396	-	-
腎臓 (実施例 1 20 mg/k BID)	-	0.07	-
脳 (実施例 1 20 mg/k BID)	-	-	0.13
	肺 (VRC 25 mg/k)	腎臓 (VRC 25 mg/k)	脳 (VRC 25 mg/k)
肺 (実施例 1 20 mg/k BID)	0.22	-	-
腎臓 (実施例 1 20 mg/k BID)	-	0.01	-
脳 (実施例 1 20 mg/k BID)	-	-	0.0412

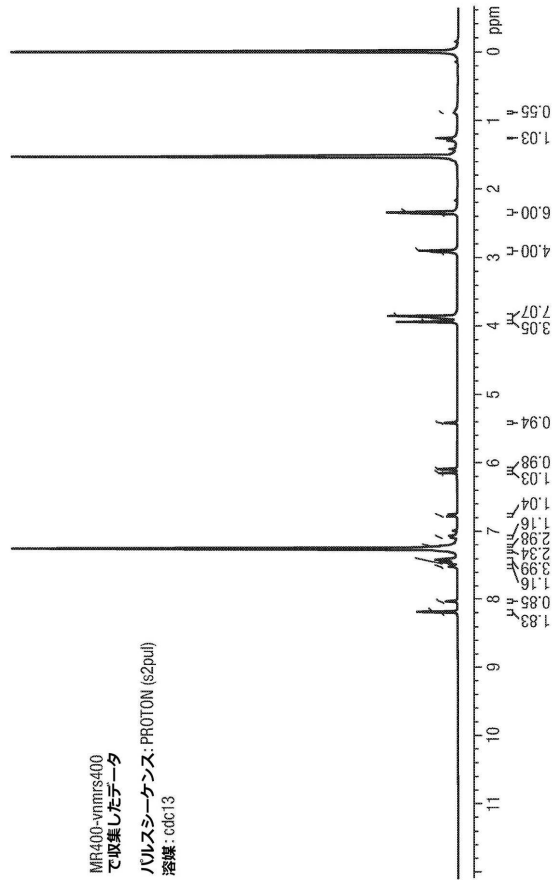
【 図 1 】



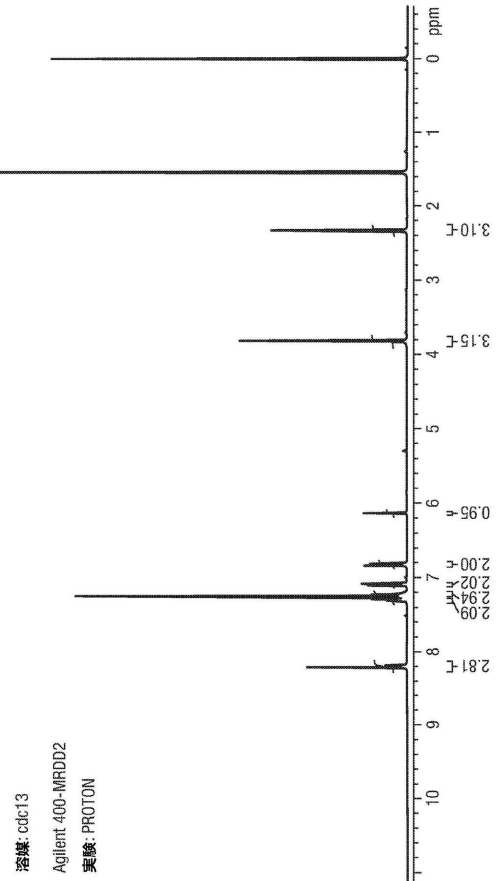
【 図 2 a 】



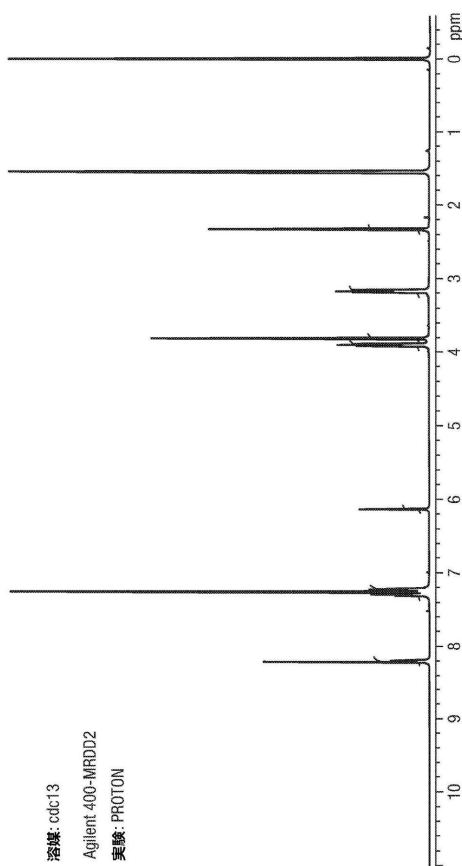
【図 2 b】



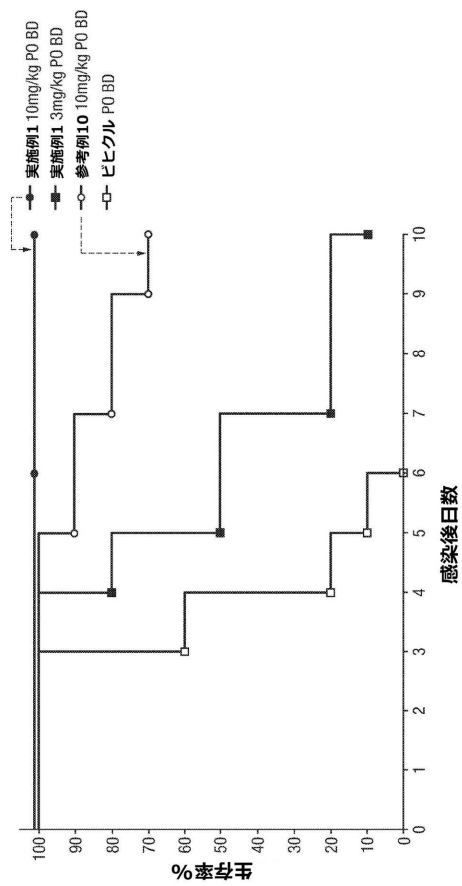
【図 3】



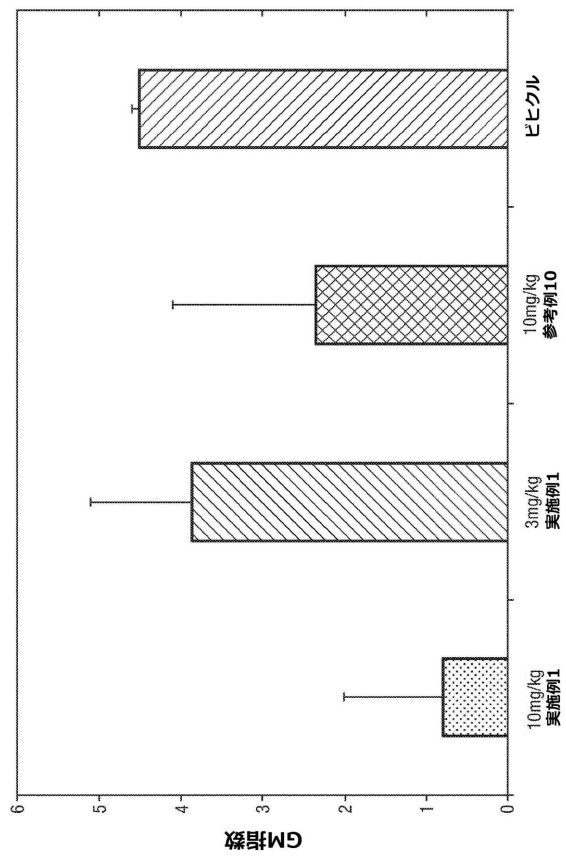
【図 4】



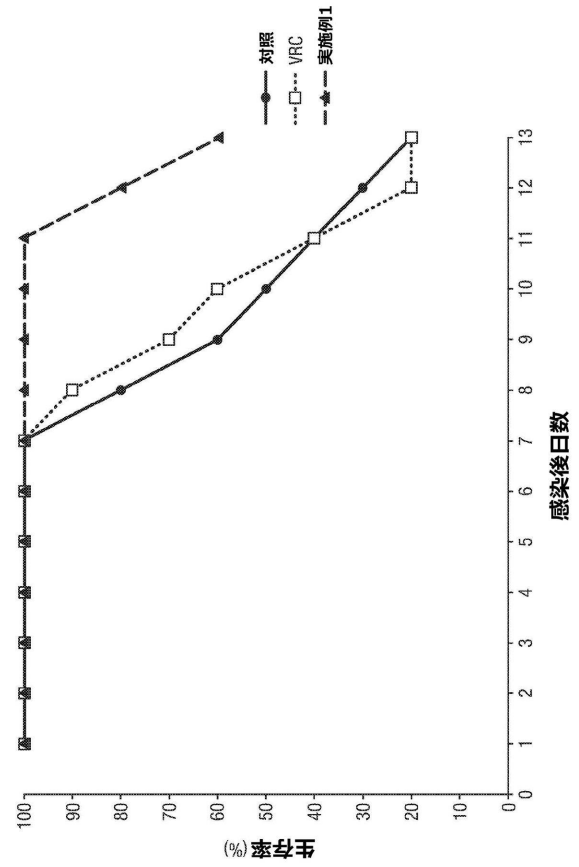
【図 5】



【図 6】



【図 7】



フロントページの続き

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 シブリー、グラハム エドワード モリス

イギリス国、グレイター マンチェスター エム30 0ピーエイチ、マンチェスター、エクルス
、ランクロ ウェイ、ピーオー ボックス 1、エフツージー リミテッド内

(72)発明者 ロー、デレク

イギリス国、グレイター マンチェスター エム30 0ピーエイチ、マンチェスター、エクルス
、ランクロ ウェイ、ピーオー ボックス 1、エフツージー リミテッド内

(72)発明者 オリヴァー、ジェイソン デイヴィッド

イギリス国、グレイター マンチェスター エム30 0ピーエイチ、マンチェスター、エクルス
、ランクロ ウェイ、ピーオー ボックス 1、エフツージー リミテッド内

(72)発明者 パーチ、マイケル

イギリス国、グレイター マンチェスター エム30 0ピーエイチ、マンチェスター、エクルス
、ランクロ ウェイ、ピーオー ボックス 1、エフツージー リミテッド内

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2011-518818(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)