

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5676258号
(P5676258)

(45) 発行日 平成27年2月25日 (2015. 2. 25)

(24) 登録日 平成27年1月9日 (2015. 1. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/20 (2006. 01)

C O 7 D 277/46 (2006. 01)

A 6 1 K 31/426 (2006. 01)

A 6 1 P 31/14 (2006. 01)

C O 7 D 277/54 (2006. 01)

C O 7 D 277/46 C S P

A 6 1 K 31/426

A 6 1 P 31/14

C O 7 D 277/54

C O 7 F 9/572

Z

請求項の数 34 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-519250 (P2010-519250)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月1日 (2008. 8. 1)
 (65) 公表番号 特表2010-535712 (P2010-535712A)
 (43) 公表日 平成22年11月25日 (2010. 11. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/071990
 (87) 国際公開番号 W02009/035788
 (87) 国際公開日 平成21年3月19日 (2009. 3. 19)
 審査請求日 平成23年8月1日 (2011. 8. 1)
 (31) 優先権主張番号 60/953, 758
 (32) 優先日 平成19年8月3日 (2007. 8. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/046, 956
 (32) 優先日 平成20年4月22日 (2008. 4. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507078865
 ロマーク ラボラトリース, エル. シー.
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33607
 -8416 タンパ, スイート 200,
 3000 ベイポート ドライブ
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

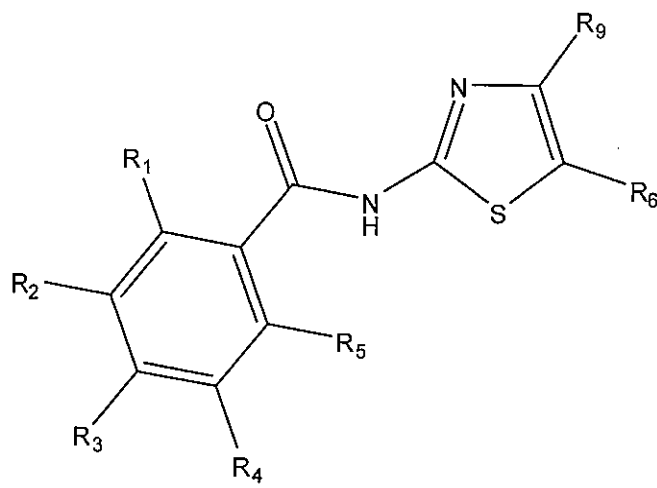
(54) 【発明の名称】 アルキルスルホニル置換チアゾリド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、R₁ ~ R₅ は、H、CN、NO₂、F、Cl、Br、I、OH、-PO(OR_a)
 (OR_b)₀₋₁、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₁-C₆)-アルコキシ、(C₂-C₆)-アルケニルオキ

シ、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニルオキシ、 $(C_2 - C_6)$ - アルコキシアルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルコキシアルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ - ヒドロキシアルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アシル、 $(C_1 - C_6)$ - アシルオキシ、アロイルオキシ、アリールアルカノイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、ヘテロアリールアルカノイルオキシ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルスルホニル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニルスルホニル、 $(C_2 - C_6)$ - ジアルキルアミノ、 $(C_2 - C_6)$ - アルキルアミノアルキル、アミド、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミド、 $(C_2 - C_6)$ - ジアルキルアミド、 $(C_1 - C_6)$ - ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ - ペルハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ - ペルハロアルコキシ、 SR_e 、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルチオアルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルスルホンアミド、 $(C_1 - C_6)$ - スルホンアミドアルキル、スルホンアミドアリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、アリールアルキルアミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルケニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、 $-(CR_7R_8)_{0-4}-OR_a$ 、 $-(CR_7R_8)_{0-4}-COOR_b$ 、 $(CR_7R_8)_{0-4}-CONR_aR_b$ 、 $NH-(CR_7R_8)_{0-4}-CO-R_c$ 、 $(CR_7R_8)_{0-4}-O-CO-R_d$ 、及び $-(CR_7R_8)_{0-4}-L_2-SO_2-L_1-R_x$ からなる群より独立して選択され、このいずれも、置換されていてよく；

10

20

ここで R_7 と R_8 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ- $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、このいずれも、置換されていてよく；又は R_7 と R_8 は、それらが付く原子と一緒に結合して、置換されていてよい3～7員ヘテロシクロアルキル又は置換されていてよい3～7員シクロアルキル環を形成してよく；

30

ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、及び $(CH_2)_{0-2}$ - フェニルより選択され；

ここで L_1 と L_2 は、独立して、結合、O、 $-N(R_y)-$ 、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルであり、そのそれぞれは、1～3の置換基で置換されていてよく、但し、 L_1 と L_2 は、同時にOではなく；

ここで R_x と R_y は、H、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルからなる群より独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の置換基で置換されていてよく；

40

ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し、

R_6 及び R_9 はH又は $-SO_2$ - アルキルであり、但し R_6 及び R_9 の少なくとも1つは $-SO_2$ - アルキルである]の化合物、又はその塩。

【請求項2】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、又は R_5 が $-OS(O_2)R_x$ であり、ここで R_x は、アル

50

キル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであって、そのそれぞれは置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

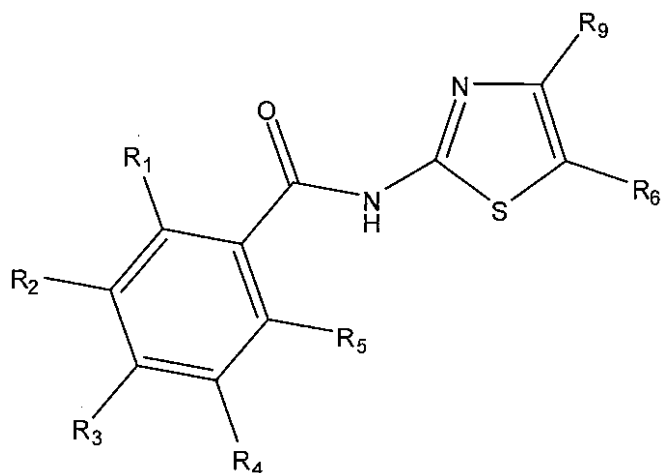
【請求項 3】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、又は R_5 が $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I) :

【化 2】



[式中:]

R_1 は、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルキニル、フェニル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{OR}_a$ 、 NO_2 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{COOR}_b$ 、 $\text{NH} - (\text{CH}_2)_{0-2} - \text{CO} - \text{R}_c$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{O} - \text{CO} - \text{R}_d$ 、 SR_e 、 $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ 、及び $-\text{SO}_2$ - アルキルより選択され；

$R_2 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルキニル、フェニル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{OR}_a$ 、 NO_2 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{COOR}_b$ 、 $\text{NH} - (\text{CH}_2)_{0-2} - \text{CO} - \text{R}_c$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{O} - \text{CO} - \text{R}_d$ ； SR_e ；及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；

ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルキニル、及び $(\text{CH}_2)_{0-2}$ - フェニルより選択され；

ここで R_6 及び R_9 は、 H 又は $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ であり、但し R_6 及び R_9 の少なくとも 1 つは $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ である；

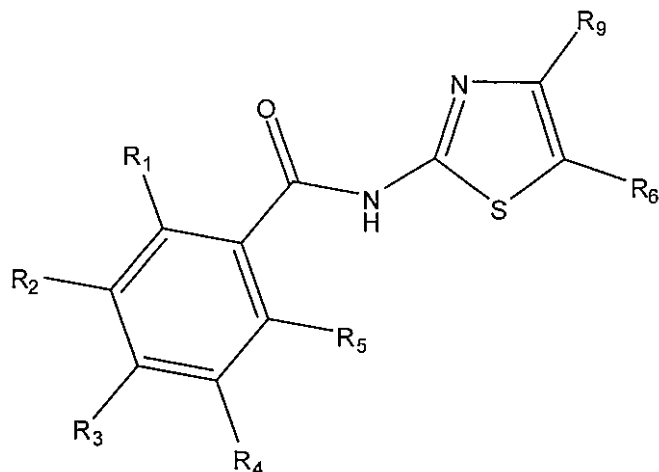
ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、 F 、 Cl 、 Br 、及び／又は I に置き換えられる 0～9 の H 原子を有し；そして

ここで R_1 が $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ であるならば、そのとき R_6 は H であり；そして R_6 が $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ であるならば、 R_1 は $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ではない] の化合物。

【請求項 5】

式 (I) :

【化 3】



10

〔式中：

$R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ - アルキニル、フェニル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(CH_2)_{0-2} - OR_a$ 、 NO_2 、 $(CH_2)_{0-2} - COOR_b$ 、 $NH - (CH_2)_{0-2} - CO - R_c$ 、 $(CH_2)_{0-2} O - CO - R_d$ ； SR_e 、及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；

20

ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ - アルキニル、及び $(CH_2)_{0-2}$ - フェニルより選択され；

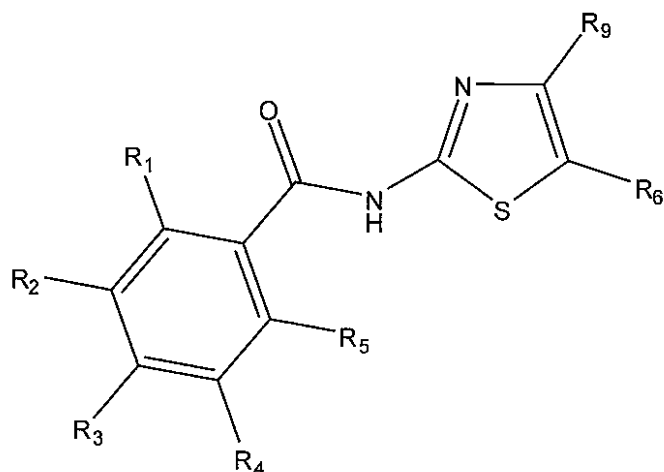
ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、 F 、 Cl 、 Br 、及び／又は I に置き換えられる 0～9 の H 原子を有し；そして

R_6 又は R_9 は SO_2CH_3 であり、他の R_6 又は R_9 は H である」の化合物。

【請求項 6】

式 (I)：

【化 4】



30

40

(I)

〔式中：

$R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ - アルキニル、フェニル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(CH_2)_{0-2} - OR_a$ 、 NO_2 、 $COOR_b$ 、 $NH - CO - R_c$ 、 $O - CO - R_d$ ； SR_e 、及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；

ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ - アルキニル、及び $(CH_2)_{0-2}$ - フェニルより選択され；

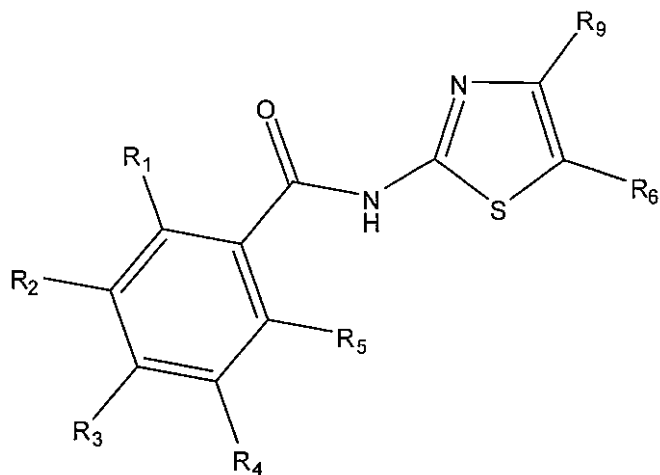
50

ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し；そして
 R_6 又は R_9 は SO_2CH_3 であり、他の R_6 又は R_9 はHである] の化合物。

【請求項7】

式(I)：

【化5】



[式中：

$R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_2 - C_4)$ -アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ -アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 OR_a 、 NO_2 、 $COOR_b$ 、 $NH-CO-R_c$ 、 $O-CO-R_d$ ； SR_e 及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；

ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_2 - C_4)$ -アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ -アルキニル、及び $(CH_2)_{0-2}$ -フェニルより選択され；

ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し；そして

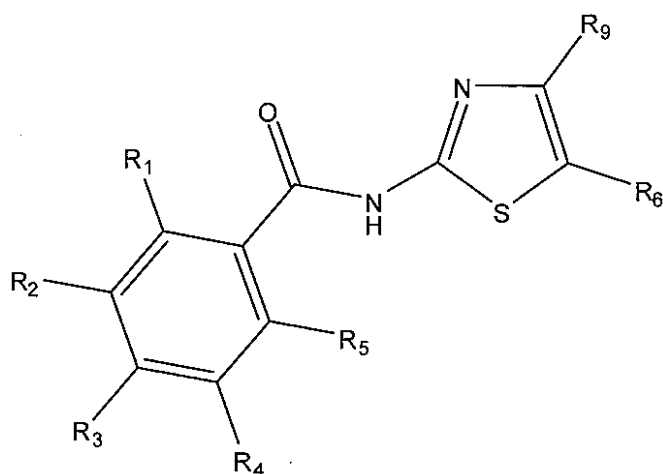
R_6 又は R_9 は SO_2CH_3 であり、他の R_6 又は R_9 はHである] の化合物。

【請求項8】

$R_1 \sim R_5$ の少なくとも1つが、独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_{0-2}-OR_a$ 、 $COOR_b$ 、 $NH-CO-R_c$ 、 $O-CO-R_d$ 、OH、又はOAcである、請求項5の化合物。

【請求項9】

【化6】



[式中：

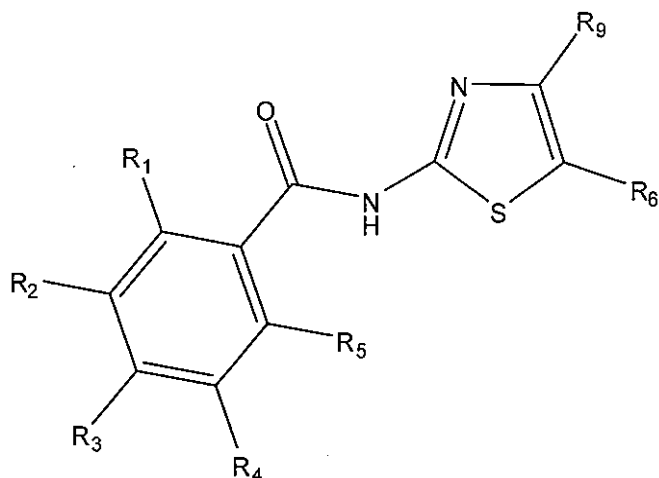
$R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；そして

R_6 又は R_9 は SO_2CH_3 であり、他の R_6 又は R_9 は H である] である請求項 8 の化合物。

【請求項 10】

式 (I)：

【化 7】



[式中：

$R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル、F、Cl、Br、I、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{OR}_a$ 、 NO_2 、 COOR_b 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_c$ 、 $\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}_d$ ； SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；そして

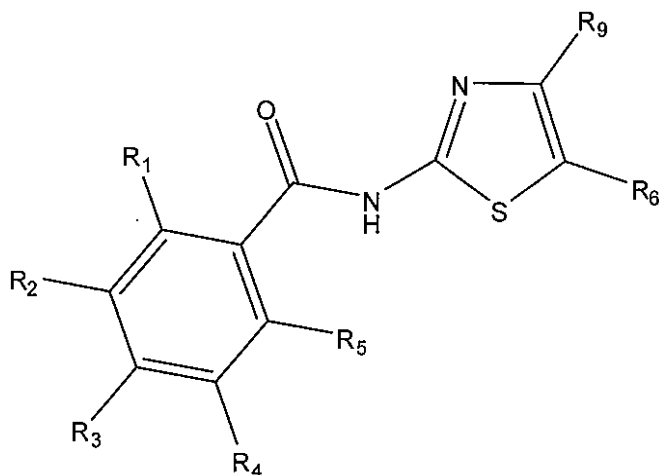
ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H 及び $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキルより選択され；そして

R_6 又は R_9 は SO_2CH_3 であり、他の R_6 又は R_9 は H である] の化合物。

【請求項 11】

式 (I)：

【化 8】



[式中：

R_1 は、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{R}_x$ であり、ここで R_x は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであって、そのいずれも置換されていてもよく；

$R_2 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ -アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{OR}_a$ 、 NO_2 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{COOR}_b$ 、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-2}$

10

20

30

40

50

$_2-\text{CO}-\text{R}_c$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_d$ ； SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；

ここで $\text{R}_a \sim \text{R}_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 (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、及び $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -フェニルより選択され；

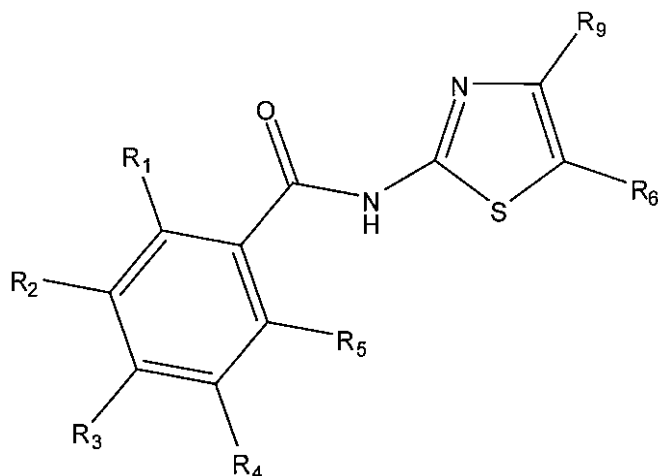
ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、 F 、 Cl 、 Br 、及び／又は I に置き換えられる0～9の H 原子を有し、

R_6 及び R_9 は H 又は $-\text{SO}_2$ -アルキルであり、但し R_6 及び R_9 の少なくとも1つは $-\text{SO}_2$ -アルキルである]の化合物。

【請求項12】

式(I)：

【化9】



[式中：

R_1 は、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{R}_x$ であり、ここで R_x は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであって、そのいずれも置換されていてもよく；

$\text{R}_2 \sim \text{R}_5$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 (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、フェニル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{OR}_a$ 、 NO_2 、 COOR_b 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_c$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_d$ ； SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；

ここで $\text{R}_a \sim \text{R}_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 (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、及び $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -フェニルより選択され；

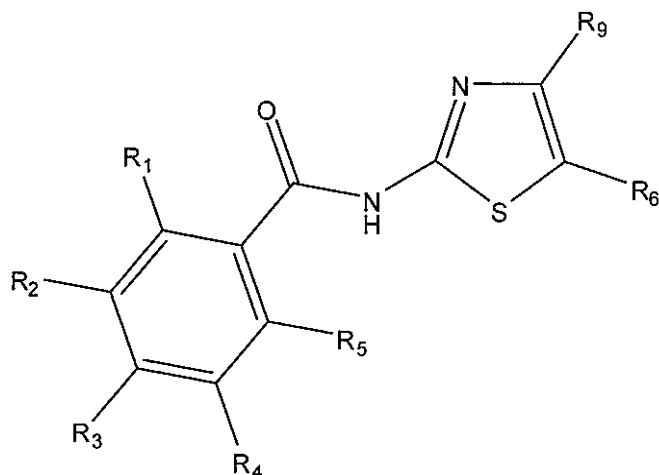
ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、 F 、 Cl 、 Br 、及び／又は I に置き換えられる0～9の H 原子を有し、

R_6 及び R_9 は H 又は $-\text{SO}_2$ -アルキルであり、但し R_6 及び R_9 の少なくとも1つは $-\text{SO}_2$ -アルキルである]の化合物。

【請求項13】

式(I)：

【化 10】



10

〔式中：

R_1 は、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ であり；

$R_2 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ -アルキニル、フェニル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR_a 、 NO_2 、 COOR_b 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_c$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_d$ ； SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；

20

ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ -アルキニル、及び $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -フェニルより選択され；

ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、 F 、 Cl 、 Br 、及び／又は I に置き換えられる 0～9 の H 原子を有し；そして

R_6 又は R_9 は SO_2CH_3 であり、他の R_6 又は R_9 は H である〕の化合物。

【請求項 14】

$R_2 \sim R_5$ が、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；

ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 及び $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキルより選択され；そして

30

ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、 F 、 Cl 、 Br 、及び／又は I に置き換えられる 0～9 の H 原子を有する、請求項 13 の化合物。

【請求項 15】

$R_2 \sim R_5$ が、それぞれ互いに独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；そして

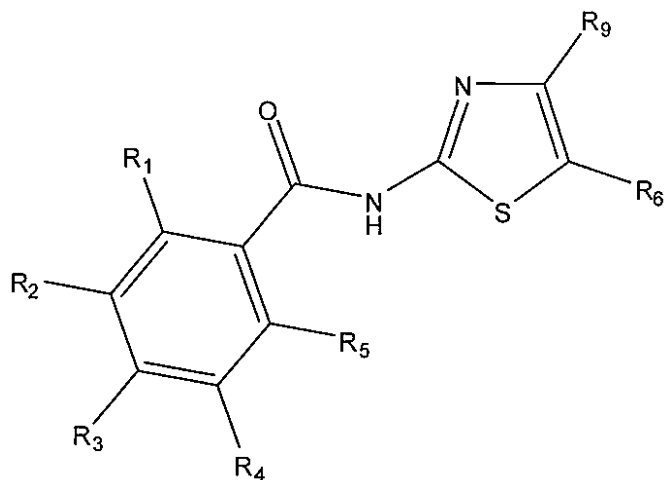
ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、 H 及び $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキルより選択される、請求項 14 の化合物。

【請求項 16】

40

式 (I)：

【化 1 1】



10

[式中:]

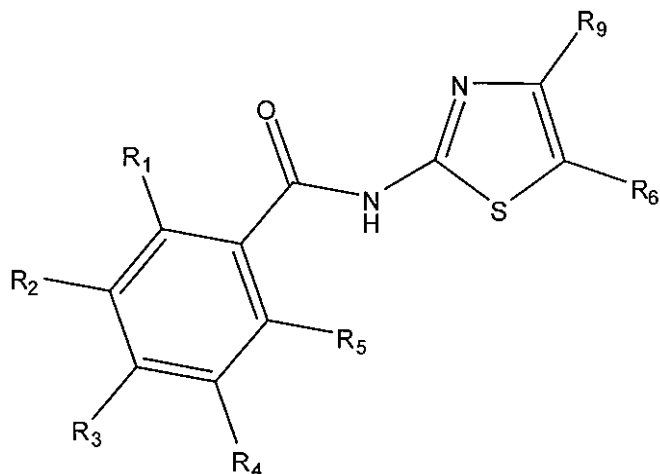
R₁ は、-OS(O₂)CH₃ であり;R₂ ~ R₅ は、それぞれ互いに独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、及び PO(OH)(OH)₀₋₁ より選択され;そしてR₆ 又は R₉ は SO₂CH₃ であり、他の R₆ 又は R₉ は H である] の化合物。

【請求項 17】

式 (I):

【化 1 2】

20



30

[式中:]

R₁ は、-OSO₂CH₃ であり;R₂ ~ R₅ は、それぞれ互いに独立して、H、(C₁-C₆)-アルキル、F、Cl、Br、I、(CH₂)₀₋₂-OR_a、NO₂、COOR_b、NH-CO-R_c、O-CO-R_d; SR_e、及び PO(OH)(OH)₀₋₁ より選択され;そしてここで R_a ~ R_e は、それぞれ互いに独立して、H 及び (C₁-C₆)-アルキルより選択され;そしてR₆ 又は R₉ は SO₂CH₃ であり、他の R₆ 又は R₉ は H である] の化合物。

【請求項 18】

塩が、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩

50

、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、及びウンデカン酸塩からなる群より選択される、請求項1の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 の化合物と担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 20】

C型肝炎ウイルス感染症を治療するのに有効な量の化合物を含む、請求項19の医薬組成物。

【請求項 21】

それを必要とする患者へ投与することを含んでなる、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

メタンスルホン酸 2-（チアゾール-2-イルカルバモイル）フェニルである、請求項 17 の化合物。

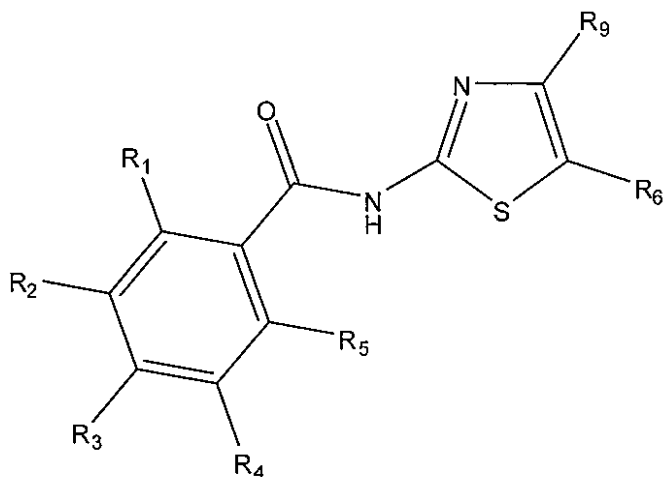
【請求項 23】

R_1 が $-OH$ 又は $-OAc$ であり、 $R_2 \sim R_5$ は H であり、そして R_6 又は R_9 の一方が H であって、 R_6 又は R_9 の他方は $-SO_2CH_3$ である、請求項 1 の化合物。

【請求項 24】

式 (I) :

【化 1 3】



(I)

[illegible]

10

20

30

40

50

ルオキシ、 (C_3-C_8) －シクロアルキル－ (C_2-C_4) －アルキニルオキシ、 (C_5-C_8) －シクロアルケニルオキシ、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_1-C_4) －アルコキシ、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_2-C_4) －アルケニルオキシ、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_2-C_4) －アルキニルオキシ、 (C_2-C_6) －アルコキシ－ (C_2-C_6) －アルキルアミノ、 (C_1-C_6) －ヒドロキシアルキル、 (C_1-C_6) －アシル、 (C_1-C_6) －アシルオキシ、アロイルオキシ、アリールアルカノイルオキシ、アリールアルケノイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、ヘテロアリールアルカノイルオキシ、ヘテロアリールアルケノイルオキシ、 (C_1-C_6) －アルキルアミノ、 (C_2-C_6) －ジアルキルアミノ、 (C_2-C_6) －アルキルアミノアルキル、アミド、 (C_1-C_6) －アルキルアミド、 (C_1-C_6) －ジアルキルアミド、 (C_1-C_6) －ハロアルキル、 (C_1-C_6) －ペルハロアルキル、 (C_1-C_6) －ペルハロアルコキシ、 SR_e 、 (C_1-C_6) －アルキルチオ、 (C_1-C_6) －アルキルチオアルキル、 (C_1-C_6) －アルキルスルホニル、 (C_1-C_6) －アルキルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_2-C_6) －アルケニルスルホニル、 (C_2-C_6) －アルキニルスルホニル、 (C_1-C_6) －ヒドロキシアルキルスルホニル、 $-SO_2-(CR_7R_8)_{0-4}-COOR_b$ 、 (C_3-C_8) －シクロアルキルスルホニル、 (C_3-C_8) －シクロアルキル－ (C_1-C_4) －アルキルスルホニル、 (C_3-C_8) －シクロアルキル－ (C_2-C_4) －アルケニルスルホニル、 (C_3-C_8) －シクロアルキル－ (C_2-C_4) －アルキニルスルホニル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニルスルホニル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_1-C_4) －アルキルスルホニル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_2-C_4) －アルケニルスルホニル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_2-C_4) －アルキニルスルホニル、 (C_2-C_6) －アルケニルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_2-C_6) －アルキニルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_1-C_6) －ヒドロキシアルキルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_3-C_8) －シクロアルキルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_3-C_8) －シクロアルキル－ (C_1-C_4) －アルキルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_3-C_8) －シクロアルキル－ (C_2-C_4) －アルケニルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_3-C_8) －シクロアルキル－ (C_2-C_4) －アルキニルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_1-C_4) －アルキルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_2-C_4) －アルケニルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、 (C_5-C_8) －シクロアルケニル－ (C_2-C_4) －アルキニルスルホニル－ (C_1-C_6) －アルキル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルケニルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルケニルスルホニル、 (C_1-C_6) －アルキルスルホンアミド、 $N, N'-(C_1-C_6)$ －ジアルキルスルホンアミド、 (C_1-C_6) －スルホンアミドアルキル、スルホンアミドアリール、スルホンアミドアリールアルキル、スルホンアミドアリールアルケニル、スルホンアミドアリールアルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルチオ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルキルチオ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ－ (C_1-C_4) －アルキル、ヘテロシクロ－ (C_2-C_4) －アルケニル、 (C_4-C_8) －ヘテロシクロ－ (C_2-C_4) －アルキニル、 (C_4-C_8) －ヘテロシクロ－ (C_1-C_4) －アルコキシ、 (C_4-C_8) －ヘテロシクロ－ (C_2-C_4) －アルケニルオキシ、 (C_4-C_8) －ヘテロシクロ－ (C_2-C_4) －アルキニルオキシ、 $-(CR_7R_8)_{0-4}$

10

20

30

40

50

—OR_a、—(CR₇R₈)₀₋₄—COOR_b、(CR₇R₈)₀₋₄—CONR_aR_b、—NH—(CR₇R₈)₀₋₄—CO—R_c、—(CR₇R₈)₀₋₄—O—CO—R_d、及び—(CR₇R₈)₀₋₄—L₂—SO₂—L₁—R_xからなる群より独立して選択され、このいずれも置換されていてもよく；

ここでR₇とR₈は、水素、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、(C₁—C₆)—アルコキシ、(C₁—C₆)—アルコキシ—(C₁—C₆)—アルキル、(C₁—C₆)—ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、このいずれも、
置換されていてもよく；

10

又はR₇とR₈は、それらが付く原子と一緒に結合して、置換されていてもよい4～8員ヘテロシクロアルキル又は置換されていてもよい3～8員シクロアルキル環を形成してよく、そのいずれも置換されていてもよく；

ここでR_a～R_eは、それぞれ互いに独立して、H、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、(C₃—C₈)—シクロアルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、アリール、アリールアルキル、(CH₂)₀₋₂—フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、(C₁—C₆)—アルコキシ、(C₂—C₆)—アルケニルオキシ、
(C₂—C₆)—アルキニルオキシ、(C₃—C₈)—シクロアルコキシ、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルコキシ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルコキシ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、
(C₁—C₆)—アルキルアミノ、(C₂—C₆)—ジアルキルアミノ、(C₂—C₆)—アルキルアミノアルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキルアミノ、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキルアミノ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキルアミノ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキルアミノ、
アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、及び(C₂—C₆)—アルケニルアミノより選択され、そのいずれも置換されていてもよく；

20

30

ここでL₁とL₂は、結合、O、—N(R_y)—、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルからなる群より独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の置換基で置換されていてもよく、但し、L₁とL₂は、同時にOではなく；

ここでR_xとR_yは、H、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、(C₃—C₈)—シクロアルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル、及び
(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルからなる群より独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の置換基で置換されていてもよく；

40

ここで先述の炭素含有R_x及びR_yのいずれも、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有してよく、

R₆及びR₉はH又は—SO₂—アルキルであり、但しR₆及びR₉の少なくとも1つは—SO₂—アルキルである」の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項25】

塩が、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼ

50

ンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、ウンデカン酸塩、リチウム、ナトリウム、カルシウム、カリウム、アルミニウム、アンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、N-メチルモルホリニウム、及びエタノールアンモニウムの塩からなる群より選択される、請求項24の化合物。

10

【請求項26】

請求項24の化合物のいずれかと担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項27】

C型肝炎ウイルス感染症を治療するのに有効な量の化合物を含む、請求項26の医薬組成物。

【請求項28】

請求項1の化合物の治療有効量を含んでなる、C型肝炎ウイルス感染症を治療するための医薬組成物。

【請求項29】

以下：

20

【表 1 - 1】

No.	Structure	No.	Structure
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
11		12	
13		14	

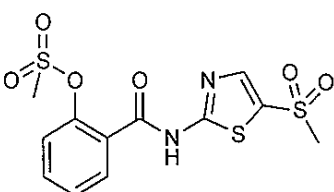
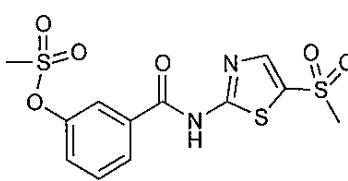
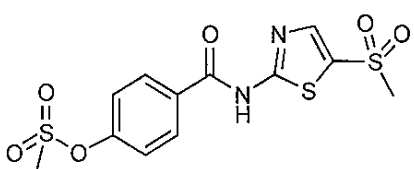
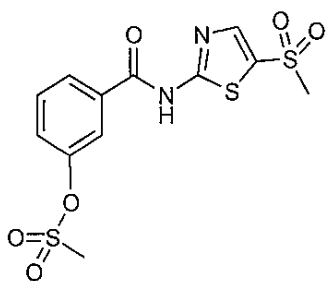
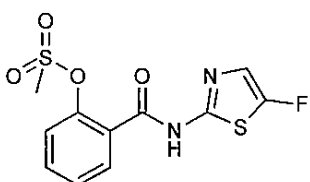
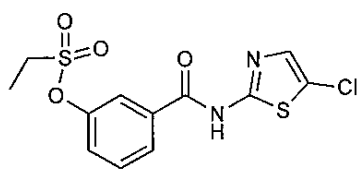
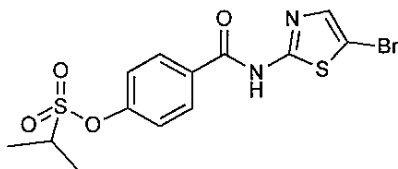
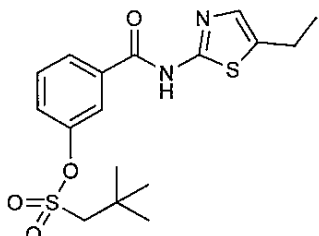
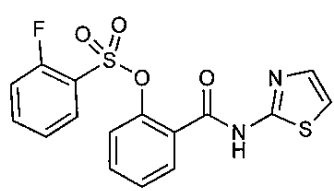
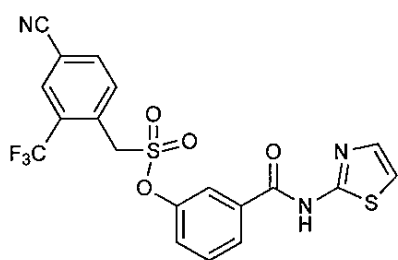
10

20

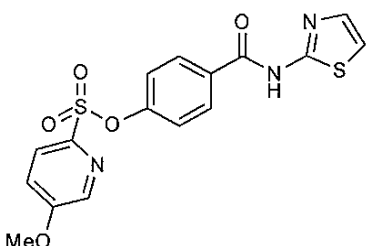
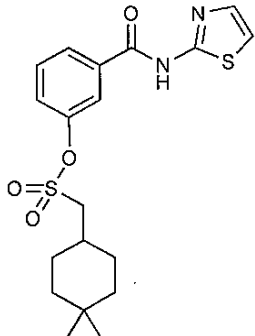
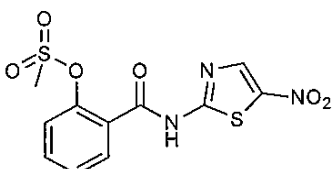
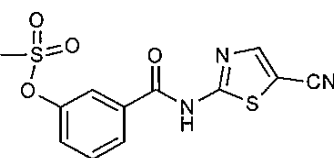
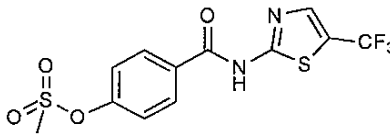
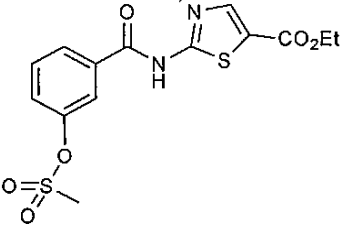
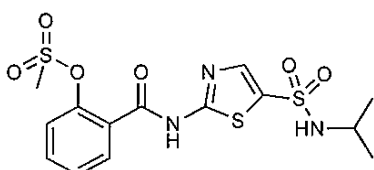
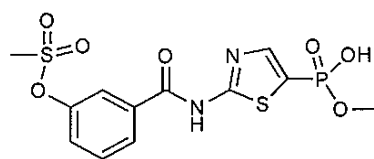
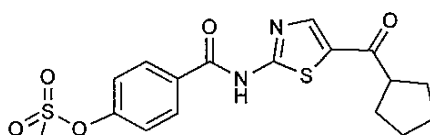
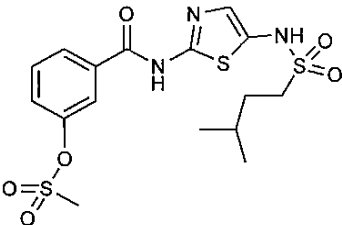
30

40

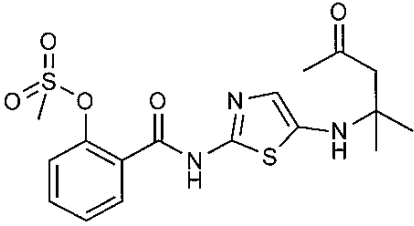
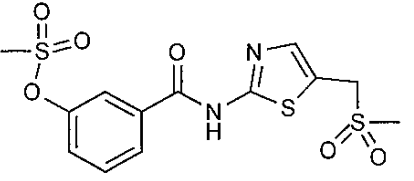
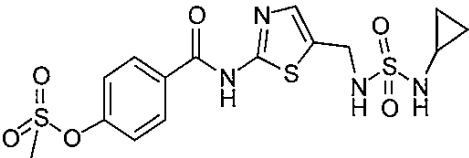
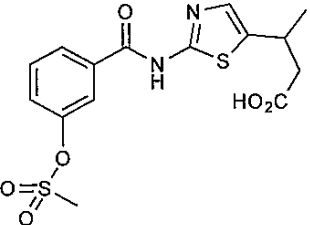
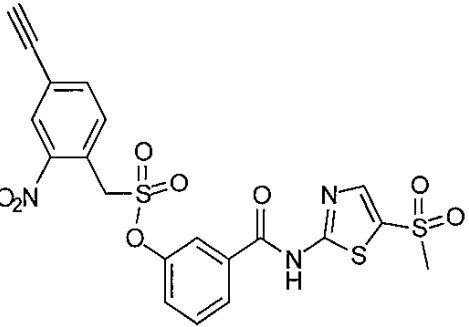
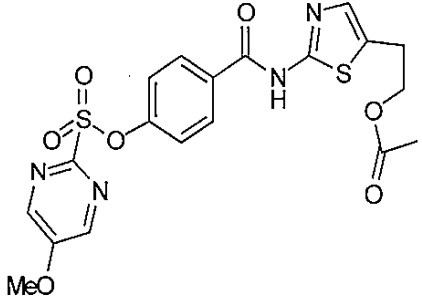
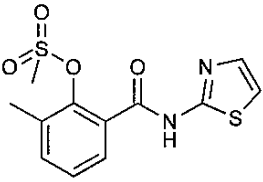
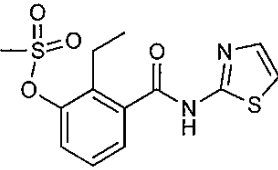
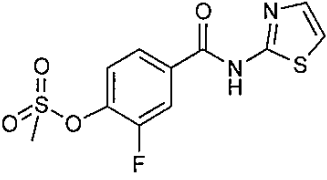
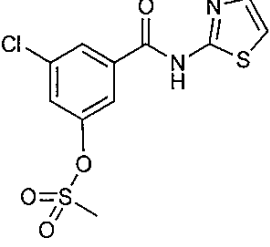
【表 1 - 2】

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

【表 1 - 3】

25		26		10
27		28		
29		30		30
31		32		
33		34		

【表 1 - 4】

35		36		10
37		38		20
40		41		30
43		44		40
45		46		

【表 1 - 5】

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
57		58	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
73		74	
75		78	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

79		80		10
81		83		
84		86		20
87		88		
89		90		30
91		93		

10

20

30

40

【表 1 - 8】

94		95	
97		98	
100		101	
102		103	
105		106	
107		108	
109		110	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

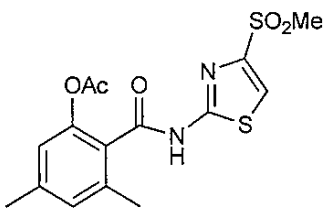
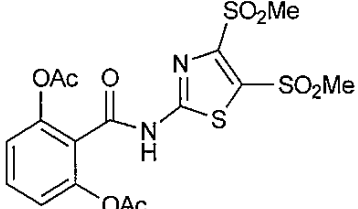
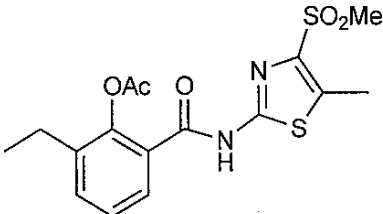
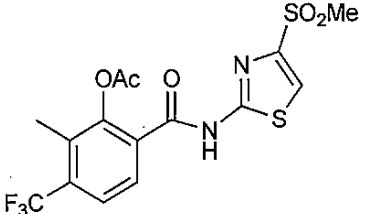
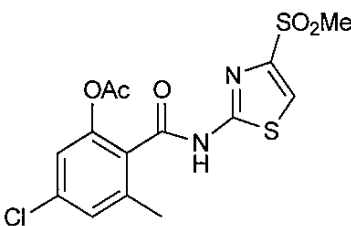
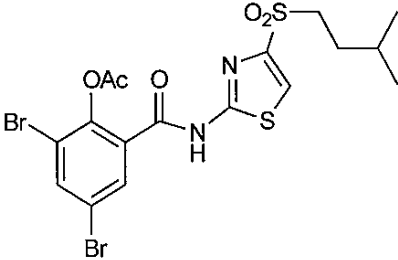
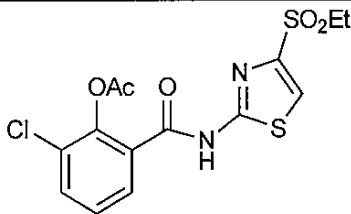
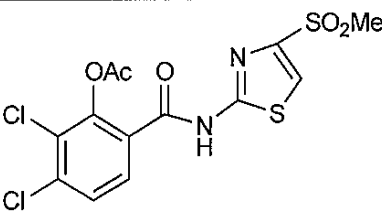
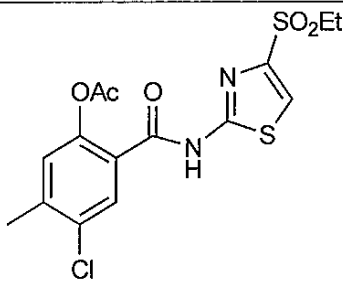
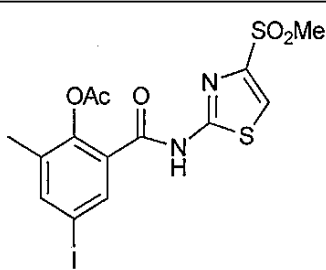
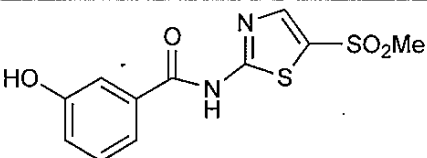
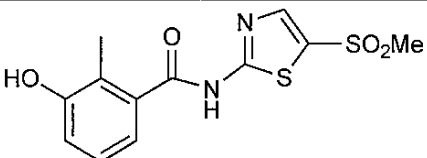
10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

123		124	
125		126	
127		130	
131		132	
133		134	
135		136	

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

137		138	
140		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

152		153	
154		155	
156		158	
159		160	
161		162	
164		166	

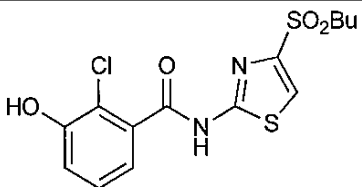
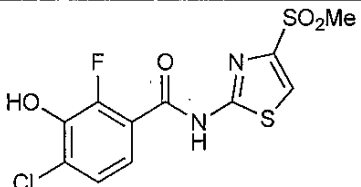
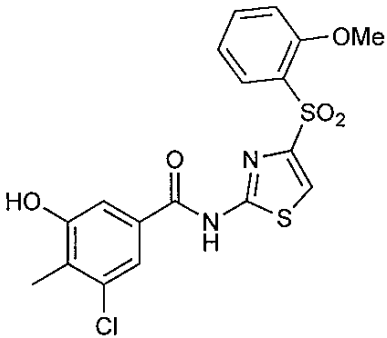
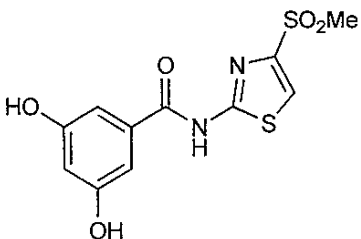
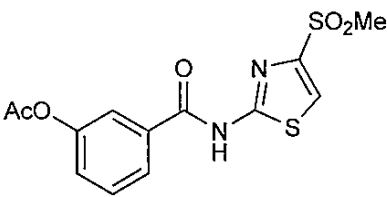
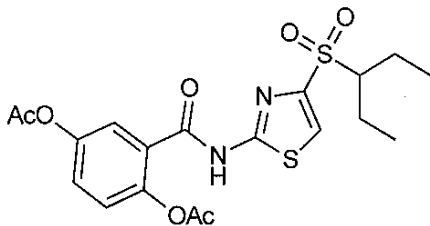
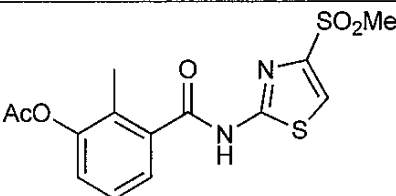
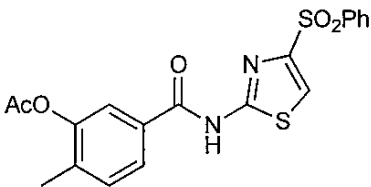
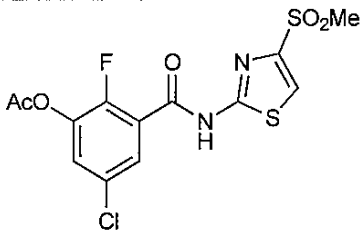
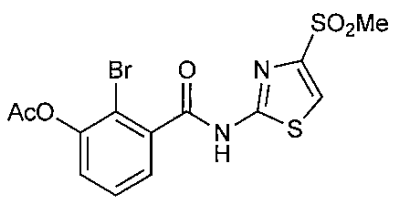
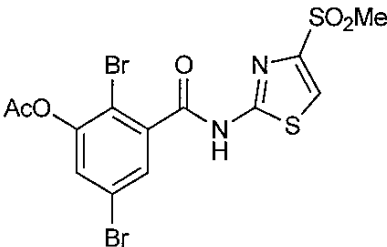
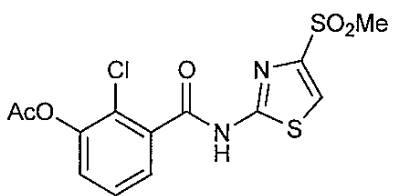
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

167		168		
169		170		10
171		172		20
173		174		
176		177		30
178		179		40

【表 1 - 1 4】

180		182	
183		184	
185		186	
188		190	
191		192	
193		194	

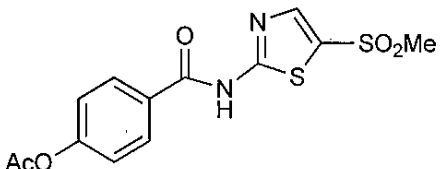
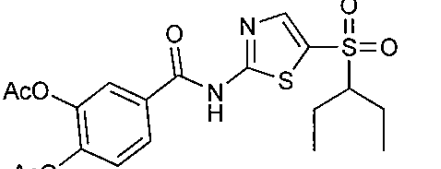
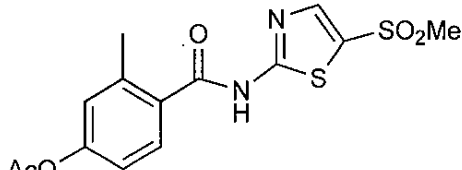
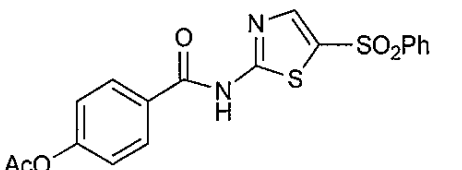
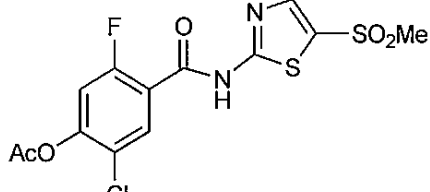
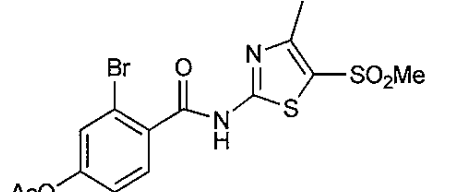
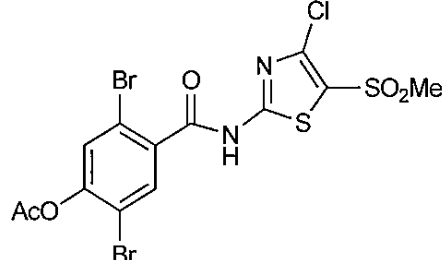
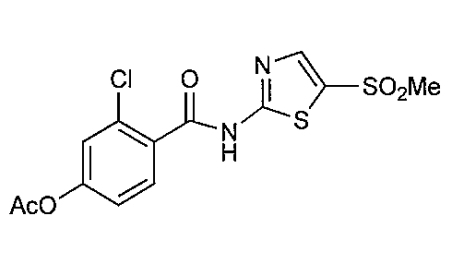
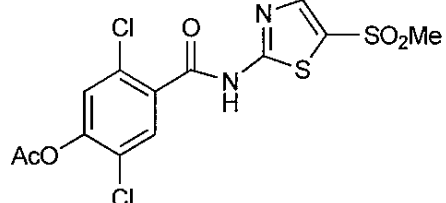
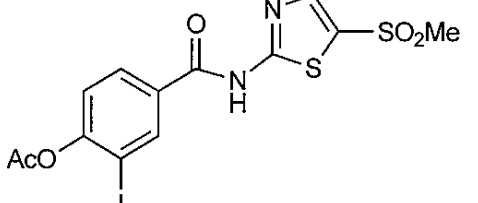
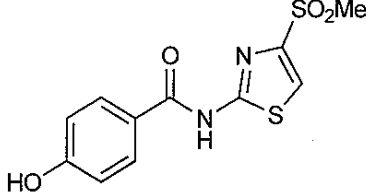
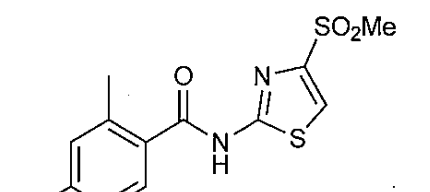
10

20

30

40

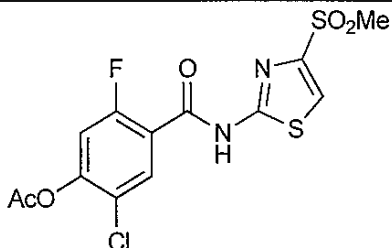
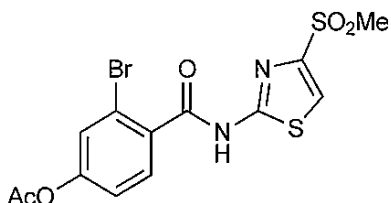
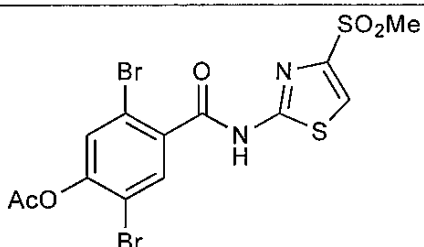
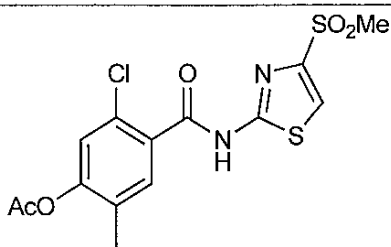
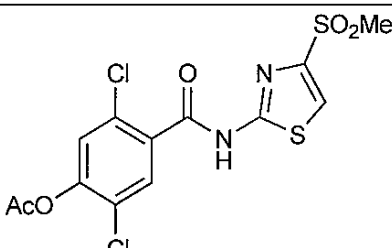
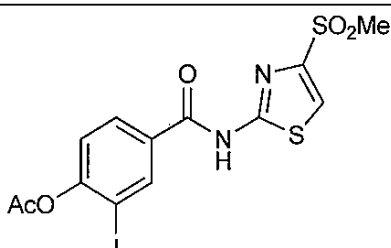
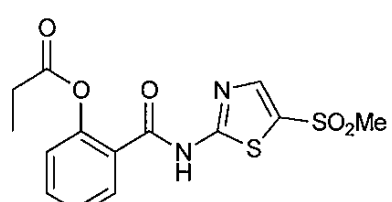
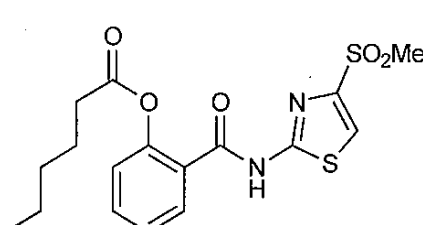
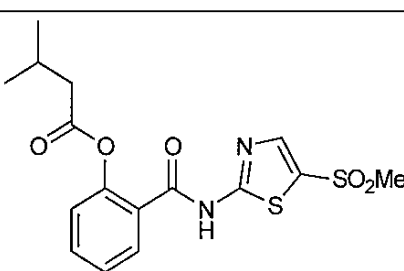
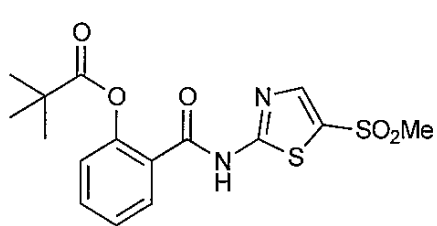
【表 1 - 1 5】

195		196		10
197		198		
200		201		
202		203		20
204		206		
207		208		40

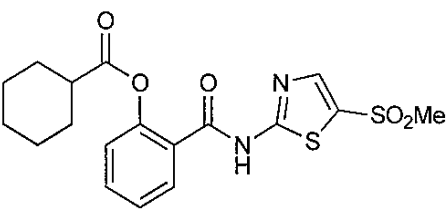
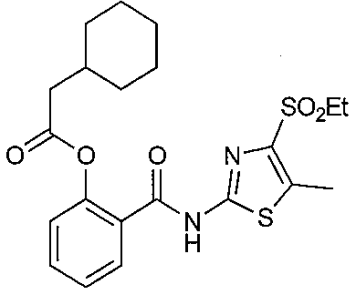
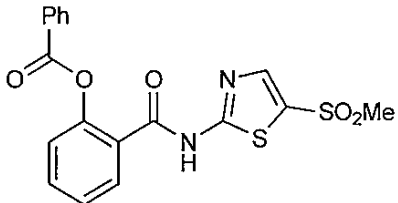
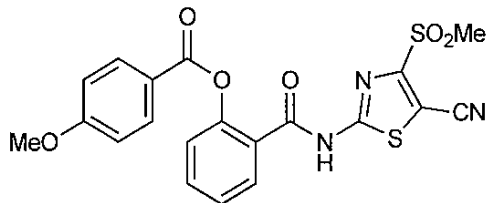
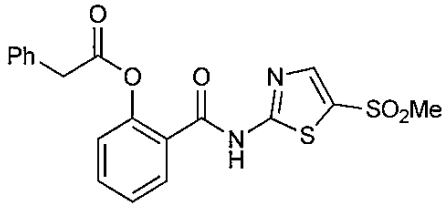
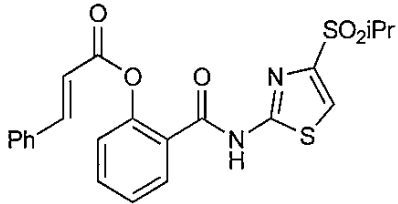
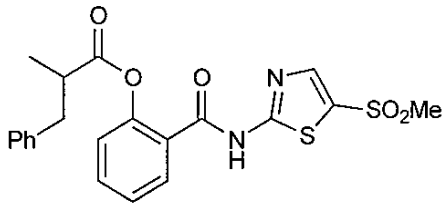
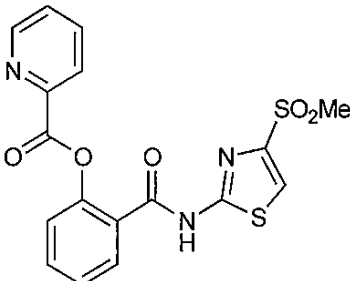
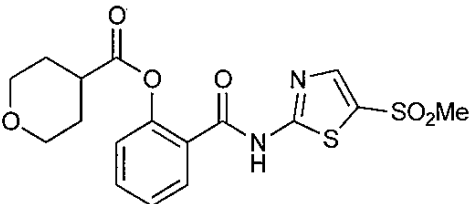
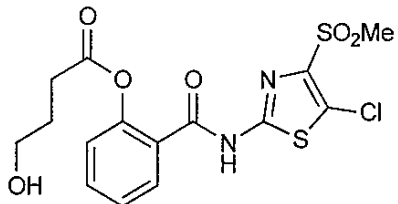
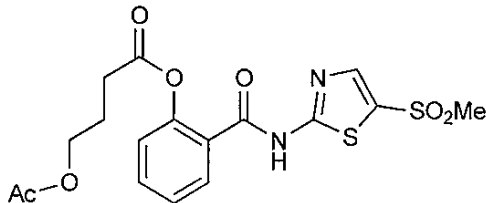
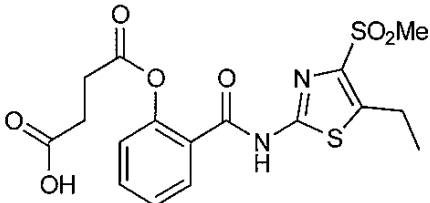
【表 1 - 1 6】

209		210		
212		214		10
215		216		20
217		218		30
219		220		
221		222		40

【表 1 - 1 7】

224		225	
226		227	
228		230	
255		256	
257		259	

【表 1 - 1 8】

260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		270	
271		272	

10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

273		274		
275		276		10
277		278		
280		281		20
282		283		30
284		285		
286		287		40

【表 1 - 2 0】

288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

298		299	
300		301	
303		304	

から選択される構造を有する化合物。

【請求項 3 0】

1 1、6、6 0、7、6 2、7 3、7 4、7 5、7 8、7 9、8 0、8 1、8 3、8 4、8 6、及び 8 7 より選択される構造を有する、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

6、6 0、7、及び 6 2 より選択される構造を有する、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

$R_1 \sim R_3$ が、H、 $-(CR_7R_8)_{0-4}-OR_a$ 、又は $-(CR_7R_8)_{0-4}O-CO-R_d$ より選択され、 R_4 と R_5 はHである、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

$R_1 \sim R_3$ が、H、 $-OH$ 、又は $-O-COCH_3$ より選択され、 $R_1 \sim R_3$ の少なくとも1つは、 $-OH$ 又は $-O-COCH_3$ である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

$R_1 \sim R_5$ が、 $-(CR_7R_8)_{0-4}-OR_a$ 又は $-(CR_7R_8)_{0-4}O-CO-R_d$ からなる群より独立して選択される、請求項 2 4 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

[0001] 本出願は、そのそれぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国仮特許出願番号 6 0 / 9 5 3、7 5 8 (2 0 0 7 年 8 月 3 日出願)、米国仮特許出願番号 6 1 / 0 4 6、9 5 6 (2 0 0 8 年 4 月 2 2 日出願)、及び米国仮特許出願番号 6 1 / 0 5 6、3 6 9 (2 0 0 8 年 5 月 2 7 日出願)の利益を請求する。

【0 0 0 2】

連邦政府支援の研究又は開発に関する陳述

10

20

30

40

50

[0002] 本明細書に開示する発明は、ジョージタウン大学メディカルセンターへの N I A I D 契約：N O 1 - A I - 3 0 0 4 6 の下での政府支援でなされた。従って、米国政府は、本発明において一定の権利を有する可能性がある。

【0003】

[0003] 本出願は、チアゾリド化合物の分野に概して関する。特に、本出願は、アルキルスルホニル置換チアゾリド化合物に関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

[0004] B型肝炎ウイルス (H B V) と C型肝炎ウイルス (H C V) は、全世界で推定 5 億件以上の慢性感染症を引き起こしている主要な公衆衛生問題である (Chen and Morgan, 2006; Lavanchy, 2004)。いずれのウイルスも、重大な進行性肝疾患の起源であり、原発性肝細胞癌のほとんど全例で主要な危険因子である (Chen and Morgan, 2006; Lavanchy, 2004; Wong and Lok, 2006)。両ウイルス感染症に対して認可された標準治療法は、多くの症例で有効であるものの、次善のものであり、ほとんどの個体においてウイルス学又は臨床上的「治癒」をもたらすものではない (Wong and Lok, 2006)。多数の承認薬剤に対する耐性を担う株が含まれる、H B Vにおける薬剤耐性の発現は、新たな臨床問題であり、将来の H C V療法への薬剤耐性は、重大な医療課題となると予測されている (To mei et al., 2005; Tong et al., Yim et al., 2006)。

【0005】

[0005] ニタゾキサニド (N T Z) のようなチアゾリド化合物は、抗感染症剤であり、嫌気性細菌、原生動物、及びウイルスに抗する活性を保有する (Fox et al., 2005; Pankuch and Appelbaum, 2006; Rossignol et al., 2006a; Rossignol and El-Gohary, 2006)。元来は腸の原生動物感染症の治療薬として開発されたが、N T Zの抗ウイルス特性は、後天性免疫不全症候群 (A I D S) の患者においてクリプトスポリジウム症を治療するためのその開発の経過の間に発見された。N T Zは、米国では、成人と 1 2 月齢までの小児における *Cryptosporidium* spp (クリプトスポリジウム種) 又は *Giardia lamblia* (ランブル鞭毛虫) によって引き起こされる下痢及び腸炎の治療用に販売されている (A l i n i a (登録商標)、R o m a r k L a b o r a t o r i e s, フロリダ州タンパ、アメリカ)。臨床試験は、*Cryptosporidium* spp、*G. lamblia*、*Entamoeba histolytica* (赤痢アメーバ)、及び *Blastocystis hominis* (ブラストシスティス・ホミニス) によって引き起こされる腸の原生動物感染症に関連した下痢及び腸炎を治療することにおける N T Zの有効性を明示した (Amadi et al., 2002; Oritz et al., 2001; Rossignol et al., 2001, 2005, 2006b)。最近の無作為化二重盲検臨床試験は、成人の *Clostridium difficile* (クロストリジウム・ディフィシル) 大腸炎、若年小児のロタウイルス胃腸炎、及び成人のロタウイルス及びノロウイルス胃腸炎を治療することにおける N T Zの有効性を明示した (Musher et al, 2006; Rossignol et al, 2006a; Rossignol and El Gohary, 2006)。嫌気性生物に抗する N T Zの作用機序は、嫌気性エネルギー代謝に必須である、ピルビン酸：フェレドキシンオキシドレダクターゼ (P F O R) 酵素依存性の電子伝達反応への干渉によるものである (Hoffman et al., 2006)。その抗ウイルス活性の機序は、完全には解明されていない。

【0006】

[0006] 5 0 0 m g錠剤の経口投与に続き、N T Zは、胃腸管より一部吸収され、血漿において速やかに加水分解されて、その活性の循環代謝産物、チゾキサニド (T I Z) を形成する。N T Zは、血漿中に検出されない。T I Zの最高血清濃度は、1つの 5 0 0 m g N T Z錠剤 (A l i n i a (登録商標)) の食事と一緒に経口投与に続いて、ほぼ 1 0 μ g / m L (3 7 μ M) に達する (Stockis et al., 2002)。T I Zは、肝臓中でグルクロン酸抱合されて、尿及び胆汁中に排出される。経口用量のほぼ 2 / 3 が腸管を通過して、T I Zとして糞中排泄される (Broekhuysen et al., 2000)。T I Zの血漿からの消失半減期は、約 1 . 5 時間である。T I Zは、シトクロム P 4 5 0 酵素を阻害せず、それ

故に、薬物－薬物相互作用は予測されない (Broekhuysen et al., 2000; Stockis et al., 2002)。臨床試験で報告された最も一般的な副作用には、軽度の腹痛、頭痛、下痢、及び吐気が含まれ、これらは、プラセボを受けた患者で報告されたものと同様の割合で発生する。NTZを用いた臨床経験のほとんどが3～14日の治療を伴うものであったが、AIDS関連のクリプトスポリジウム症の患者で4年のも長さの間この薬剤を継続使用したところ、重大な薬剤関連の有害事象はないと評価された (Fox et al., 2005; Rossignol, 2006)。

【課題を解決するための手段】

【0007】

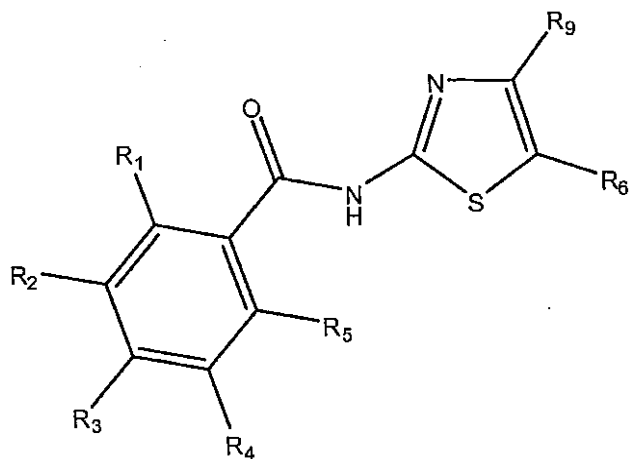
[0007] 本明細書では、NTZ、TIZ、及び他の新しいチアゾリドの活性を特徴付ける試験の結果を提示する。特に、2-ベンズアミド-5-アルキルスルホニル-チアゾールの抗ウイルス活性を明示する。

【0008】

[0008] 開示するのは、チアゾリド化合物又はその塩である。いくつかの態様において、開示される化合物は、式 (I)：

【0009】

【化1】



(I)

【0010】

[式中、R₁～R₆とR₉は、H、CN、NO₂、F、Cl、Br、I、-OH、-PO(OR_a)(OR_b)₀₋₁、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₂-C₄)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₂-C₄)-アルキニル、(C₅-C₈)-シクロアルケニル、(C₅-C₈)-シクロアルケニル-(C₁-C₄)-アルキル、(C₅-C₈)-シクロアルケニル-(C₂-C₄)-アルケニル、(C₅-C₈)-シクロアルケニル-(C₂-C₄)-アルキニル、(C₁-C₆)-アルコキシ、(C₂-C₆)-アルケニルオキシ、(C₂-C₆)-アルキニルオキシ、(C₂-C₆)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルコキシ-(C₂-C₄)-アルケニル、(C₁-C₆)-アルコキシ-(C₂-C₄)-アルキニル、(C₂-C₆)-アルケニルオキシ、(C₂-C₆)-アルケニルオキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニルオキシ-(C₂-C₄)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルケニルオキシ-(C₂-C₄)-アルキニル、(C₂-C₆)-アルキニルオキシ、(C₂-C₆)-アルキニルオキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニルオキシ-(C₂-C₄)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルケニルオキシ-(C₂-C₄)-アルキニル、(C₃-C₈)-シクロアルコキシ、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₄)-アルコキシ、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₂-C₄)-アルケニル

ルオキシ、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_2-C_4) -アルキニルオキシ、 (C_5-C_8) -シクロアルケニルオキシ、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_1-C_4) -アルコキシ、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_2-C_4) -アルケニルオキシ、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_2-C_4) -アルキニルオキシ、 (C_2-C_6) -アルコキシ- (C_2-C_6) -アルキルアミノ、 (C_1-C_6) -ヒドロキシアルキル、 (C_1-C_6) -アシル、 (C_1-C_6) -アシルオキシ、アロイルオキシ、アリールアルカノイルオキシ、アリールアルケノイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、ヘテロアリールアルカノイルオキシ、ヘテロアリールアルケノイルオキシ、 (C_1-C_6) -アルキルアミノ、 (C_2-C_6) -ジアルキルアミノ、 (C_2-C_6) -アルキルアミノアルキル、アミド、 (C_1-C_6) -アルキルアミド、 (C_1-C_6) -ジアルキルアミド、 (C_1-C_6) -ハロアルキル、 (C_1-C_6) -ペルハロアルキル、 (C_1-C_6) -ペルハロアルコキシ、 SR_e 、 (C_1-C_6) -アルキルチオ、 (C_1-C_6) -アルキルチオアルキル、 (C_1-C_6) -アルキルスルホニル、 (C_1-C_6) -アルキルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_2-C_6) -アルケニルスルホニル、 (C_2-C_6) -アルキニルスルホニル、 (C_1-C_6) -ヒドロキシアルキルスルホニル、 $-SO_2-(CR_7R_8)_{0-4}-COOR_b$ 、 (C_3-C_8) -シクロアルキルスルホニル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_2-C_4) -アルケニルスルホニル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_2-C_4) -アルキニルスルホニル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニルスルホニル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_2-C_4) -アルケニルスルホニル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_2-C_4) -アルキニルスルホニル、 (C_2-C_6) -アルケニルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_2-C_6) -アルキニルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_6) -ヒドロキシアルキルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_1-C_4) -アルキルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_2-C_4) -アルケニルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_2-C_4) -アルキニルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_1-C_4) -アルキルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_2-C_4) -アルケニルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_5-C_8) -シクロアルケニル- (C_2-C_4) -アルキニルスルホニル- (C_1-C_6) -アルキル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルケニルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルケニルスルホニル、 (C_1-C_6) -アルキルスルホンアミド、 N 、 N' - (C_1-C_6) -ジアルキルスルホンアミド、 (C_1-C_6) -スルホンアミドアルキル、スルホンアミドアリール、スルホンアミドアリールアルキル、スルホンアミドアリールアルケニル、スルホンアミドアリールアルキニル、アリール（フェニルのような）、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルチオ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルキルチオ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル（上記の拡張範囲を参照のこと）、ヘテロシクロ- (C_1-C_4) -アルキル、ヘテロシクロ- (C_2-C_4) -アルケニル、 (C_4-C_8) -ヘテロシクロ- (C_2-C_4) -アルキニル、 (C_4-C_8) -ヘテロシクロ- (C_1-C_4) -アルコキシ、 (C_4-C_8) -ヘテロシクロ- (C_2-C_4) -アルケニルオキシ、 (C_4-C_8) -ヘテロシクロ- $(C_2$

10

20

30

40

50

—C₄)—アルキニルオキシ、—(CR₇R₈)₀₋₄—OR_a、—(CR₇R₈)₀₋₄—COOR_b、(CR₇R₈)₀₋₄—CONR_aR_b、—NH—(CR₇R₈)₀₋₄—CO—R_c、—(CR₇R₈)₀₋₄—O—CO—R_d、及び—(CR₇R₈)₀₋₄—L₂—SO₂—L₁—R_xからなる群より独立して選択され、このいずれも置換されていてもよく；

但し、R₁～R₆の少なくとも1つ又はR₉は、—(CR₇R₈)₀₋₄—L₂—SO₂—L₁—R_xでなければならず；

ここでR₇とR₈は、水素、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、(C₁—C₆)—アルコキシ、(C₁—C₆)—アルコキシ—(C₁—C₆)—アルキル、(C₁—C₆)—ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、このいずれも、置換されていてもよく；

又はR₇とR₈は、それらが付く原子と一緒に結合して、置換されていてもよい4～8員ヘテロシクロアルキル又は置換されていてもよい3～8員シクロアルキル環を形成してよく、そのいずれも置換されていてもよく；

ここでR_a～R_eは、それぞれ互いに独立して、H、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、(C₃—C₈)—シクロアルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、アリール、アリールアルキル、(CH₂)₀₋₂—フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、(C₁—C₆)—アルコキシ、(C₂—C₆)—アルケニルオキシ、(C₂—C₆)—アルキニルオキシ、(C₃—C₈)—シクロアルコキシ、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルコキシ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルコキシ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、(C₁—C₆)—アルキルアミノ、(C₂—C₆)—ジアルキルアミノ、(C₂—C₆)—アルキルアミノアルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキルアミノ、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキルアミノ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキルアミノ、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、及び(C₂—C₆)—アルケニルアミノより選択され、そのいずれも置換されていてもよく；

ここでL₁とL₂は、結合、O、—N(R_y)—、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルからなる群より独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の置換基で置換されていてもよく、但し、L₁とL₂は、同時にOではなく；

ここでR_xとR_yは、H、(C₁—C₆)—アルキル、(C₂—C₆)—アルケニル、(C₂—C₆)—アルキニル、(C₃—C₈)—シクロアルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル、及び(C₄—C₈)—ヘテロシクロアルキル—(C₁—C₄)—アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルからなる群より独立して選択され、そのそれぞれは、1～3の置換基で置換されていてもよく；

ここで先述の炭素含有R_x及びR_yのいずれも、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有してよい]を有する。

【0011】

【0009】 いくつかの態様において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、又は R_5 は、1以上の $-OS(O_2)R_x$ であり、ここで R_x は、上記のように定義される。いくつかの態様において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、又は R_5 は、1以上の $-OSO_2-CH_3$ である。

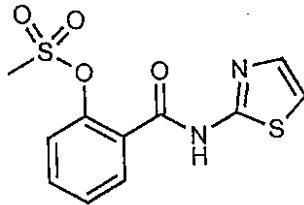
【0012】

【0010】 いくつかの態様において、 R_6 と R_9 は、 H 又は $-SO_2$ -アルキル、好ましくは $-SO_2-CH_3$ である。

【0011】 1つの態様において、該化合物は、以下の式：

【0013】

【化2】



【0014】

を有する。

【0012】 また開示するのは、本化合物と担体（例、希釈剤又は賦形剤）を含んでなる医薬組成物である。この医薬組成物は、HCV感染症を治療するのに有効な量の化合物を含み得る。

【0015】

【0013】 また開示するのは、開示される医薬組成物を必要とする患者へそれを投与することを含んでなる、HCV感染症を治療するための方法である。例えば、患者は、慢性HCV感染症を有する可能性がある。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】 【0014】 図1は、本明細書に開示されるような例示のチアゾリドの構造を提供する。

【図2】 【0015】 図2は、組合せ治療におけるインターフェロン製剤との間の相互作用の分析の例を提供する。組合せ療法の分析は、CalculusynTMソフトウェア（Bio 30 soft社、ケンブリッジ、イギリス）を使用して実施した。パネルA及びBは、抗HBV治療を表示し；パネルC～Fは、抗HCV治療を表示する。2種類の評価を提示する。パネルA、C、及びEは、CI-Fa（組合せ指数－影響を受けた（ウイルスの）画分）プロットを提示する（Belen'kii and Schinazi, 1994）。これらのプロットでは、1.0より大きい組合せ指数[CI]は拮抗作用を示し、1.0未満のCIは相乗作用を示す。異なるレベル（例、5%（Fa=0.5）～99%（Fa=0.99））のウイルス阻害での相乗、相加（和）、又は拮抗の評価をプロットした線及び点によって提供する。パネルA中の点線は、1.96の標準偏差を示す（パネルCでは、明解性のために示していない）。パネルB、D、及びFは、保守的（conservative）アイソボログラムを提示する。これらのプロットでは、組合せ治療のEC₅₀、EC₇₅、及びEC₉₀（50%、75 40 %、及び90%有効な抗ウイルス濃度）値を単一点として表示する。両軸より放射状に広がる3本の線は、単独療法より計算されるような、薬物組合せの予測（例、相加）EC₅₀、EC₇₅、及びEC₉₀値を示す。対応する線の左に（例えば、未満に）プロットされる組合せのEC₅₀、EC₇₅、及びEC₉₀値は相乗を示し、対応する線の右に（例えば、より大きい）プロットされる数値は、拮抗を示す。

【図3】 【0016】 図3は、2.2.15細胞中のHBV核酸及びタンパク質のレベルに対するNTZの効果を例示する。2.2.15細胞の培養物は、標準手順で処置した（Korba and Gerin, 1992, Antiviral Res. 19:55）。HBV核酸レベルは、定量的なプロットハイブリダイゼーション分析（Korba and Gerin, 1992, Antiviral Res. 19:55; 1995, 2 50 8:225）によって定量した。HBVタンパク質のレベルは、半定量的EIA（Korba and G

10

20

30

40

50

erin, 1992, Antiviral Res. 19:55; 1995, 28:225) によって定量した。試料を希釈 (2 ~ 10 倍) して、レベルを E I A の動的応答範囲とした。培養基の試料より、HBV ビリオンの DNA、HBsAg、及び HBeAg を分析した。細胞内溶解液より HBV RNA、HBV RI (HBV DNA 複製中間体)、及び HBcAg を分析した。

【発明を実施するための形態】

【0017】

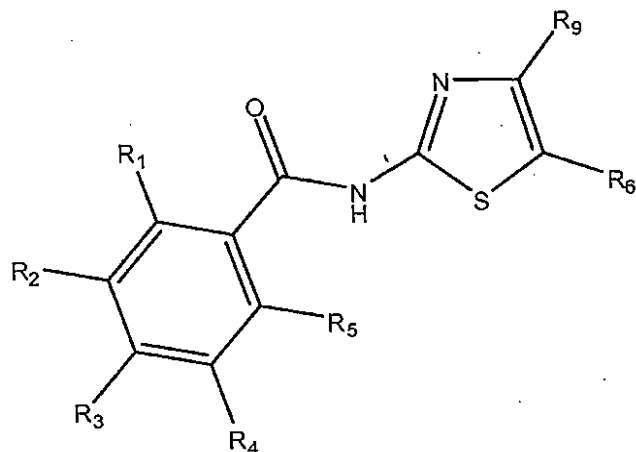
[0017] 他に特定しなければ、「a」又は「an」(不定冠詞)は、「1以上の」を意味する。

[0018] 開示するのは、式 (I) :

【0018】

10

【化 3】



20

【0019】

[式中、R₁ ~ R₆ は、上記に示した意味を有する] を有するチアゾリド化合物である。いくつかの態様において、R₁、R₂、R₃、R₄、又は R₅ は、-OS(O₂)R_x であり、ここで R_x は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されていてもよい。いくつかの態様において、R₁、R₂、R₃、R₄、又は R₅ は、-OSO₂-CH₃ である。

30

【0020】

[0019] いくつかの態様において、R₆ 又は R₉ の一方は H であり、他方は、-SO₂-アルキル、好ましくは、-SO₂-CH₃、-SO₂-Et、-SO₂-iPr、-CH₂-SO₂-Me、-NH-SO₂-Me、又は -SO₂-シクロプロピルである。

【0021】

[0020] 開示される化合物には、2-ベンズアミド-5-メチルスルホニルチアゾリド、2-ベンズアミド-4-メチルスルホニルチアゾリド、及びメタンスルホン酸 2-(チアゾール-2-イルカルバモイル)フェニルが含まれる。

【0022】

[0021] 式 (I) の化合物のいくつかの態様において、R₁ は、H、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、(CH₂)₀₋₂-OR_a、NO₂、(CH₂)₀₋₂-COOR_b、NH-(CH₂)₀₋₂-CO-R_c、(CH₂)₀₋₂-O-CO-R_d、SR_e、PO(OH)(OH)₀₋₁、及び -SO₂-CH₃ より選択され；R₂ ~ R₅ は、それぞれ互いに独立して、H、(C₁-C₆) アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、(CH₂)₀₋₂-OR_a、NO₂、(CH₂)₀₋₂-COOR_b、NH-(CH₂)₀₋₂-CO-R_c、(CH₂)₀₋₂-O-CO-R_d；SR_e；及び PO(OH)(OH)₀₋₁ より選択され；ここで R_a ~ R_e は、それぞれ互いに独立して、H、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、及び (CH₂)₀₋₂-フェニルより選択

40

50

され；ここで R_6 は、H又は SO_2CH_3 であり；ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し；そしてここで R_1 が SO_2CH_3 であるならば、そのとき R_6 はHであり；そして R_6 が SO_2CH_3 であるならば、そのとき R_1 は SO_2CH_3 ではない。

【0023】

[0022] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで： $R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、 $(C_2 - C_4)$ －アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ －アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_{0-2} - OR_a$ 、 NO_2 、 $(CH_2)_{0-2} - COOR_b$ 、 $NH - (CH_2)_{0-2} - CO - R_c$ 、 $(CH_2)_{0-2} O - CO - R_d$ ； SR_e 、及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、 $(C_2 - C_4)$ －アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ －アルキニル、及び $(CH_2)_{0-2}$ －フェニルより選択され；ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し；そして R_6 は、 SO_2CH_3 である]を有する。

10

【0024】

[0023] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで： $R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、 $(C_2 - C_4)$ －アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ －アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_{0-2} - OR_a$ 、 NO_2 、 $COOR_b$ 、 $NH - CO - R_c$ 、 $O - CO - R_d$ ； SR_e 、及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、 $(C_2 - C_4)$ －アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ －アルキニル、及び $(CH_2)_{0-2}$ －フェニルより選択され；ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し；そして R_6 は、 SO_2CH_3 である]を有する。

20

【0025】

[0024] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで： $R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、 $(C_2 - C_4)$ －アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ －アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 OR_a 、 NO_2 、 $COOR_b$ 、 $NH - CO - R_c$ 、 $O - CO - R_d$ ； SR_e 、及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、 $(C_2 - C_4)$ －アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ －アルキニル、及び $(CH_2)_{0-2}$ －フェニルより選択され；ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し；そして R_6 は、 SO_2CH_3 である]を有する。

30

【0026】

[0025] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで： $R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、F、Cl、Br、I、 NO_2 、及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H及び $(C_1 - C_4)$ －アルキルより選択され；そしてここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有する]を有する。さらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで： $R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ －アルキル、F、Cl、Br、I、 NO_2 、及び $PO(OH)(OH)_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H及び $(C_1 - C_4)$ －アルキルより選択され；そして R_6 は、 SO_2CH_3 である]を有する。

40

【0027】

[0026] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで：

50

$R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；そして R_6 は、 SO_2CH_3 である] を有する。

【0028】

[0027] 式 (I) の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式 (I) [ここで： $R_1 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、F、Cl、Br、I、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{OR}_a$ 、 NO_2 、 COOR_b 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_c$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_d$ ； SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され、ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H 及び $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルより選択され；そして R_6 は、 SO_2CH_3 である] を有する。

【0029】

[0028] 式 (I) の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式 (I) [ここで： R_1 は、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{R}_x$ であり、ここで R_x は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されていてもよく； $R_2 \sim R_6$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{OR}_a$ 、 NO_2 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{COOR}_b$ 、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{CO}-\text{R}_c$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{O}-\text{CO}-\text{R}_d$ 、 SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニル、及び $(\text{CH}_2)_{0-2}$ - フェニルより選択され；ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又は I に置き換えられる 0 ～ 9 の H 原子を有する] を有する。

【0030】

[0029] 式 (I) の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式 (I) [ここで： R_1 は、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{R}_x$ であり、ここで R_x は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されていてもよく； $R_2 \sim R_6$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 $(\text{CH}_2)_{0-2} - \text{OR}_a$ 、 NO_2 、 COOR_b 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_c$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_d$ 、 SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニル、及び $(\text{CH}_2)_{0-2}$ - フェニルより選択され；ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又は I に置き換えられる 0 ～ 9 の H 原子を有する] を有する。

【0031】

[0030] 式 (I) の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式 (I) [ここで： R_1 は、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ であり； $R_2 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 OR_a 、 NO_2 、 COOR_b 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_c$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_d$ 、 SR_e 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ - アルキニル、及び $(\text{CH}_2)_{0-2}$ - フェニルより選択され；ここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又は I に置き換えられる 0 ～ 9 の H 原子を有し；そして R_6 は、H である] を有する。

【0032】

[0031] 式 (I) の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式 (I) [ここで： R_1 は、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ であり； $R_2 \sim R_5$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル、F、Cl、Br、I、 NO_2 、及び $\text{PO}(\text{OH})(\text{OH})_{0-1}$ より選択され；ここで $R_a \sim R_e$ は、それぞれ互いに独立して、H 及び $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$

10

20

30

40

50

ーアルキルより選択され；そしてここで該アルキル、該アルケニル、及び該アルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又はIに置き換えられる0～9のH原子を有し；そしてR₆は、Hである]を有する。

【0033】

[0032] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで：R₁は、-OS(O₂)CH₃であり；R₁～R₅は、それぞれ互いに独立して、H、(C₁-C₄)ーアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、及びPO(OH)(OH)₀₋₁より選択され；ここでR_a～R_eは、それぞれ互いに独立して、H及び(C₁-C₄)ーアルキルより選択され；そしてR₆は、Hである]を有する。

【0034】

[0033] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで：R₁は、-OS(O₂)CH₃であり；R₂～R₅は、それぞれ互いに独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、及びPO(OH)(OH)₀₋₁より選択され；そしてR₆は、Hである]を有する。

【0035】

[0034] 式(I)の化合物のさらなる態様において、該化合物は、式(I) [ここで：R₁は、-OS(O₂)CH₃であり；R₂～R₅は、それぞれ互いに独立して、H、(C₁-C₆)ーアルキル、F、Cl、Br、I、(CH₂)₀₋₂-OR_a、NO₂、COOR_b、NH-CO-R_c、O-CO-R_d、SR_e、及びPO(OH)(OH)₀₋₁より選択され；そしてここでR_a～R_eは、それぞれ互いに独立して、H及び(C₁-C₆)ーアルキルより選択され；そしてR₆は、Hである]を有する。

【0036】

[0035] 開示される化合物の式において、(CH₂)₀₋₂は、下付き文字が0であるときに結合を、下付き文字が1であるときに(CH₂)を、そして下付き文字が2であるときにCH₂CH₂を表す。同様に、例えば、(CH₂)₀₋₂-CO-Xにおける(CH₂)₀₋₂という用語は、CO-X、CH₂-CO-X、及び(CH₂)₂-CO-Xを表す。他には、(CH₂)₀₋₂と(CH₂)₀₋₁、(CH₂)₁₋₂、等のような類似の用語が列挙される。各用語の意味は、当業者によって容易に決定され得る。

【0037】

[0036] 開示される化合物には、式(I)の化合物、その塩、及び溶媒和物が含まれる。例えば、いくつかの態様において、本発明の化合物は、溶媒和物の塩であってよい。

[0037] 「塩」という用語は、その最も広い意味で使用する。例えば、塩という用語には、本発明の化合物のイオンとの水素塩及び水酸化物塩が含まれる。いくつかの態様において、塩という用語は、薬理的な活性を有する本発明の化合物の塩であり、生物学的にも他の点でも望ましくないものがない、医薬的に許容される塩として言及される亜群であってよい。すべての態様において、塩は、限定なしに、水素、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、及びウンデカン酸塩のように、酸とともに形成することができる。すべての態様において、塩は、限定なしに、水酸化物、アンモニウム塩、リチウム、ナトリウム、及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニア、メチルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチル-D-グルカミンのような有機塩基との塩、並びにアルギニン及びリジンのようなアミノ酸との塩のように、塩基とともに形成することができる。塩基性の窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物のようなハロゲン化低級ア

10

20

30

40

50

ルキル；ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミルの硫酸エステルのような硫酸ジアルキル；デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリの塩化物、臭化物、及びヨウ化物のような長鎖ハロゲン化物；並びに、ベンジル及びフェネチルの臭化物のようなハロゲン化アルキルが含まれる薬剤とともに四級化し得る。

【0038】

[0038] 本明細書に使用される「療法的に許容される塩」という用語は、水溶性又は脂溶性又は分散可能である；不当な毒性、刺激、及びアレルギー反応を伴わずに疾患の治療に適している；妥当な利益／リスク比と釣り合っている；そして、その意図される使用に有効である、本発明の化合物の塩又は両性イオン型を表す。この塩は、本化合物の最終の単離及び精製の間に製造しても、遊離塩基の形態の適正な化合物を好適な酸と反応させることによって別々に製造してもよい。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシラート）、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチジン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラートルエンスルホン酸塩（p-トシラート）、及びウンデカン酸塩が含まれる。また、本発明の化合物中の塩基性基は、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物；ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミルの硫酸エステル；デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリの塩化物、臭化物、及びヨウ化物；並びに、ベンジル及びフェネチルの臭化物とともに四級化し得る。療法的に許容される付加塩を生成するために利用し得る酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸のような無機酸とシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸のような有機酸が含まれる。塩はまた、アルカリ金属又はアルカリ土類金属イオンと化合物の配位によって生成することができる。従って、本発明は、本発明の化合物のナトリウム、カリウム、マグネシウム、及びカルシウム塩、等を考慮する。

【0039】

[0039] 塩基付加塩は、本化合物の最終の単離及び精製の間に、カルボキシ、フェノール、又は類似の基を金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、又は重炭酸塩のような好適な塩基と、又はアンモニア又は有機の一級、二級、又は三級アミンと反応させることによって製造することができる。療法的に許容される塩のカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム、並びにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N, N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェンアミン、及びN, N'-ジベンジリエチレンジアミンのような無毒の四級アミンカチオンが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、及びピペラジンが含まれる。

【0040】

[0040] 「溶媒和物」という用語は、その最も広い意味で使用する。例えば、溶媒和物という用語には、本発明の化合物が1以上の結合水分子を含有するときに生成される水和物が含まれる。

【0041】

[0041] 本明細書に使用されるように、以下の用語は、指定の意味を有する：

[0042] 本明細書に使用される「アシル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、又は他のあらゆる部分へ付いたカルボニルを意味し、ここでカルボニルへ付く原子は、炭素である。「アセチル」基は、 $-C(O)CH_3$ 基を意味する。アシル基の例には、ホルミル、アルカノイル、及びアロイル残基が含まれる。

【0042】

[0043] 「アシルアミノ」という用語には、アシル基で置換されたアミノ残基が含まれる。「アシルアミノ」残基の例は、アセチルアミノ ($CH_3C(O)NH-$) である。

[0044] 本明細書に使用される「アルケニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、1以上の二重結合を有して2～20、好ましくは2～6の炭素原子を含有する、直鎖、分岐鎖、及び環式の不飽和炭化水素残基を意味する。「アルケニル基」という用語は、その最も広い意味で使用する。アルケニレンは、エテニレン [$(-CH=CH-)$], ($-C::C-$) のように、2以上の位置で付く炭素-炭素二重結合系を意味する。例えば、(C_2-C_8) アルケニル基には、2～8の炭素原子を含有して少なくとも1つの二重結合を有する、直鎖、分岐鎖、及び環式の炭化水素鎖が含まれる。好適なアルケニル残基の例には、他に示さなければ、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、tert-ブテニル、n-ペンテニル、n-ヘキセニル、等が含まれる。

【0043】

[0045] 本明細書に使用される「アルコキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、アルキルエーテル残基を意味し、ここでアルキルという用語は、下記に定義される通りである。好適なアルキルエーテル残基の例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、等が含まれる。

【0044】

[0046] 本明細書に使用される「アルコキシアルコキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へ別のアルコキシ基を介して付く1以上のアルコキシ基を意味する。例には、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシエトキシ、エトキシペントキシエトキシエトキシ、等が含まれる。

【0045】

[0047] 本明細書に使用される「アルコキシアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキル基を介して付くアルコキシ基を意味する。「アルコキシアルキル」という用語には、1以上のアルコキシ基がアルキル基へ付いた、即ち、モノアルコキシアルキル及びジアルコキシアルキル基を形成するアルコキシアルキル基も含まれる。

【0046】

[0048] 本明細書に使用される「アルコキシカルボニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へカルボニル基を介して付くアルコキシ基を意味する。そのような「アルコキシカルボニル」基の例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、及びヘキシロキシカルボニルが含まれる。

【0047】

[0049] 「アルコキシカルボニルアルキル」という用語には、上記に定義されるような「アルコキシカルボニル」がアルキル残基へ置換された残基が含まれる。より好ましいアルコキシカルボニルアルキル残基は、上記に定義されるような低級アルコキシカルボニル残基が1～6の炭素原子へ付いた「低級アルコキシカルボニルアルキル」である。そのような低級アルコキシカルボニルアルキル残基の例には、メトキシカルボニルメチルが含まれる。

【0048】

[0050] 本明細書に使用される「アルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、1～20が含まれる、好ましくは1～10、そしてより好ましくは1～6の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐鎖のアルキル残基を意味する。「アルキル基」という用語は、その最も広い意味で使用する。アルキル基は、本明細書に定義されるように置換されていてもよい。アルキル残基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ノニル、等が含まれる。例えば、 $O(C_1-C_8)$ -アルキル基は、直鎖の $O(C_1-C_8)$ -アルキル基、並びに分岐鎖の $O(C_1-C_8)$ -アルキル基を含む。別の例では、例えば (C_1-C_8) アルキル基が (C_3-C_8) -シクロアルキル基を含むので、この用語は、シクロアルキル基を含む。

10

【0049】

[0051] 本明細書に使用される「アルキレン」という用語は、単独で又は組合せにおいて、メチレン($-CH_2-$)のように、2以上の位置で付く直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素より誘導される飽和脂肪族基を意味する。

【0050】

[0052] 本明細書に使用される「アルキルアミノ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキル基を介して付くアミノ基を意味する。

[0053] 本明細書に使用される「アルキルアミノカルボニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へカルボニル基を介して付くアルキルアミノ基を意味する。そのような残基の例には、*N*-メチルアミノカルボニル及び*N*, *N*-ジメチルカルボニルが含まれる。

20

【0051】

[0054] 本明細書に使用される「アルキルカルボニル」及び「アルカノイル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へカルボニル基を介して付くアルキル基を意味する。そのような基の例には、メチルカルボニル及びエチルカルボニルが含まれる。

【0052】

[0055] 本明細書に使用される「アルキリデン」という用語は、単独で又は組合せにおいて、アルケニル基が付く部分に炭素-炭素二重結合の1つの炭素原子が属するアルケニル基を意味する。

30

【0053】

[0056] 本明細書に使用される「アルキルスルフィニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へスルフィニル基を介して付くアルキル基を意味する。アルキルスルフィニル基の例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ブチルスルフィニル、及びヘキシルスルフィニルが含まれる。

【0054】

[0057] 本明細書に使用される「アルキルスルホニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へスルホニル基を介して付くアルキル基を意味する。アルキルスルフィニル基の例には、メタンスルホニル、エタンスルホニル、*tert*-ブタンスルホニル、等が含まれる。

40

【0055】

[0058] 本明細書に使用される「アルキルチオ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、アルキルチオエーテル($R-S-$)残基を意味し、ここでアルキルという用語は、上記に定義される通りである。好適なアルキルチオエーテル残基の例には、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、エトキシエチルチオ、メトキシプロポキシエチルチオ、エトキシペントキシエトキシエチルチオ、等が含まれる。

【0056】

[0059] 「アルキルチオアルキル」という用語には、アルキル残基へ付くアルキルチオ残基が含まれる。アルキルチオアルキル残基には、1～6の炭素原子のアルキル残基と上

50

記に記載のようなアルキルチオ残基を有する「低級アルキルチオアルキル」残基が含まれる。そのような残基の例には、メチルチオメチルが含まれる。

【0057】

[0060] 本明細書にその最も広い意味で使用される「アルキニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、1以上の三重結合を有して、2～20、好ましくは2～6、より好ましくは2～4の炭素原子を含有する、直鎖、分岐鎖の炭化水素と環式不飽和炭化水素残基を意味する。「アルキニレン」は、エチニレン($\text{—C}::\text{C—}$ 、 $\text{—C}\equiv\text{C—}$)のように、2つの位置で付く炭素—炭素三重結合を意味する。例えば、($\text{C}_2\text{—C}_8$)アルキニル基には、2～8炭素原子を含有して少なくとも1つの三重結合を有する、直鎖、分岐鎖、及び環式の炭化水素鎖が含まれて、この用語には、他に示さなければ、限定されないが、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン—1—イル、ブチン—2—イル、ペンチン—1—イル、ペンチン—2—イル、4—メトキシペンチン—2—イル、3—メチルブチン—1—イル、ヘキシン—1—イル、ヘキシン—2—イル、ヘキシン—3—イル、3, 3—ジメチルブチン—1—イル、等のような置換基が含まれる。

10

【0058】

[0061] 本明細書に使用される「アミド」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へカルボニル基を介して付く、下記に記載のようなアミノ基を意味する。本明細書に使用される「C—アミド」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 —C(=O)—NR_2 基を意味し、Rは本明細書に定義される通りである。本明細書に使用される「N—アミド」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 RC(=O)NH— 基を意味し、Rは本明細書に定義される通りである。

20

【0059】

[0062] 本明細書に使用される「アミノ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 —NRR' を意味し、ここでRとR'は、水素、アルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、ヘテロシクロアルケニル、及びヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで該アリール、該アリールアルケニルのアリール部分、該アリールアルキル、該ヘテロアリール、該ヘテロアリールアルケニル及び該ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分、該複素環、並びに該ヘテロシクロアルケニル及び該ヘテロシクロアルキルの複素環部分は、アルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、及びオキソからなる群より独立して選択される1、2、3、4、又は5の置換基で置換されていてもよい。

30

【0060】

[0063] 本明細書に使用される「アミノアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキル基を介して付くアミノ基を意味する。例には、アミノメチル、アミノエチル、及びアミノブチルが含まれる。「アルキルアミノ」という用語は、1又は2のアルキル残基で置換されたアミノ基を意味する。好適な「アルキルアミノ」基は、モノ又はジアルキル化されてよく、例えば、N—メチルアミノ、N—エチルアミノ、N, N—ジメチルアミノ、N, N—ジエチルアミノ、等のような基を形成する。

40

【0061】

[0064] 本明細書に使用される「アミノカルボニル」及び「カルバモイル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、アミノ置換カルボニル基を意味し、ここで該アミノ基は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル残基、等より選択される置換基を含有する一級又は二級アミノ基であり得る。

【0062】

[0065] 本明細書に使用される「アミノカルボニルアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、上記に記載されるようなアルキル残基へ付くアミノカルボニル残基を意味する。そのような残基の例は、アミノカルボニルメチルである。「アミジノ」という

50

用語は、 $-C(NH)NH_2$ 残基を意味する。「シアノアミジノ」という用語は、 $-C(N-CN)NH_2$ 残基を意味する。

【0063】

[0066] 本明細書に使用される「アラルケニル」又は「アリアルアルケニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルケニル基を介して付くアリアル基を意味する。

【0064】

[0067] 本明細書に使用される「アラルコキシ」又は「アリアルアルコキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルコキシ基を介して付くアリアル基を意味する。

10

【0065】

[0068] 本明細書に使用される「アラルキル」又は「アリアルアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキル基を介して付くアリアル基を意味する。

【0066】

[0069] 本明細書に使用される「アラルキルアミノ」又は「アリアルアルキルアミノ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へ窒素原子を介して付くアリアルアルキル基を意味し、ここで該窒素原子は、水素で置換されている。

【0067】

[0070] 本明細書に使用される「アラルキリデン」又は「アリアルアルキリデン」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキリデン基を介して付くアリアル基を意味する。

20

【0068】

[0071] 本明細書に使用される「アラルキルチオ」又は「アリアルアルキルチオ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へ硫黄原子を介して付くアリアルアルキル基を意味する。

【0069】

[0072] 本明細書に使用される「アラルキニル」又は「アリアルアルキニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキニル基を介して付くアリアル基を意味する。

30

【0070】

[0073] 本明細書に使用される「アラルコキシカルボニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、式： $\text{アラルキル}-O-C(O)-$ の残基を意味し、ここで「アラルキル」という用語は、上記に示す意義を有する。アラルコキシカルボニル残基の例は、ベンジルオキシカルボニル（Z又はCbz）と4-メトキシフェニルメトキシカルボニル（MOS）である。

【0071】

[0074] 本明細書に使用される「アラルカノイル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル（ヒドロシンナモイル）、4-フェニルブチリル、（2-ナフチル）アセチル、4-クロロヒドロシンナモイル、4-アミノヒドロシンナモイル、4-メトキシヒドロシンナモイル、等のように、アリアル置換アルカンカルボン酸より誘導されるアシル残基を意味する。「アロイル」という用語は、アリアルカルボン酸より誘導されるアシル残基を意味し、「アリアル」は、下記に示す意味を有する。そのようなアロイル残基の例には、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-カルボキシベンゾイル、4-（ベンジルオキシカルボニル）ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、6-カルボキシ-2-ナフトイル、6-（ベンジルオキシカルボニル）-2-ナフトイル、3-ベンジルオキシ-2-ナフトイル、3-ヒドロキシ-2-ナフトイル、3-（ベンジルオキシホルムアミド）-2-ナフトイル、等のような、置換及び未置換のベンゾイル又はナフトイルが含まれる。

40

【0072】

50

[0075] 本明細書に使用される「アリール」という用語は、単独で又は組合せにおいて、1、2又は3の環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような環は、ペンダント形式と一緒に付いても、縮合していてもよい。「アリール」という用語には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントリル、及びビフェニルのような芳香族残基が含まれる。本発明のアリール基は、本明細書に定義されるような基より独立して選択される1、2、3、4又は5の置換基で置換されていてもよい。

【0073】

[0076] 本明細書に使用される「アリールアミノ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、N-フェニルアミノ、等のように、元の部分へアミノ基を介して付くアリール基を意味する。

10

【0074】

[0077] 本明細書に使用される「アリールカルボニル」及び「アロイル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へカルボニル基を介して付くアリール基を意味する。

【0075】

[0078] 本明細書に使用される「アリールオキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へ酸素原子を介して付くアリール基を意味する。

[0079] 本明細書に使用される「アリールスルホニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へスルホニル基を介して付くアリール基を意味する。

20

【0076】

[0080] 本明細書に使用される「アリールチオ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へ硫黄原子を介して付くアリール基を意味する。

[0081] 「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語は、単独で使用されても、「カルボキシアルキル」のように他の用語と一緒に使用されても、 $\text{-CO}_2\text{H}$ を意味する。

【0077】

[0082] 本明細書に使用される「ベンゾ」及び「ベンズ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、ベンゼンより誘導される二価の残基： $\text{C}_6\text{H}_4=$ を意味する。例には、ベンゾチオフェンとベンズイミダゾールが含まれる。

【0078】

[0083] 本明細書に使用される「O-カルバミル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 -OC(O)NR 基を意味し、Rは本明細書に定義される通りである。

30

[0084] 本明細書に使用される「C連結」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へ炭素-炭素結合を介して付くあらゆる置換基に言及する。

【0079】

[0085] 本明細書に使用される「N-カルバミル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 ROC(O)NH- 基を意味し、Rは本明細書に定義される通りである。

[0086] 本明細書に使用される「カーボネート」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 -O-C(=O)OR 基を意味し、Rは本明細書に定義される通りである。

【0080】

[0087] 本明細書に使用される「カルボニル」という用語には、単独のときにはホルミル [-C(O)H] が含まれて、組合せにおいては、 -C(O)- 基である。

40

[0088] 本明細書に使用される「カルボキシ」という用語は、 -C(O)OH 、又はカルボン酸塩誘導体又はエステル誘導体のような対応する「カルボキシレート」を意味する。「O-カルボキシ」基は、 RC(O)O- 基を意味し、ここでRは本明細書に定義される通りである。「C-カルボキシ」基は、 -C(O)OR 基を意味し、ここでRは本明細書に定義される通りである。

【0081】

[0089] 本明細書に使用される「シアノ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 -CN を意味する。

[0090] 本明細書に使用される「シクロアルキル」という用語は、単独で又は組合せに

50

において、飽和又は一部飽和の単環式、二環式、又は三環式アルキル残基を意味し、ここでそれぞれの環式部分は、3～12、好ましくは3～7の炭素原子の環員を含有して、それは、本明細書に定義されるように置換されていてもよいベンゾ縮合環系であってもよい。そのようなシクロアルキル残基の例には、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、シクロヘプチル、オクタヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチル、等が含まれる。本明細書に使用される「二環式」及び「三環式」は、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレンのような縮合環系だけでなく多環式（多中心）の飽和又は一部飽和型もともに含まれると企図される。後者の異性体は、概して、ビシクロ[2, 2, 2]オクタン、ビシクロ[2, 2, 2]オクタン、ビシクロ[1, 1, 1]ペンタン、ショウノウ、及びビシクロ[3, 2, 1]オクタンによって例示される。

10

【0082】

[0091] 本明細書に使用される「シクロアルケニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、一部不飽和の単環式、二環式、又は三環式残基を意味し、ここでそれぞれの環式部分は、3～12、好ましくは5～8の炭素原子の環員を含有して、それは、本明細書に定義されるように置換されていてもよいベンゾ縮合環系であってもよい。そのようなシクロアルケニル残基の例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロオクタジエニル、-1H-インデニル、等が含まれる。

【0083】

[0092] 本明細書に使用される「シクロアルキルアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、上記に定義されるようなシクロアルキル残基によって置換されている、上記に定義されるようなアルキル残基を意味する。そのようなシクロアルキルアルキル残基の例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロペンチルエチル、1-シクロヘキシルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルブチル、等が含まれる。

20

【0084】

[0093] 本明細書に使用される「シクロアルケニルアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、上記に定義されるようなシクロアルケニル残基によって置換されている、上記に定義されるようなアルキル残基を意味する。そのようなシクロアルケニルアルキル残基の例には、1-メチルシクロヘクス-1-エニル、4-エチルシクロヘクス-1-エニル、1-ブチルシクロペント-1-エニル、3-メチルシクロペント-1-エニル、等が含まれる。

30

【0085】

[0094] 本明細書に使用される「エステル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、炭素原子で連結した2つの部分を架橋するカルボニルオキシ：-(C=O)O-基を意味する。例には、安息香酸エチル、ケイ皮酸n-ブチル、酢酸フェニル、等が含まれる。

【0086】

[0095] 本明細書に使用される「エーテル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、炭素原子で連結した2つの部分を架橋するオキシ基を意味する。

40

[0096] 本明細書に使用される「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で又は組合せにおいて、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

【0087】

[0097] 本明細書に使用される「ハロアルコキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へ酸素原子を介して付くハロアルキル基を意味する。

[0098] 本明細書に使用される「ハロアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、1以上の水素がハロゲンで置き換わっている、上記に定義されるような意味を有するアルキル残基を意味する。具体的に含まれるのは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及びポリハロアルキル残基である。モノハロアルキル残基は、例えば、その残基内に、ヨード、プロモ、クロロ、又はフルオロのいずれか1つを有してよい。ジハロ及びポリハ

50

ロアルキル残基は、同じハロ原子の2以上を有しても、異なるハロ残基の組合せを有してもよい。ハロアルキル残基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、及びジクロロプロピルが含まれる。「ハロアルキレン」は、2以上の位置で付くハロヒドロカービル基を意味する。例には、フルオロメチレン ($-\text{CFH}-$)、ジフルオロメチレン ($-\text{CF}_2-$)、クロロメチレン ($-\text{CHCl}-$)、等が含まれる。そのようなハロアルキル残基の例には、クロロメチル、1-ブromoエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、ペルフルオロデシル、等が含まれる。

10

【0088】

[0099] 本明細書に使用される「ヘテロアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、完全に飽和しているか又は1~3の不飽和度を含有し、記載数の炭素原子とO、N、及びSからなる群より選択される1~3のヘテロ原子からなる、安定した直鎖又は分岐鎖、又は環式の炭化水素残基、又はこれらの組合せを意味し、そしてここで該窒素及び硫黄原子は、酸化されていてもよく、該窒素ヘテロ原子は、四級化されていてもよい。ヘテロ原子(複数)のO、N、及びSは、ヘテロアルキル基のどの内側部位に位置してもよい。2までのヘテロ原子は、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ のように、連続していてもよい。

【0089】

20

[0100] 本明細書に使用される「ヘテロアリール」という用語は、単独で又は組合せにおいて、芳香族の5若しくは6員環を意味し、ここで少なくとも1つの原子は、N、O、及びSからなる群より選択され、そして残る環原子は、炭素である。5員環は、2つの二重結合を有して、6員環は、3つの二重結合を有する。ヘテロアリール基は、元の分子基へ環中の置換可能な炭素又は窒素原子を介して連結する。「ヘテロアリール」という用語にはまた、ヘテロアリール環が、本明細書に定義されるようなアリール基、本明細書に定義されるような複素環基、又は追加のヘテロアリール基へ縮合している系が含まれる。ヘテロアリールは、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル[例、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、等]、テトラゾリル[例、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、等]、インダゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル[例、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、等]、オキサゾリル、イソオキサゾリル、プリニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チエノピリジニル、チエニル、チアジアゾリル[例、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、等]、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピリド[2, 3-d]ピリミジニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、テトラゾリル、トリアジニル、等によって例示される。本発明のヘテロアリール基は、本明細書に定義されるような基より独立して選択される1, 2, 3, 4、又は5の置換基で置換されていてもよい。

30

40

【0090】

[0101] 好ましいヘテロアリール基の例には、限定なしに、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、及びイソオキサゾリルが含まれる。

【0091】

[0102] 本明細書に使用される「ヘテロラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」

50

という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分ヘアルキル基を介して付くヘテロアリール基を意味する。

【0092】

[0103] 本明細書に使用される「ヘテロアラルケニル」又は「ヘテロアリールアルケニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分ヘアルケニル基を介して付くヘテロアリール基を意味する。

【0093】

[0104] 本明細書に使用される「ヘテロアラルコキシ」又は「ヘテロアリールアルコキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分ヘアルコキシ基を介して付くヘテロアリール基を意味する。

10

【0094】

[0105] 本明細書に使用される「ヘテロアラルキリデン」又は「ヘテロアリールアルキリデン」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分ヘアルキリデン基を介して付くヘテロアリール基を意味する。

【0095】

[0106] 本明細書に使用される「ヘテロアリールオキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分ヘ酸素原子を介して付くヘテロアリール基を意味する。

[0107] 本明細書に使用される「ヘテロアリールスルホニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分ヘスルホニル基を介して付くヘテロアリール基を意味する。

20

【0096】

[0108] 本明細書に使用される「ヘテロシクロアルキル」と交換可能的に「複素環」という用語は、単独で又は組合せにおいて、少なくとも1つ、好ましくは1～4、より好ましくは1又は2のヘテロ原子を環員として含有する、飽和、一部不飽和、又は完全不飽和の単環式、二環式、又は三環式の複素環式残基をそれぞれ意味し、ここでそれぞれの前記ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より独立して選択されてよく、そしてここで、それぞれの環に好ましくは3～8の環員、それぞれの環により好ましくは3～7の環員、そしてそれぞれの環に最も好ましくは5～6の環員がある。「ヘテロシクロアルキル」及び「複素環」には、スルホン、スルホキシド、三級窒素環員のN-オキシドと、炭素環縮合及びベンゾ縮合環系が含まれると企図され；追加的には、いずれの用語にも、複素環の環が本明細書に定義されるようなアリール基、又は追加の複素環基へ縮合している系も含まれる。本発明の複素環基は、アジリジニル、アゼチジニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1, 3]オキサゾロ[4, 5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ペペリジニル、チオモルホリニル、等によって例示される。複素環基は、具体的に禁止されなければ、置換されていてもよい。

30

【0097】

[0109] 本明細書に使用される「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分ヘアルケニル基を介して付く複素環基を意味する。

40

[0110] 本明細書に使用される「ヘテロシクロアルコキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子基ヘ酸素原子を介して付く複素環基を意味する。

【0098】

[0111] 本明細書に使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、ピロリジニルメチル、テトラヒドロチエニルメチル、ピリジルメチル、等のように、少なくとも1つの水素原子が上記に定義されるようなヘテロシクロ残基に置き換わっている、上記に定義されるようなアルキル残基を意味する。

【0099】

50

[0112] 本明細書に使用される「ヘテロシクロアルキリデン」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキリデン基を介して付く複素環基を意味する。

[0113] 本明細書に使用される「ヒドラジニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、単結合によって連結した2つのアミノ基、即ち、 $-N-N-$ を意味する。

【0100】

[0114] 本明細書に使用される「ヒドロキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-OH$ を意味する。

[0115] 本明細書に使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、そのどの1つも1以上のヒドロキシル残基で置換されていてよい1～約10の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味する。そのような残基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、及びヒドロキシヘキシルが含まれる。

10

【0101】

[0116] 本明細書に使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、元の分子部分へアルキル基を介して付くヒドロキシ基を意味する。

[0117] 本明細書に使用される「イミノ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $=N-$ を意味する。

【0102】

[0118] 本明細書に使用される「イミノヒドロキシ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $=N(OH)$ 及び $=N-O-$ を意味する。

20

[0119] 「主鎖中の」という句は、本発明の化合物に対する基の付加点より始まる炭素原子の最長の連続又は隣接した鎖に関連する。

【0103】

[0120] 「イソシアネート」という用語は、 $-NCO$ 基を意味する。

[0121] 「イソチオシアネート」という用語は、 $-NCS$ 基を意味する。

[0122] 「原子の線状鎖」という句は、炭素、窒素、酸素、及び硫黄より独立して選択される原子の最長の直鎖を意味する。

【0104】

[0123] 本明細書に使用される「低級」という用語は、単独で又は組合せにおいて、1～6が含まれる炭素原子を含有することを意味する。

30

[0124] 本明細書に使用される「メルカプトアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $R'SR-$ 基を意味し、ここでRとR'は、本明細書に定義される通りである。

【0105】

[0125] 本明細書に使用される「メルカプトメルカプチル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $RSR'S-$ 基を意味し、ここでRは本明細書に定義される通りである。

【0106】

[0126] 本明細書に使用される「メルカプチル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $RS-$ 基を意味し、ここでRは本明細書に定義される通りである。

40

[0127] 「ヌル」という用語は、孤立電子対に関連する。

【0107】

[0128] 本明細書に使用される「ニトロ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-NO_2$ を意味する。

[0129] 「置換されていてもよい」という用語は、先行基が置換されていても未置換でもよいことを意味する。置換されるとき、「置換されていてもよい」基の置換基には、限定なしに、以下の基又はその指定の亜集合より独立して選択される1以上の置換基を、単独で又は組合せにおいて含めてよい：水素、カルボニル（オキシ）、カルボキシル、低級アルキルカルボキシレート、低級アルキルカーボネート、低級アルキルカルバメート、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アミド、シアノ、ヒドラジニル、ヒドラジニルカルボニル

50

、アルキルヒドラジニル、ジアルキルヒドラジニル、アリールヒドラジニル、ヘテロアリールヒドラジニル、ニトロ、チオール、スルホン酸、三置換シリル、尿素、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アシルチオ、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルオキシ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルケニル、低級アルケニルアミノ、低級ジアルケニルアミノ、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルチオ、低級アルケニルスルホニル、低級アルキニル、低級アルキニルアミノ、低級ジアルキニルアミノ、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルチオ、低級アルキニルスルホニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルオキシ、低級シクロアルキルアミノ、低級シクロアルキルチオ、低級シクロアルキルスルホニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルキルアルキルオキシ、低級シクロアルキルアルキルアミノ、低級シクロアルキルアルキルチオ、低級シクロアルキルアルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アリールチオ、アリールスルホニル、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルアミノ、アリールアルキルチオ、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルチオ、ヘテロアリールアルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルスルホニル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級ペルハロアルキル、低級ペルハロアルコキシ、低級ハロアルコキシ、及び低級アシルオキシ。2つの置換基は、一緒に結合して、0～3のヘテロ原子からなる縮合した4、5、6又は7員の炭素環式又は複素環式環を形成してよく、例えば、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成する。置換されていてよい基は、未置換（例、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、全置換（例、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ）、一置換（例、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）であっても、全置換と一置換の間のどのレベルで置換されてもよい（例、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）。置換基が置換に関して限定なしに引用される場合、置換型と未置換型の両方が含まれる。置換基が「置換されている」として限定される場合は、置換型が特に企図される。すべてのペンダントアリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロ部分は、上記に列挙される基より独立して選択される1、2、3、4、又は5の置換基でさらに置換されていてよい。

【0108】

[0130] 本明細書に使用される「オキシ」又は「オキサ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-\text{O}-$ を意味する。

[0131] 本明細書に使用される「オクソ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、二重結合した酸素： $=\text{O}$ を意味する。

【0109】

[0132] 「ペルハロアルコキシ」という用語は、水素原子のすべてがハロゲン原子に置き換わっているアルコキシ基を意味する。

[0133] 本明細書に使用される「ペルハロアルキル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、水素原子のすべてがハロゲン原子に置き換わっているアルキル基を意味する。

【0110】

[0134] 本明細書に使用される「ホスホネート」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})(\text{OR}1)$ 基を意味する。

[0135] 本明細書に使用される「ホスフィネート」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R})(\text{OR}1)$ 基を意味する。

【0111】

[0136] 本明細書に使用される「スルホネート」、「スルホン酸」、及び「スルホン酸の(sulfonic)」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基を意味して、スルホン酸としてのそのアニオンは、塩生成に使用される。

【0112】

[0137] 本明細書に使用される「スルファニル」という用語は、単独で又は組合せにお

10

20

30

40

50

いて、 $-S$ 及び $-S-$ を意味する。

[0138] 本明細書に使用される「スルフィニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-S(O)-$ を意味する。

【0113】

[0139] 本明細書に使用される「スルホニル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-SO_2-$ を意味する。

[0140] 「 N -スルホンアミド」という用語は、 $RS(=O)_2NH-$ 基を意味し、 R は本明細書に定義される通りである。

【0114】

[0141] 「 S -スルホンアミド」という用語は、 $-S(=O)_2NR_2$ 基を意味し、 R は本明細書に定義される通りである。

[0142] 本明細書に使用される「チア」及び「チオ」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-S-$ 基、又は酸素が硫黄に置き換わっているエーテルを意味する。チオ基の酸化誘導体、即ち、スルフィニル及びスルホニルは、チア及びチオの定義に含まれる。

【0115】

[0143] 本明細書に使用される「チオエーテル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、炭素原子で連結した2つの部分を架橋するチオ基を意味する。

[0144] 本明細書に使用される「チオール」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-SH$ 基を意味する。

【0116】

[0145] 本明細書に使用される「チオカルボニル」という用語には、単独であるときにはチオホルミル： $-C(S)H$ が含まれて、組合せにおいては、 $-C(S)-$ 基である。

[0146] 「 N -チオカルバミル」という用語は、 $ROC(S)NH-$ 基を意味し、 R は本明細書に定義される通りである。

【0117】

[0147] 「 O -チオカルバミル」という用語は、 $-OC(S)NR$ 基を意味し、 R は本明細書に定義される通りである。

[0148] 「チオシアネート」という用語は、 $-CNS$ 基を意味する。

【0118】

[0149] 「トリハロメタンスルホンアミド」という用語は、 $X_3CS(O)_2NR-$ 基を意味し、 X はハロゲンであり、 R は本明細書に定義される通りである。

[0150] 「トリハロメタンスルホニル」という用語は、 $X_3CS(O)_2-$ 基を意味し、ここで X はハロゲンである。

【0119】

[0151] 「トリハロメトキシ」という用語は、 X_3CO- 基を意味し、ここで X はハロゲンである。

[0152] 本明細書に使用される「三置換シリル」という用語は、単独で又は組合せにおいて、その3つの自由結合価で、本明細書において置換アミノの定義で収載したような基で置換されたシリコン基を意味する。例には、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、等が含まれる。

【0120】

[0153] 本明細書に使用される「尿素」という用語は、単独で又は組合せにおいて、 $-N(R)C(=O)N(R)(R)$ を意味し、 R は本明細書に定義される通りである。

[0154] 「アルキル」という用語は、その最も広い意味で使用する。例えば、この用語は、指定数の炭素原子を含んでなる、分岐鎖、非分岐鎖、及び環式の飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 $O(C_1-C_8)-$ アルキルは、直鎖 $O(C_1-C_8)-$ アルキル、並びに分岐鎖 $O(C_1-C_8)-$ アルキルを含む。別の例では、この用語は、例えば (C_1-C_8) アルキルが $(C_3-C_8)-$ シクロアルキルを含むので、シクロアルキルを含む。すべての態様において、この用語には、限定されないが、他に示さなければ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブ

10

20

30

40

50

チル、*n*－ペンチル、*n*－ヘキシル、等のような置換基が含まれる。

【0121】

[0155] 「アルケニル」という用語は、その最も広い意味で使用する。例えば、アルケニルという用語は、指定数の炭素原子を含んでなる、分岐鎖、非分岐鎖、及び環式の不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、($C_2 - C_8$) アルケニルには、少なくとも1つの二重結合を有する2～8の炭素原子を含有する、直鎖、分岐鎖、及び環式の炭化水素鎖が含まれ、この用語には、限定されないが、他に示さなければ、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、*sec*－ブテニル、*tert*－ブテニル、*n*－ペンテニル、*n*－ヘキセニル、等のような置換基が含まれる。

【0122】

[0156] 「アルキニル」という用語は、その最も広い意味で使用する。例えば、アルキニルという用語は、指定数の炭素原子を含んでなる、分岐鎖、非分岐鎖、及び環式の不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、($C_2 - C_8$) アルキニルには、少なくとも1つの三重結合を有する2～8の炭素原子を含有する、直鎖、分岐鎖、及び環式の炭化水素鎖が含まれ、この用語には、限定されないが、他に示さなければ、エチニル、プロピニル、ブテニル、*n*－ペンチニルと分岐鎖同等物 (branched counterparts)、*n*－ヘキシニルと分岐鎖同等物、等のような置換基が含まれる。

【0123】

[0157] 本明細書に使用される「ヘテロアリール」という用語は、単独で又は組合せにおいて、少なくとも1つの原子がO、S、及びNからなる群より選択される、3～14員、好ましくは5～7員の不飽和複素環式環を意味する。ヘテロアリールは、以下によって例示される：1～4の窒素原子を含有する不飽和の5～14員モノ複素環式基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [例、4H－1, 2, 4－トリアゾリル、1H－1, 2, 3－トリアゾリル、2H－1, 2, 3－トリアゾリル、等]、テトラゾリル [例、1H－テトラゾリル、2H－テトラゾリル、等]、等；1～5の窒素原子を含有する不飽和の縮合複素環式基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例、テトラゾロ [1, 5－b] ピリダジニル、等]、等；酸素原子を含有する不飽和の3～6員モノ複素環式基、例えば、ピラニル、フリル、等；硫黄原子を含有する不飽和の3～6員モノ複素環式基、例えば、チエニル、等；1～2の酸素原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の3～6員モノ複素環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [例、1, 2, 4－オキサジアゾリル、1, 3, 4－オキサジアゾリル、1, 2, 5－オキサジアゾリル、等]、等；1～2の酸素原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の縮合複素環式基 [例、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、等]；1～2の硫黄原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の3～6員モノ複素環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル [例、1, 2, 4－チアジアゾリル、1, 3, 4－チアジアゾリル、1, 2, 5－チアジアゾリル、等]、及びイソチアゾリル；1～2の硫黄原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の縮合複素環式基 [例、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、等]、等。この用語には、複素環式残基がアリール残基と縮合している残基も含まれる。そのような縮合二環式残基の例には、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、等が含まれる。

【0124】

[0158] 例えば、ヘテロアリールは、ピリミジニル、ピリジニル、ベンゾイミダゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、及びインドリニルであってよい。好ましいヘテロアリールには、限定なしに、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、及びイソオキサゾリルが含まれる。

【0125】

[0159] 式 (I) の化合物のどの態様においても、 $R_2 \sim R_5$ は、同じであっても、異なっても、又は $R_2 \sim R_5$ の一部のメンバーが同じであり、一方で他のものは異なってもよい。どの組合せも可能である。

【0126】

[0160] 式 (I) の化合物のどの態様においても、 R_1 又は R_6 の一方は、 SO_2CH_3 であってよい。しかしながら、 R_1 が SO_2CH_3 であるならば、 R_6 は H である。別の態様において、 R_6 が SO_2CH_3 であるならば、 R_1 は、H、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、フェニル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_{0-2} - OR_a$ 、 NO_2 、 $(CH_2)_{0-2} - COOR_b$ 、 $NH - (CH_2)_{0-2} - CO - R_c$ 、 $(CH_2)_{0-2} O - CO - R_d$ 、 SR_e 、及び PO (OH) (OH)₀₋₁ より選択される。

10

【0127】

[0161] R_6 が SO_2CH_3 である式 (I) の化合物のどの態様においても、 R_1 及び／又は R_5 は、独立して、水素原子以外の基又は原子であってよい。例えば、 R_1 及び／又は R_5 は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_{0-2} - OR_a$ 、 $(CH_2)_{0-2} - CO - R_f$ 、 $(CH_2)_{0-2} - COOR_g$ 、 $(CH_2)_{0-2} - CO - NR_h R_i$ 、 $O - (CH_2)_{0-2} - CO - OR_k$ 、 $(CH_2)_{0-2} O - CO - R_u$ 、及び $(CH_2)_{0-2} PO (OR_v) (OR_w)_{0-1}$ より独立して選択されてよい。どの態様においても、 R_1 及び／又は R_5 は、 OR_a 、 $CO - R_f$ 、 $COOR_g$ 、 $CO - NR_h R_i$ 、 $O - CO - OR_k$ 、 $O - CO - R_u$ 、及び $PO (OR_v) (OR_w)_{0-1}$ より独立して選択されてよい。いくつかの態様において、 R_1 及び／又は R_5 は、OH、 $O - CO - CH_3$ 、 $O - CO - CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、及び $PO (OH)_2$ より独立して選択されてよい。 $R_a \sim R_k$ と $R_m \sim R_u$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_8)$ - アルキル、及び $(CH_2)_{1-2}$ - フェニルより選択されてよい。どの態様においても、 $R_a \sim R_k$ と $R_m \sim R_u$ は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、及びフェニルより選択されてよい。どの態様においても、 $R_a \sim R_k$ と $R_m \sim R_u$ は、それぞれ互いに独立して、H と $(C_1 - C_3)$ - アルキルより選択されてよい。 R_v と R_w は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_2 - C_8)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ - アルキニル、 $(CH_2)_{1-2}$ - フェニルより選択されてよい。どの態様においても、 R_v と R_w は、それぞれ互いに独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、及び $(CH_2)_{1-2}$ - フェニルより選択されてよい。どの態様においても、 R_v と R_w は、それぞれ互いに独立して、H と $(C_1 - C_3)$ - アルキルより選択されてよい。

20

30

【0128】

[0162] 式 (I) の化合物のどの態様においても、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又は I に置き換えられる 0～9 の H 原子を有しても、有さなくてもよい。どの態様においても、該フェニルは、それぞれの場合において、F、Cl、Br、及び／又は I に置き換えられる 0～5 の H 原子を有しても、有さなくてもよい。どの態様においても、アルキルは、それぞれの場合において、OH 及び／又は NH_2 に置き換えられる 0～4 の H 原子を有し得る。どの態様においても、フェニルは、それぞれの場合において、 NO_2 及び／又は $(CH_2)_{0-2} CO - (C_1 - C_6)$ - アルキル及び／又は $(CH_2)_{0-2} CO - (C_2 - C_6)$ - アルケニル及び／又は $(CH_2)_{0-2} CO - (C_2 - C_6)$ - アルキニル及び／又は $(CH_2)_{0-2} CO - (CH_2)_{0-2}$ - フェニルに置き換えられる 0～2 の H 原子を有する。どの態様においても、該フェニルは、それぞれの場合において、 NO_2 及び／又は $CO - (C_1 - C_3)$ - アルキル及び／又は $CO - (CH_2)_{1-2}$ - フェニルに置き換えられる 0～2 の H 原子を有し得る。

40

【0129】

[0163] 「置換されていてもよい」という用語は、先行基が置換されていても未置換でもよいことを意味する。置換されるとき、「置換されていてもよい」基の置換基には、限

50

定なしに、以下の基又は特別な指定の基のセットより独立して選択される1以上の置換基を、単独で又は組合せにおいて含めてよい：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級ペルハロアルキル、低級ペルハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、アリールチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、 N_3 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 SH 、 SCH_3 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、ピリジニル、チオフエン、フラニル、低級カルバメート、及び低級尿素。2つの置換基は、一緒に結合して、0～3のヘテロ原子からなる縮合した5、6又は7員の炭素環式又は複素環式環を形成してよく、例えば、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成する。置換されていてもよい基は、未置換（例、 $-CH_2CH_3$ ）、全置換（例、 $-CF_2CF_3$ ）、一置換（例、 $-CH_2CH_2F$ ）であっても、全置換と一置換の間のどのレベルで置換されてもよい（例、 $-CH_2CF_3$ ）。置換基が置換に関して限定なしに引用される場合、置換型と未置換型の両方が含まれる。置換基が「置換されている」として限定される場合は、置換型が特に企図される。追加的に、特別な部分への任意選択の置換基の異なるセットが必要に応じて定義される場合があり；これらの場合、任意選択の置換は、しばしば、「で置換されていてもよい」という句のすぐ後に定義されるものである。「低級」という用語は、6以下の炭素原子の存在を意味する。

【0130】

[0164] 本発明の化合物の例には、限定されないが、以下の表7に収載される以下の化合物を含めてよい：

表7

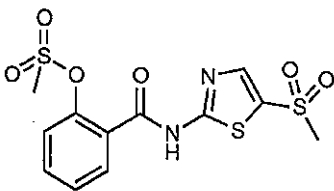
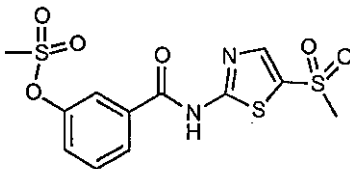
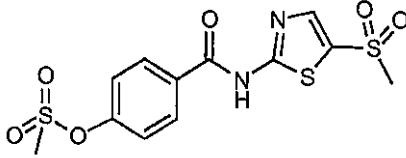
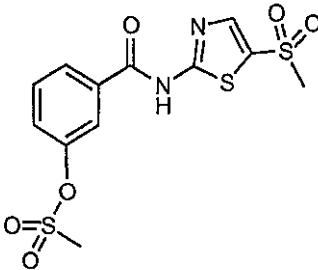
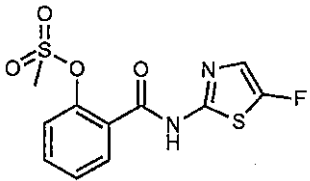
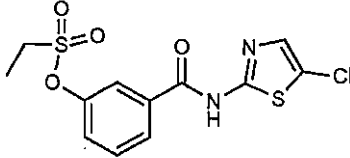
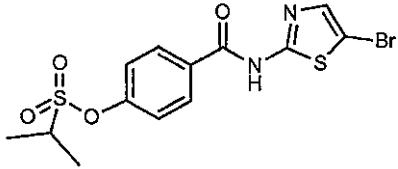
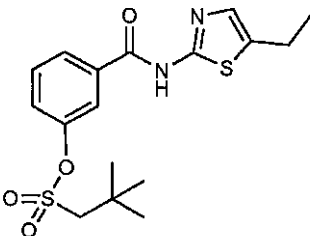
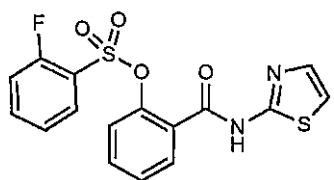
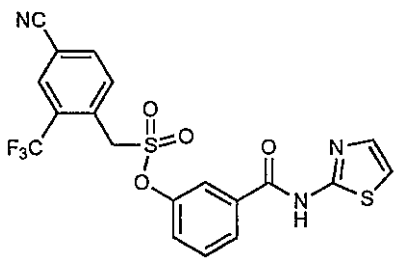
【0131】

【表 1 - 1】

番号	構造	番号	構造
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
11		12	
13		14	

【 0 1 3 2 】

【表 1 - 2】

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

【 0 1 3 3 】

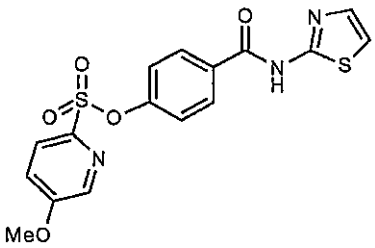
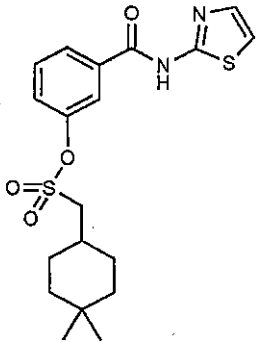
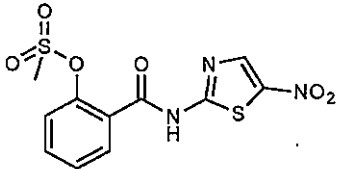
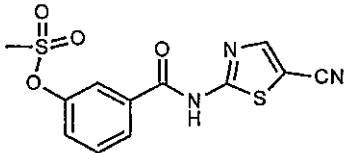
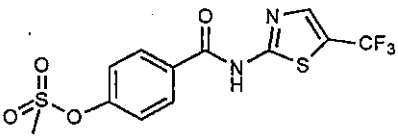
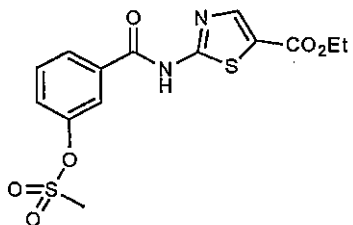
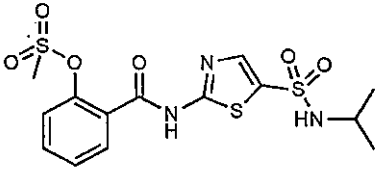
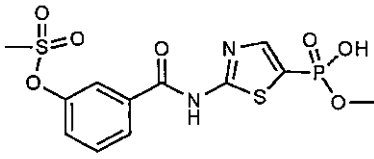
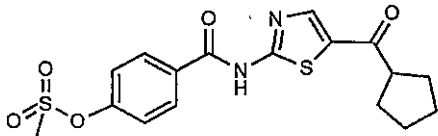
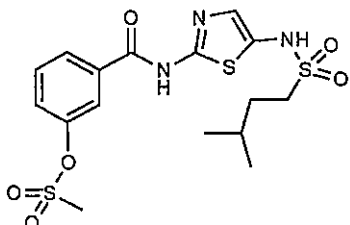
10

20

30

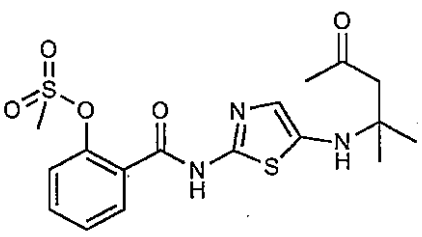
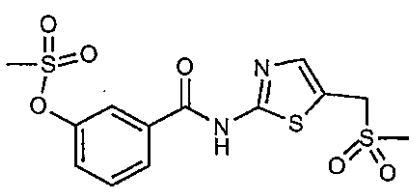
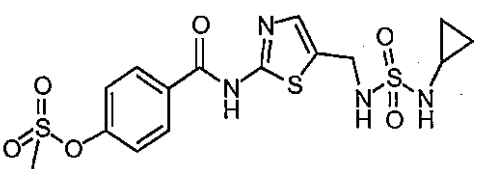
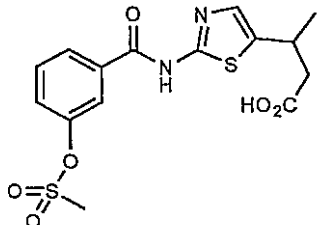
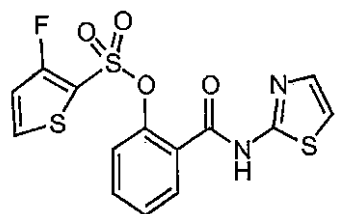
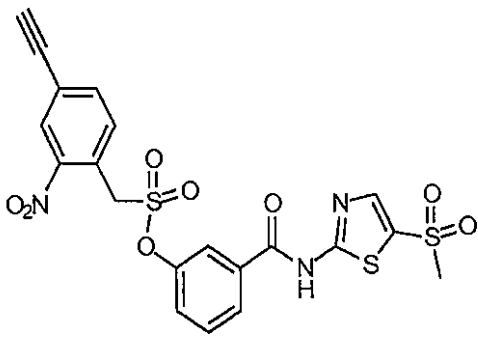
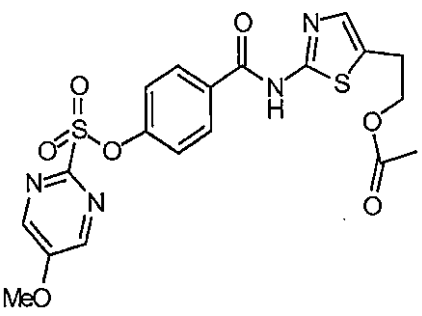
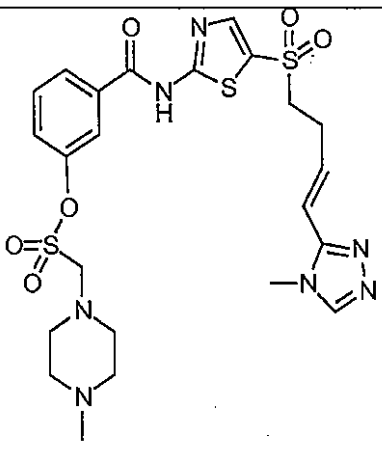
40

【表 1 - 3】

25		26		10
27		28		20
29		30		30
31		32		40
33		34		

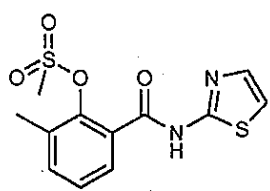
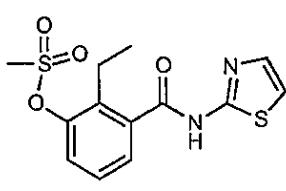
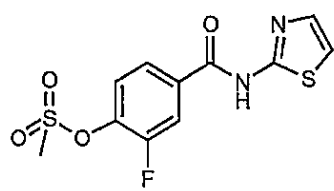
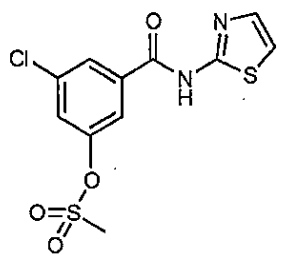
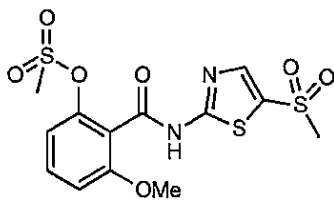
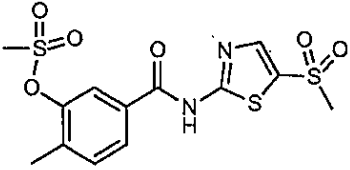
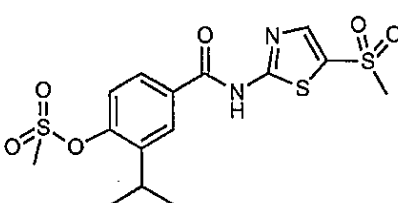
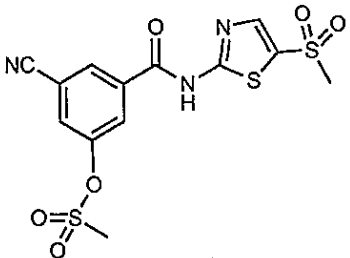
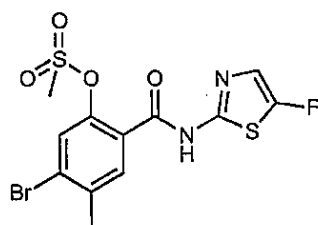
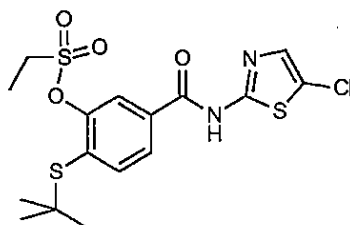
【 0 1 3 4】

【表 1 - 4】

35		36		10
37		38		20
39		40		30
41		42		40

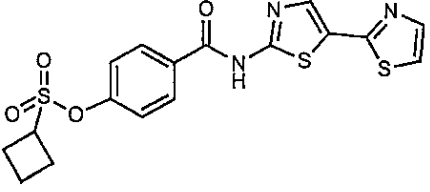
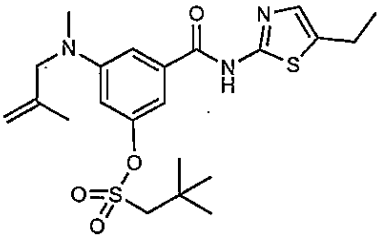
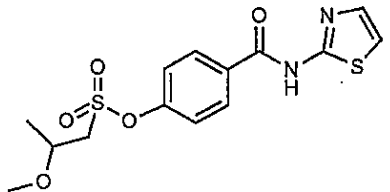
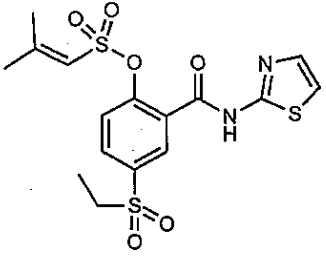
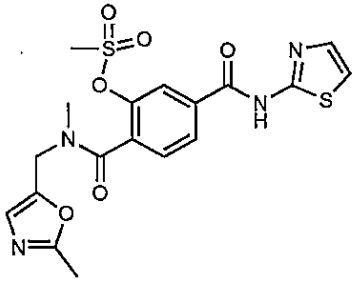
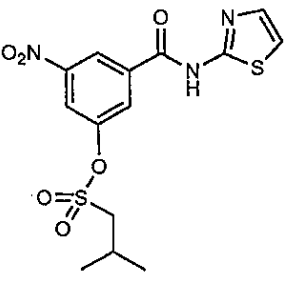
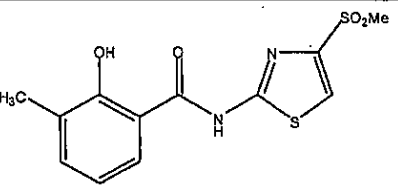
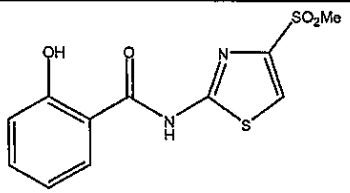
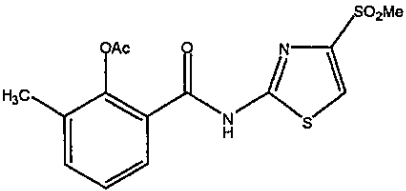
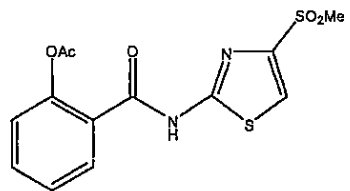
【 0 1 3 5】

【表 1 - 5】

43		44		
45		46		10
47		48		20
49		50		30
51		52		

【 0 1 3 6 】

【表 1 - 6】

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

【 0 1 3 7 】

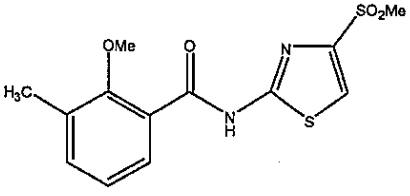
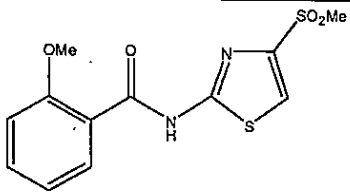
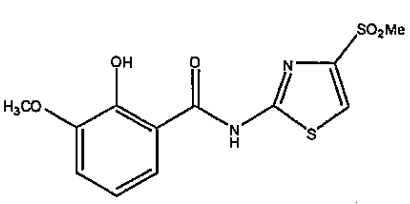
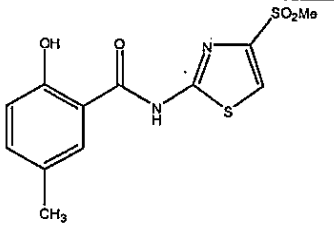
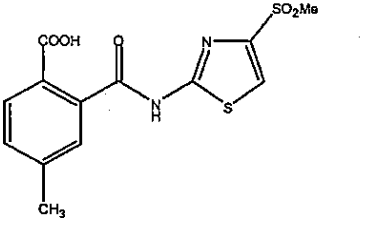
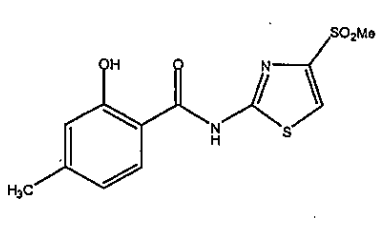
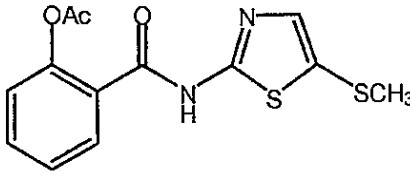
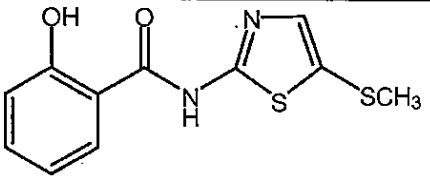
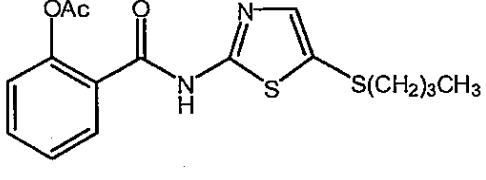
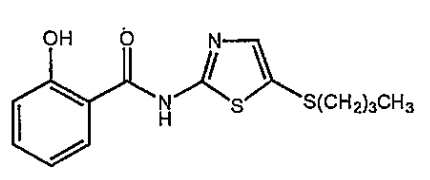
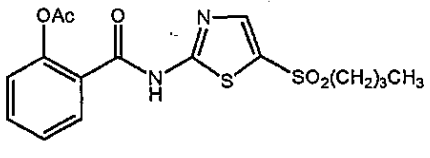
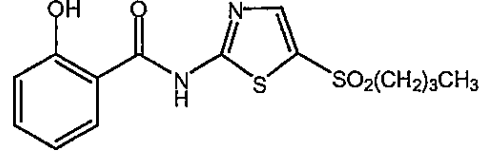
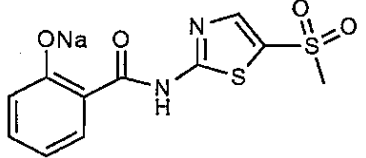
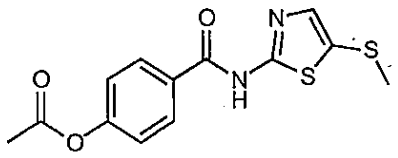
10

20

30

40

【表 1 - 7】

63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

10

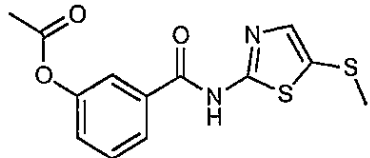
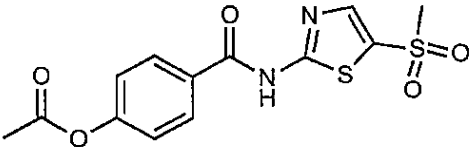
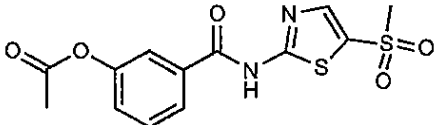
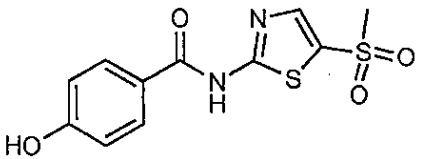
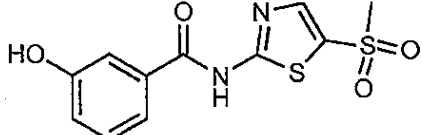
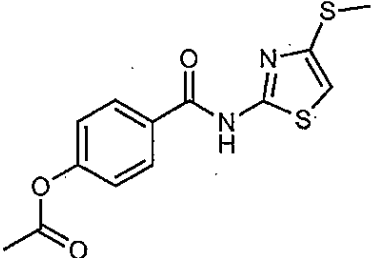
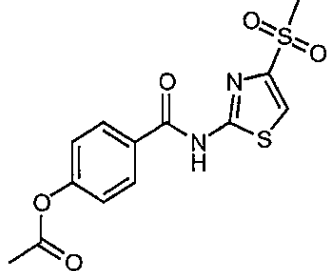
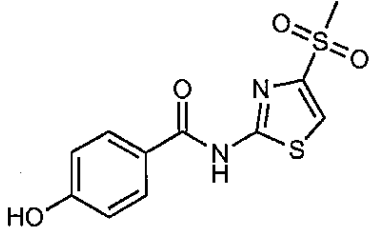
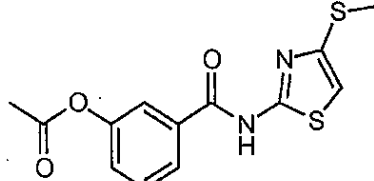
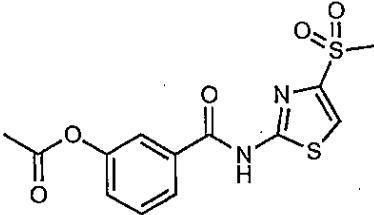
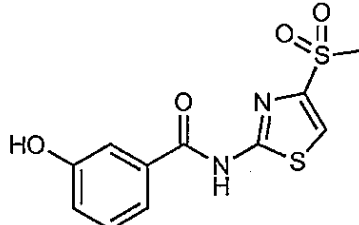
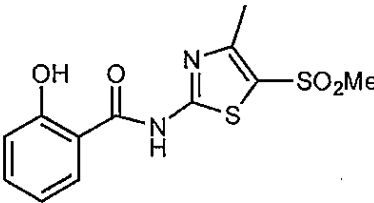
20

30

40

【 0 1 3 8 】

【表 1 - 8】

77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

【 0 1 3 9 】

【表 1 - 9】

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

【 0 1 4 0 】

【表 1 - 1 0】

101		102		10
103		104		
105		106		20
107		108		
109		110		30
111		112		
113		114		40

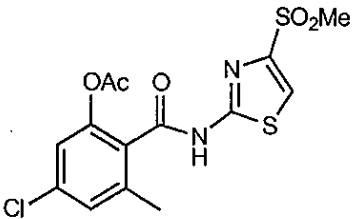
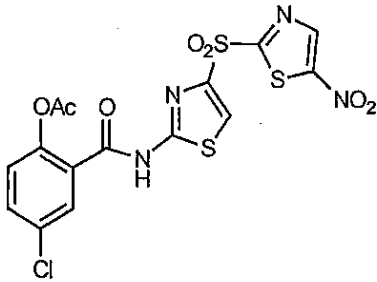
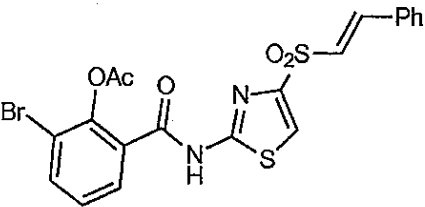
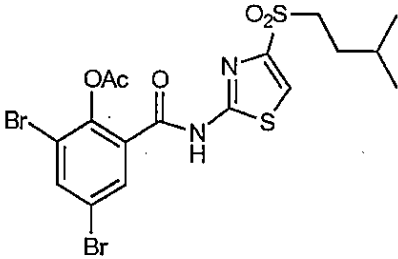
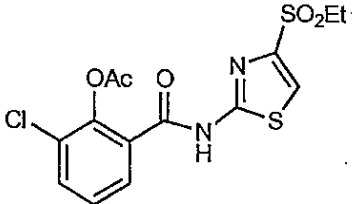
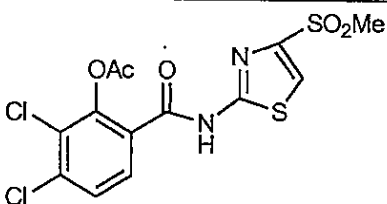
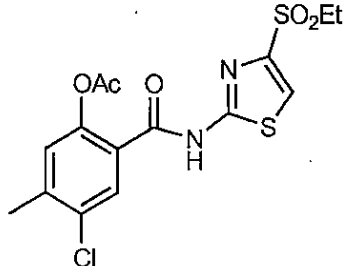
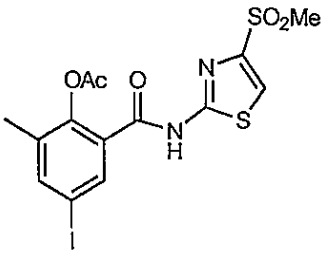
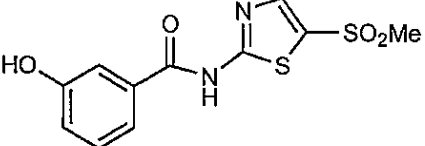
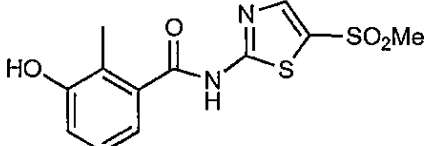
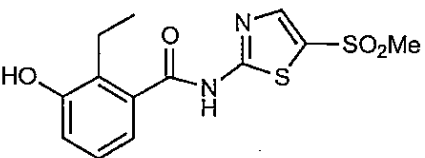
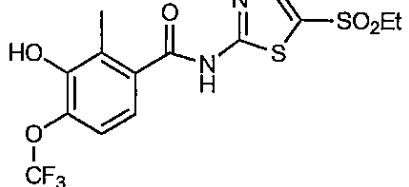
【 0 1 4 1】

【表 1 - 1 1】

115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

【 0 1 4 2 】

【表 1 - 1 2】

127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

【 0 1 4 3】

【表 1 - 1 3】

139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

【 0 1 4 4】

【表 1 - 1 4】

151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

【 0 1 4 5】

10

20

30

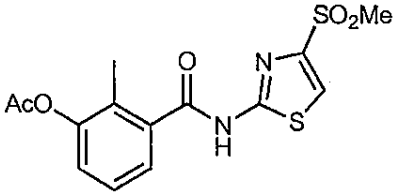
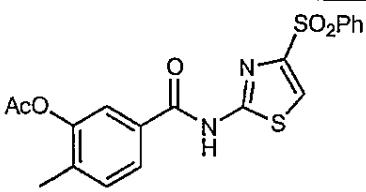
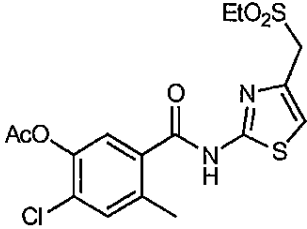
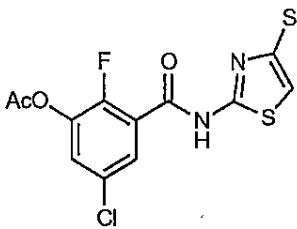
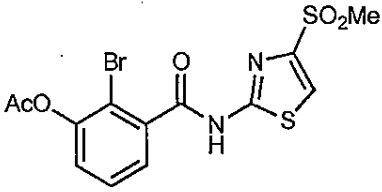
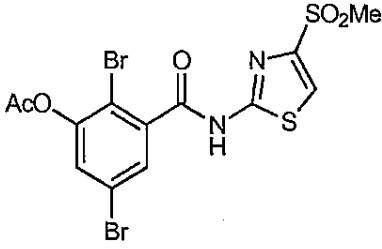
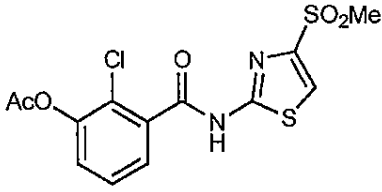
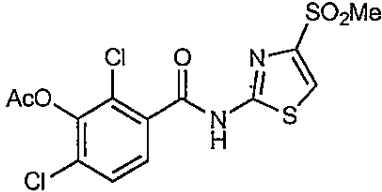
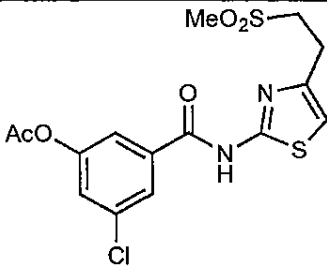
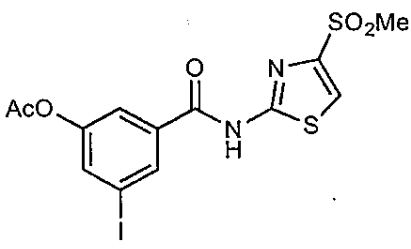
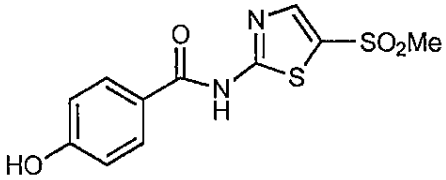
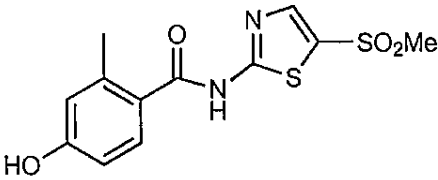
40

【表 1 - 1 5】

163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

【 0 1 4 6 】

【表 1 - 1 6】

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

【 0 1 4 7】

10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

185		186		10
187		188		
189		190		20
191		192		30
193		194		
195		196		40

【 0 1 4 8 】

【表 1 - 1 8】

197		198		
199		200		10
201		202		20
203		204		
205		206		30
207		208		40

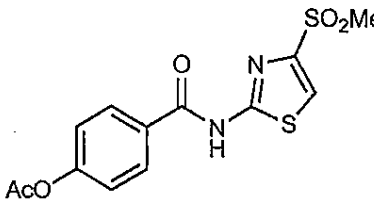
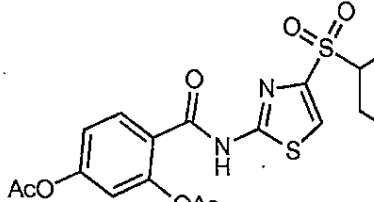
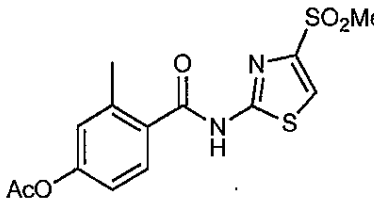
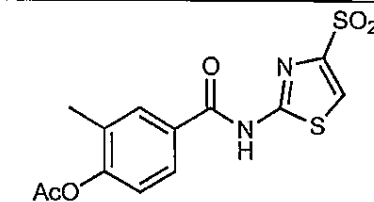
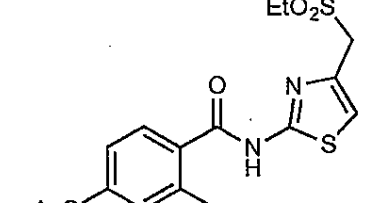
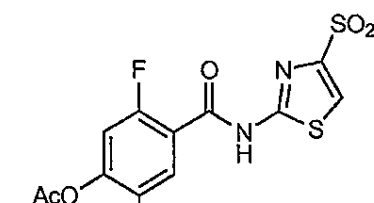
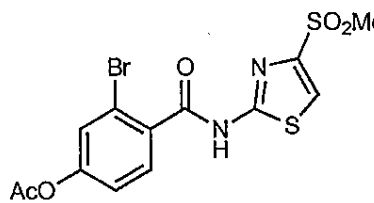
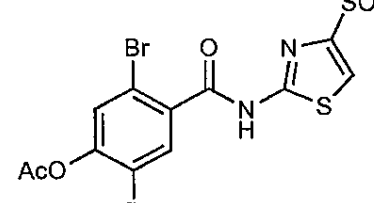
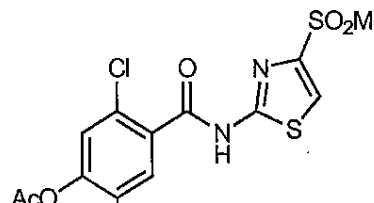
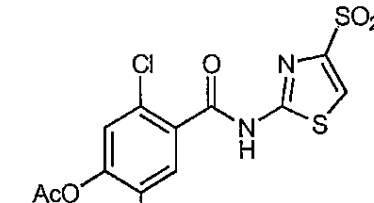
【 0 1 4 9】

【表 1 - 1 9】

209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

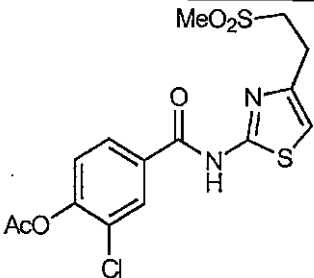
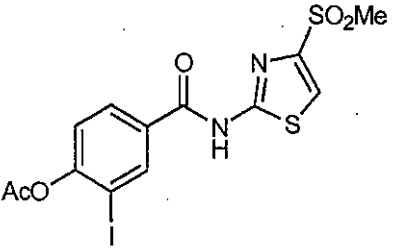
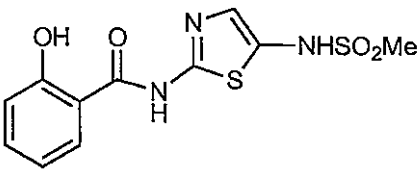
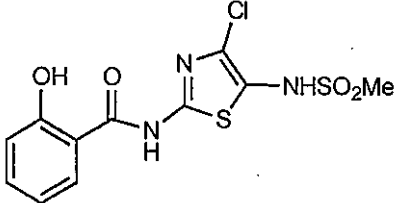
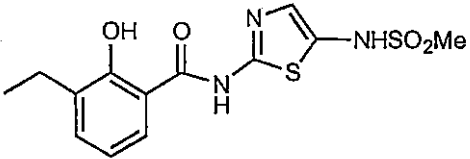
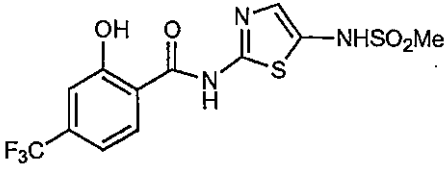
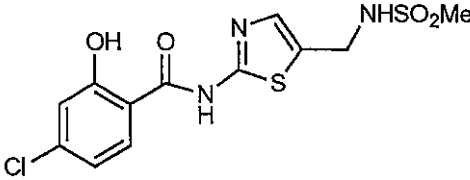
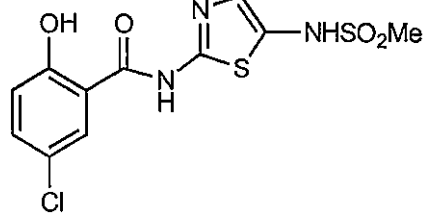
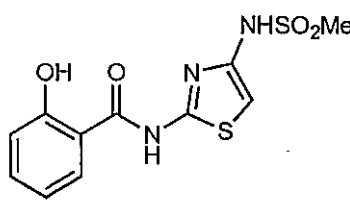
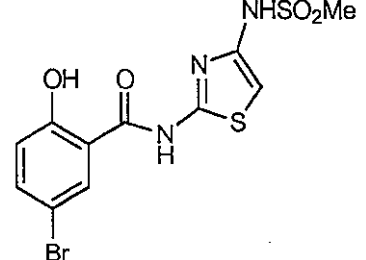
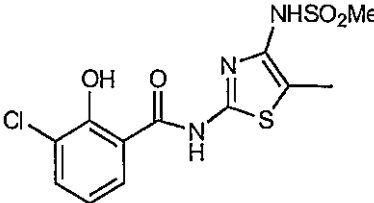
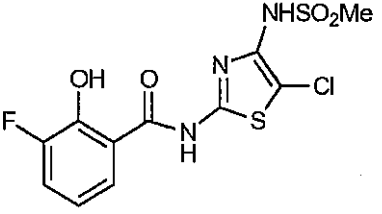
【 0 1 5 0 】

【表 1 - 2 0】

219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

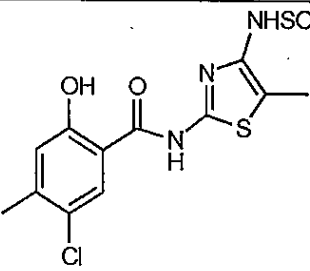
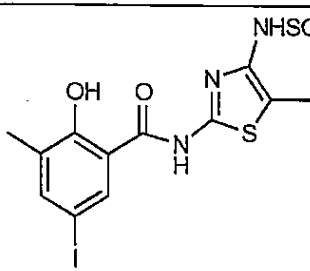
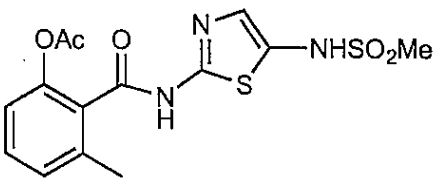
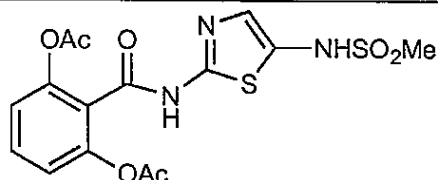
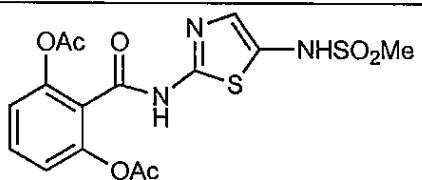
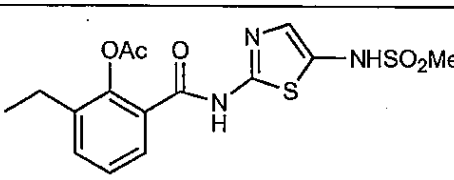
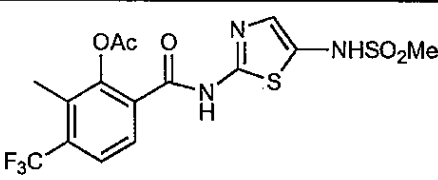
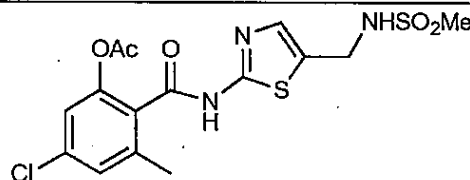
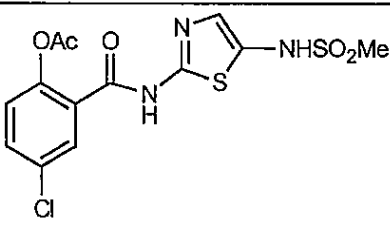
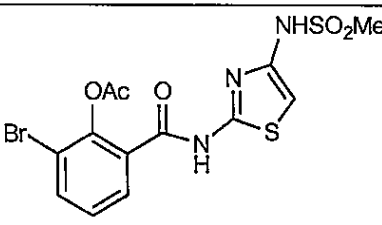
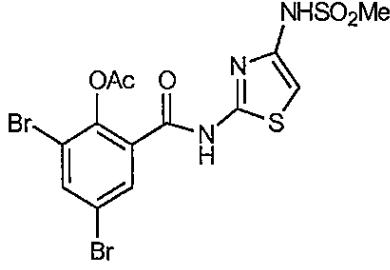
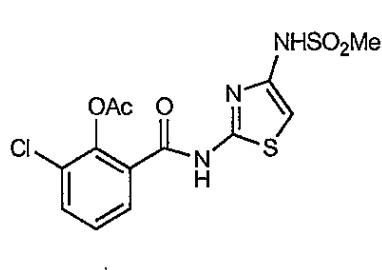
【 0 1 5 1 】

【表 1 - 2 1】

229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

【 0 1 5 2 】

【表 1 - 2 2】

241		242	
243		244	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

252		253	
254		255	
256		257	
258		259	
260		261	

【 0 1 5 4 】

【表 1 - 2 4】

262		263		
264		265		10
266		267		20
268		269		
270		271		30
272		273		40

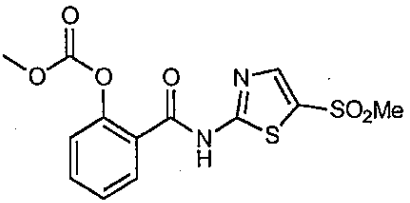
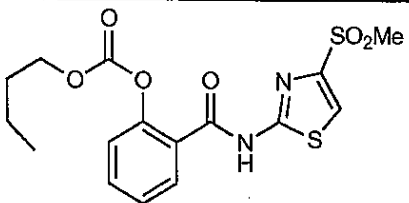
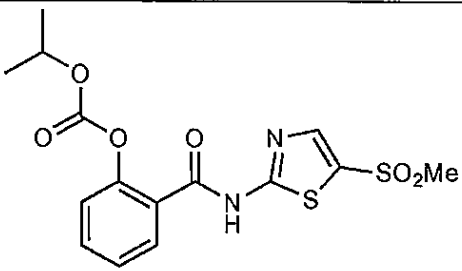
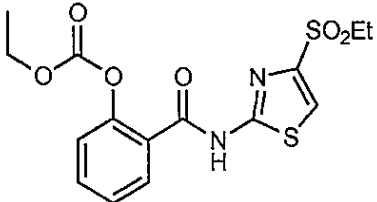
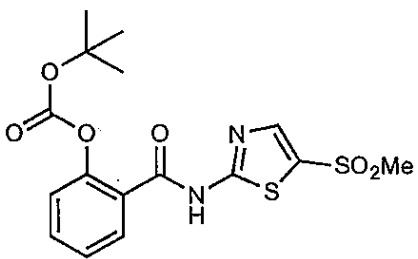
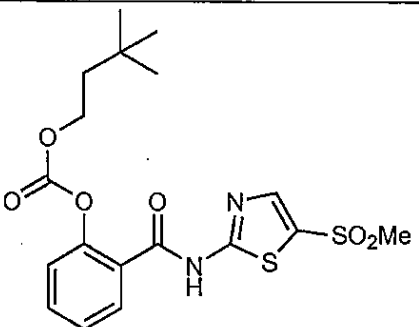
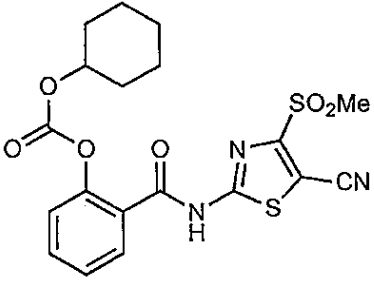
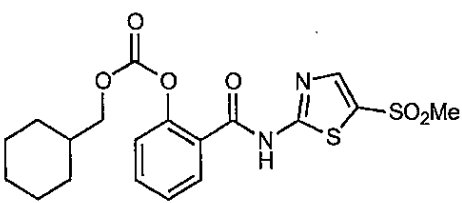
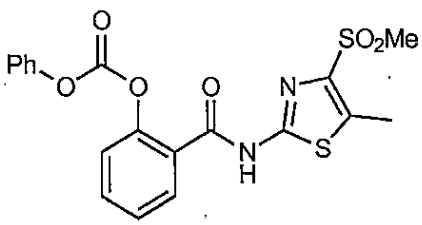
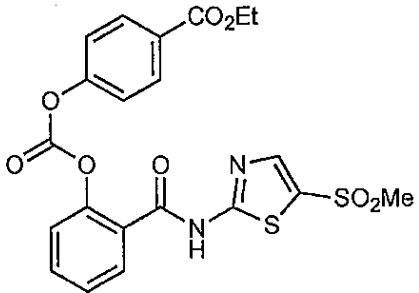
【 0 1 5 5 】

【表 1 - 2 5】

274		275		10
276		277		
278		279		
280		281		20
282		283		
284		285		
286		287		40

【 0 1 5 6 】

【表 1 - 2 6】

288		289		
290		291		10
292		293		20
294		295		30
296		297		40

【 0 1 5 7 】

【表 1 - 2 7】

298		299	
300		301	
302		303	
304		305	
306			

【 0 1 5 8 】

表 8 は、様々な化合物の融点を表記する。

表 8

【 0 1 5 9 】

10

20

30

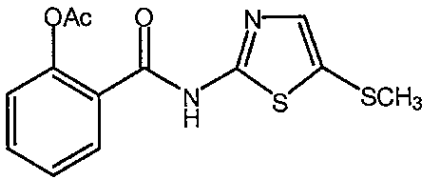
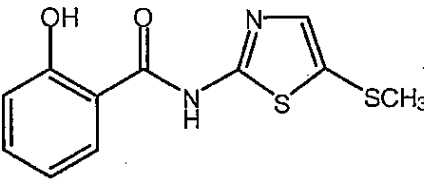
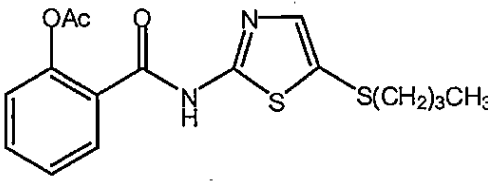
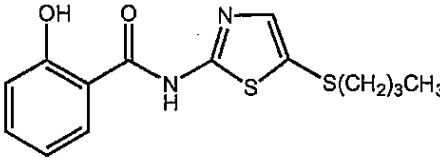
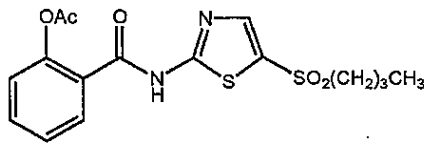
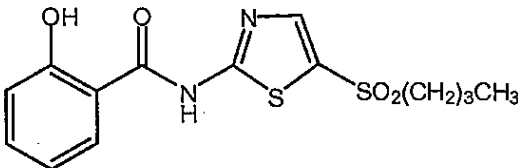
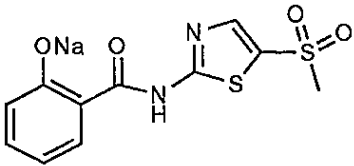
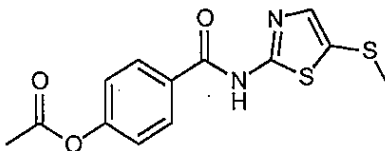
40

【表 2 - 1】

化合物 番号	構造	融点 (°C)
11		185.5- 187.8
6		282-283
60		223.5- 225.6
7		173-175
62		175.6- 178.8

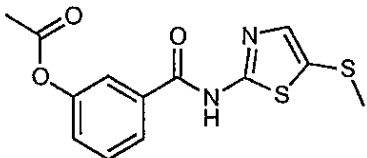
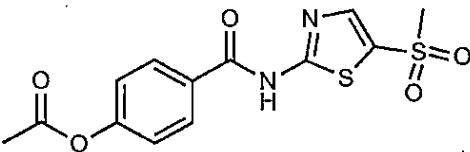
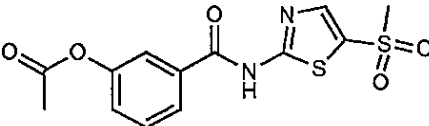
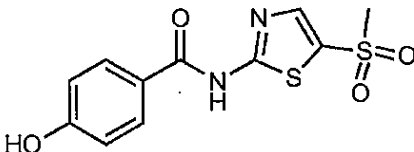
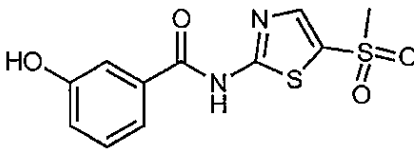
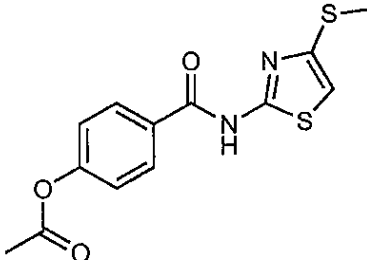
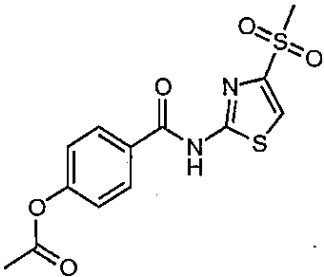
【0160】

【表 2 - 2】

69		145-147
70		225-226
71		100-101
72		180-181
73		138-140
74		235-236
75		>300
76		193.5-195.5

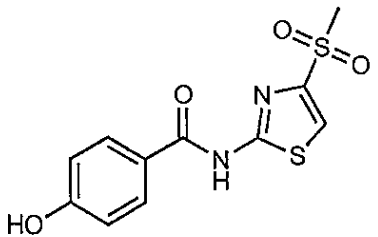
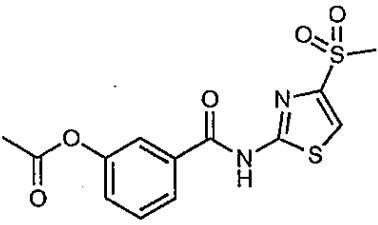
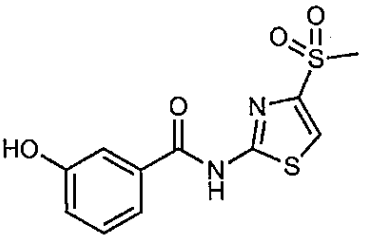
【0161】

【表 2 - 3】

77		135.2-136.2
78		279.6-280.6
79		186.5 (分解)
80		252.5-255.5 (分解)
81		271.1-272.3
82		185.7-188.7
83		242-246 (分解)

【 0 1 6 2 】

【表 2 - 4】

84		253-255 (分解)
86		209-212
87		258-259 (分解)

10

20

【0163】

[0165] メチルスルホニル ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) を有する上記の化合物では、本発明者によって、メチルスルホニルの代わりに $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2$ -シクロプロピルより選択される部分を使用し得ることも想定される。

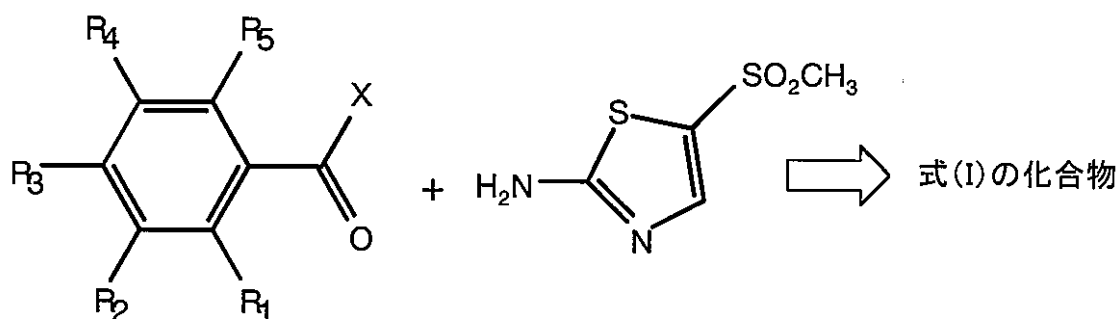
【0164】

[0166] R_6 が SO_2CH_3 である本発明の化合物は、ハロゲン化アシルをアミンと好適な反応条件下に反応させることによって作製することができる。いくつかの態様において、この反応は、一般的には以下のように表すことができる：

30

【0165】

【化4】



40

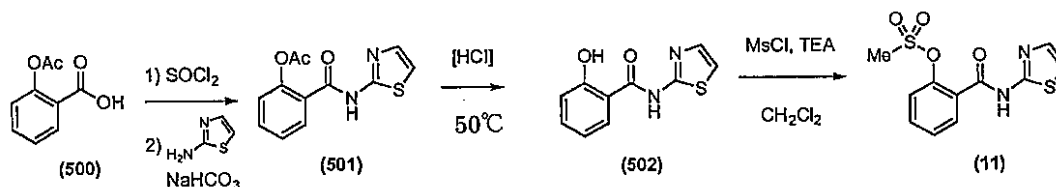
Xは、F、Cl、Br、I、又はOMeである

【0166】

本発明の化合物はまた、以下の反応スキームに従って作製することができる：

【0167】

【化 5】

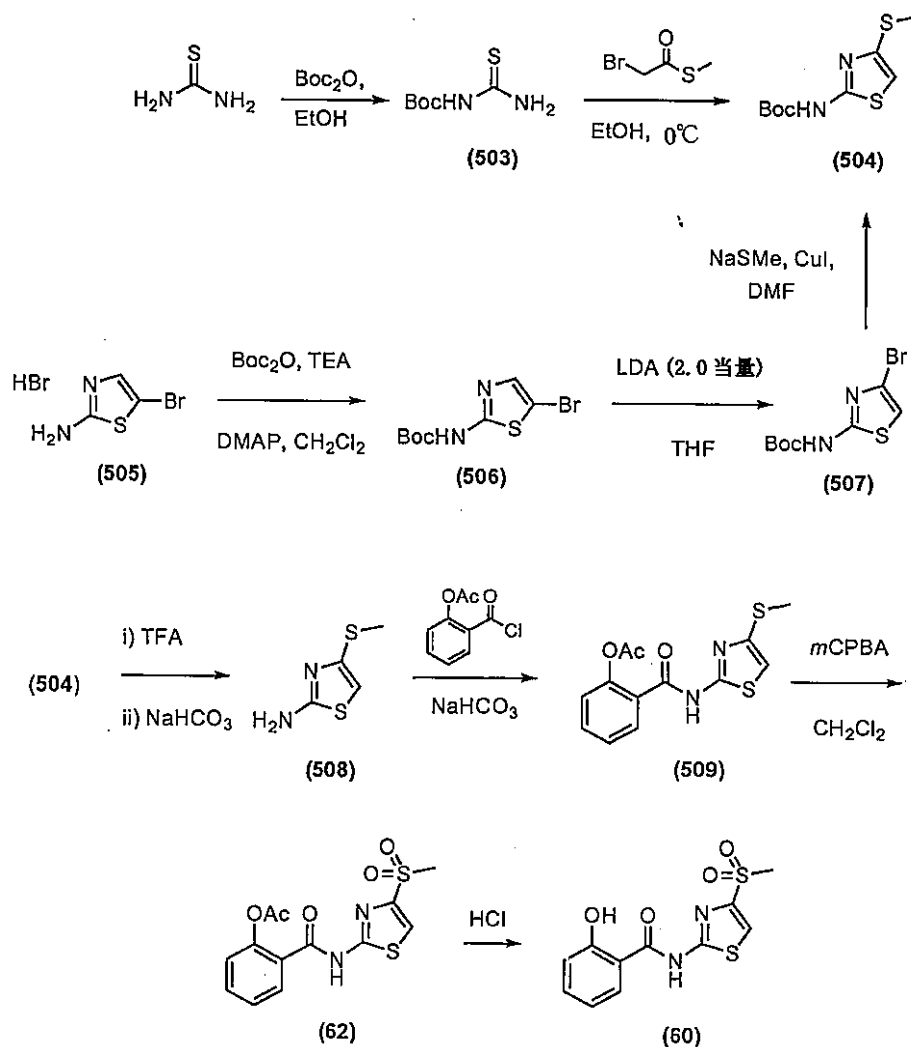


【 0 1 6 8 】

[0167] 化合物：メタンスルホン酸 2-（チアゾール-2-イルカルバモイル）フェニル（11）は、実施例 3. 0 に記載の方法によって合成することができる。本発明の他の化合物はまた、以下の反応スキームに従って作製してもよい：

【 0 1 6 9 】

【化 6】

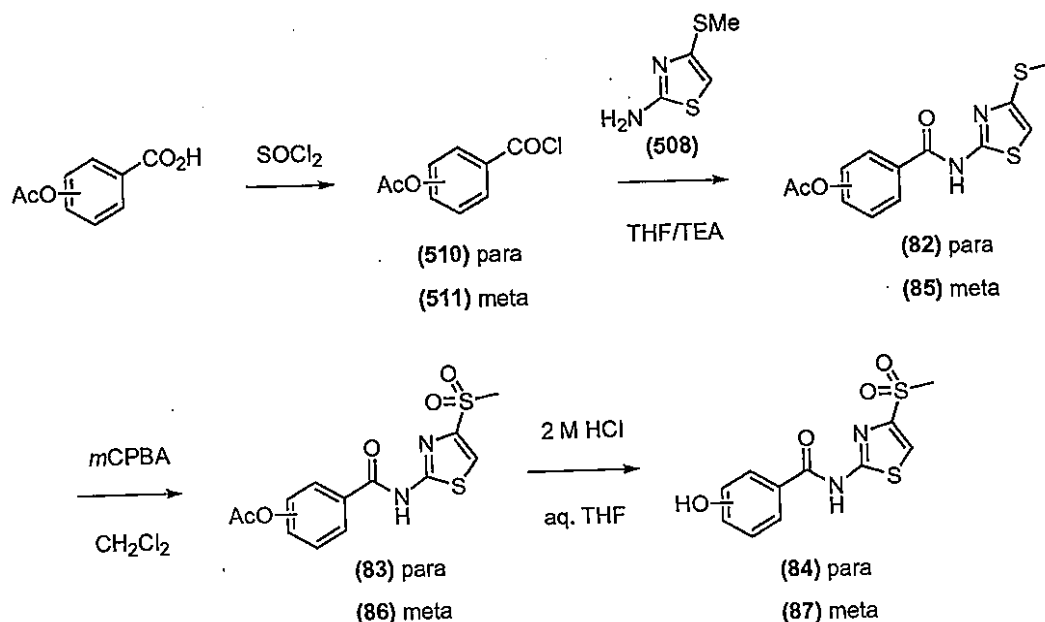


【 0 1 7 0 】

[0168] 化合物：2-ヒドロキシ-N-〔4-（メチルスルホニル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕ベンズアミド（60）と酢酸 2-〔〔4-（メチルスルホニル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕カルバモイル〕フェニル（62）は、実施例 4. 0 に記載の方法によって合成することができる。本発明の他の化合物は、以下の反応スキームに従って作製してもよい：

【 0 1 7 1 】

【化 7】



10

【 0 1 7 2 】

[0169] 化合物：酢酸 4- { [4- (メチルスルホニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル } フェニル (83)、4-ヒドロキシ-N- [4- (メチルスルホニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (84)、酢酸 3- { [4- (メチルスルホニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル } フェニル (86)、及び 3-ヒドロキシ-N- [4- (メチルスルホニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (87) は、実施例 5. 0 に記載の一般法によって合成することができる。

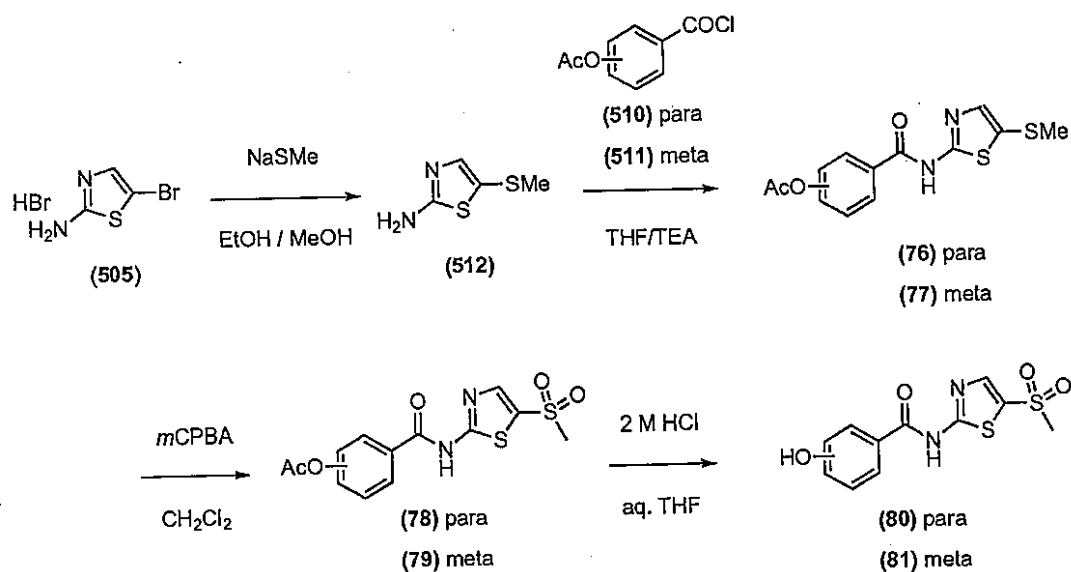
20

【 0 1 7 3 】

[0170] さらに、本発明の化合物は、以下の反応スキームに従って作製してもよい：

【 0 1 7 4 】

【化 8】



30

40

【 0 1 7 5 】

[0171] 化合物：酢酸 4- { [5- (メチルスルホニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル } フェニル (78)、酢酸 3- { [5- (メチルスルホニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル } フェニル (79)、4-ヒドロキシ-N- [5- (メチルスルホニル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (80)、及び

50

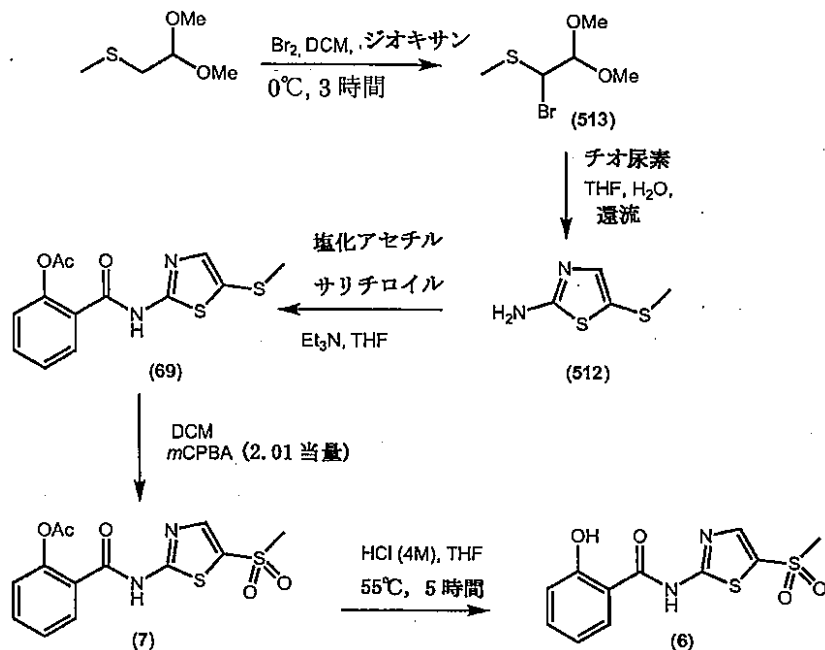
び3-ヒドロキシ-N-[5-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(81)は、実施例6.0に記載の一般法によって合成することができる。

【0176】

[0172] 本発明の他の化合物は、以下の反応スキームに従って作製してもよい：

【0177】

【化9】



【0178】

[0173] 化合物：酢酸2-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)フェニル(7)と2-ヒドロキシ-N-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(6)は、実施例7.0に記載の方法によって合成することができる。

【0179】

[0174] 本発明にはまた、担体中に少なくとも1つの本発明の化合物を含んでなる組成物が含まれる。

[0175] 担体という用語は、その最も広い意味で使用する。例えば、担体という用語は、あらゆる担体、希釈剤、賦形剤、湿潤剤、緩衝剤、懸濁剤、滑沢剤、アジュバント、運搬体、送達系、乳化剤、崩壊剤、吸収剤、保存剤、界面活性剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤を意味する。いくつかの態様において、担体は、医薬的に許容される担体であってよいが、「医薬的に許容される担体」は、医薬組成物における使用に適しているはずである無毒の担体を意味するので、担体より狭義の用語である。

【0180】

[0176] 本発明はまた、医薬的に許容される担体中に、本発明の少なくとも1つの化合物の有効量を含んでなる医薬組成物に関する。

[0177] 有効量という用語は、その最も広い意味で使用する。この用語は、例えば、所望される効果を産生するのに必要とされる量を意味する。

【0181】

[0178] いくつかの態様において、本発明の化合物は、医薬組成物中に、HCV感染症(例、慢性HCV感染症)を治療するのに有効な量で存在する。「HCV感染症を治療すること」は：(i) HCV感染症への素因があり得るが、それを有しているとまだ診断されていない動物においてHCV感染症が起こることを防ぐこと；(ii) HCV感染症を阻害するか又は遅延させること、例えば、その進展を阻止すること；(iii) 慢性感染症を緩和すること、例えば、その退縮を引き起こすこと；(iv) 慢性感染症を有する被検者において症状を改善させること；及び/又は(v) 慢性感染症を有する被検者の生存

を延長させることを意味する場合がある。

【0182】

[0179] 本発明の組成物は、固体又は液体の剤形として、又はペースト剤又は軟膏剤として製剤化してよくて、さらなる有効成分を含有してもよい。

[0180] 本発明の医薬組成物は、特に限定されない医薬的に許容される担体を含み、当業者に知られた広範囲の担体が含まれて、湿潤又は分散剤（参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,578,621号）、デンプン誘導体（参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,578,621号）、賦形剤、等が含まれる。錠剤の態様は、腸溶コーティング剤（即ち、胃液分泌においては実質的に不溶性であるが、腸液には実質的に可溶であるコーティング剤）を構成する物質のコーティング剤を含んでもよい。

10

【0183】

[0181] 本発明の化合物を含んでなる医薬組成物は、いくつかの態様において、経口投与用に製剤化されて、液剤、例えば、水又は落花生油のようなオイル、又は他の液体中の乳剤又は溶液剤又は懸濁剤の形態であってもよい。非水系ミセル溶液剤の製剤は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,169,846号に開示される方法に従って調製することができる。あるいは、錠剤は、例えば、以下の工程を実施することによって製造することができる：湿式造粒；乾燥；及び圧縮。フィルムコーティングは、一般的には、有機溶媒で実施することができる。

【0184】

[0182] 本発明は、HCV感染症（例、慢性HCV感染症）を治療するのに本発明の少なくとも1つの化合物を有効な量で被検者へ投与することを含んでなる方法である。いくつかの態様において、この方法は、HCV感染症（例、慢性HCV感染症）を治療するのに有効な量で本発明の少なくとも1つの化合物を含む少なくとも1つの医薬組成物を被検者へ投与することを含んでなる。

20

【0185】

[0183] いくつかの態様において、被検者は、動物より選択される。いくつかの態様において、被検者は、哺乳動物より選択される。いくつかの態様において、被検者は、マウス、イヌ、ネコ、等のようなペットより選択される。いくつかの態様において、被検者は、ヒトより選択される。

【0186】

[0184] いくつかの態様において、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物の有効量の少なくとも1つの用量を被検者へ投与することを含んでなる、ウイルス感染症を被検者において治療する方法を提供する。いくつかの態様において、本発明は、医薬的に許容される担体中に本発明の少なくとも1つの化合物を含んでなる少なくとも1つの医薬組成物の有効量の少なくとも1つの用量を被検者へ投与することを含んでなる、ウイルス感染症を被検者において治療する方法を提供する。

30

【0187】

[0185] いくつかの態様において、本発明の化合物の抗ウイルス治療又は予防の投与量は、被検者の体重に依存する場合があります、当業者は、以下の例（これらは、例示の目的のために示して、限定的であることを企図しない）を参照すれば、不当な実験をせずに推量することができる。

40

【0188】

[0186] 本発明の化合物及び組成物は、当業者に知られたあらゆる手段によって、局所的又は全身的に投与してよい。例えば、本発明の化合物及び組成物は、慣用の無毒の医薬的に許容される担体、アジュバント、及び運搬体を含有する投与製剤において、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局部的に、直腸に、鼻腔内に、頬内に、膣内に、又は埋込みレザバーを介して投与してよい。本明細書に使用される「非経口」という用語には、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、鞘内、心室内、胸骨内、頭蓋内、又は骨内の注射及び注入技術が含まれる。正確な投与プロトコールは、患者の年齢、体重、健康全般、性別、及び食事が含まれる様々な要因に依存して変わるものなので、具体的な投与法

50

の決定は、当業者にとって定型的なものであろう。

【0189】

[0187] 上記の状態の治療には、約0.1～約100mg/kgの有効成分の化合物のオーダーの用量レベルが有用である（例、0.1mg/kg/日）。いくつかの態様において、その量は、約1～約10mg/kgの範囲に及び、他の態様において、その量は、約2～約5mg/kgの範囲に及ぶ。ある特別な患者に特有の用量レベルは、利用する具体的な化合物の活性とあり得る毒性；患者の年齢、体重、健康全般、性別、及び食事；投与の時機；排出の速度；薬物の組合せ；治療される特別な疾患の重症度；及び、投与の形式が含まれる、多様な要因に依存して変わるものである。典型的には、*in vitro* の投与量－効果の結果は、患者投与に適した用量に対して有用な手引きを提供する。動物モデルでの試験も有用である。適正な用量レベルを決定するための考察事項は、当該技術分野でよく知られている。

10

【0190】

[0188] 薬物送達の時機及び順序を調節するためのどの投与レジメンも使用してよく、必要に応じて繰り返して、治療を有効にすることができる。そのようなレジメンには、頻回使用又は、食物、流動食、又は水との前投与及び／又は同時投与及び／又は後投与を含めてよい。

【0191】

[0189] 本発明はまた、本発明の少なくとも1つの化合物の有効量を医薬的に許容される担体中に含んでなる少なくとも1つの医薬組成物をコンパートメント中に含んでなるキットに関する。いくつかの態様において、キットは、医薬組成物を投与するために書かれた説明書をさらに含む。いくつかの態様において、投与用に書かれた説明書は、本開示の随所に述べられる適応症に関する。いくつかの態様において、投与用に書かれた説明書は、本開示の随所に述べられる投与レジメンに関する。

20

【0192】

[0190] キットは、どの形態も取り得る。例を挙げれば、キットには、医薬組成物を保存するための1以上の容器が含まれる。いくつかの態様において、容器は、医薬組成物を投与するために書かれた説明書を含有する。いくつかの態様において、容器は、医薬組成物を投与するために書かれた説明書の支持体（substrate）を含有する。いくつかの態様において、医薬組成物を投与するために書かれた説明書は、例えば、処方箋を記入するための容器において書かれた説明書が表面に添付される場合のように、容器へ添付される。

30

【0193】

[0191] いくつかの態様において、本発明の化合物は、選択的な抗ウイルス活性を明示する場合がある。本明細書に使用される「選択的な抗ウイルス性」という用語は、ウイルス性疾患の予防又は治療に有効な投与量で、その活性が、抗細菌性、抗真菌性、又は抗寄生虫性よりも抗ウイルス性であり、被検者の腸内フローラが広域スペクトル抗生物質で予測されるレベルまでは混乱しないことを意味する。例えば、抗ウイルス治療（例、ウイルス負荷を少なくとも約2倍抑制すること）に有効な投与量は、腸内の細菌、真菌、又は寄生虫レベルを（例えば、約2倍より多く）抑制し得ない。

【0194】

40

[0192] 本発明の他の態様は、本明細書の考察と本明細書に開示する本発明の実践より、当業者に明らかであろう。本明細書とその実施例は、例示としてのみ考慮すべきであって、本発明の真の範囲及び精神は、最終的に特許請求され得るものによって示されると企図される。

【実施例】

【0195】

1. 材料と方法

1. 1. 材料

[0193] ラミブジン（LMV）とアデフォビルジボボキシル（ADV）、及び2'-C-メチルシチジンは、Moraveck Biochemicals 社（カリフォルニア州ラ・ブレア、アメリカ

50

カ)より購入した。組換えヒトインターフェロン α 2b (IFN)は、PBL Biomedical Laboratories (ニュージャージー州ピスカタウェイ、アメリカ)より購入した。他のすべての試験化合物(図1)は、Romark Laboratories, L. C. より提供された。ヒト血清(熱不活性化、男女混合型、ロット:BRH125374)は、Bioreclamation 社(ニューヨーク州ヒックスビル)より購入した。

【0196】

1. 2. HBV試験

1. 2. 1. 抗ウイルスアッセイ

[0194] 既報(Korba and Gerin, 1992)のようにHBV抗ウイルスアッセイを行った。簡潔に言えば、96ウェルの平底組織培養プレート上に2. 2. 15細胞の集密培養物を維持した(慢性的に感染した個体において観測されるものと同等な活性のある高レベルのHBV複製には、この培養系での集密が必要とされる(Sells, et al., 1988; Korba and Gerin, 1992))。9連続日の試験化合物の用量で培養物を処置した。最終処置から24時間後に定量的プロットハイブリダイゼーションによってHBV DNAレベルを評価した。最終処置から24時間後にニュートラルレッド色素の取込みによって細胞傷害性を評価した。

10

【0197】

1. 2. 2. 薬剤耐性HBV突然変異体に対する活性

[0195] 既報(Iyer et al., 2004)のような一過性トランスフェクション法を使用する5日間のアッセイにおいて、LMV耐性(Allen et al., 1998)及びADV耐性(Angus et al., 2003)HBV突然変異体に対する活性を実施した。細胞内のHBV DNA複製中間体(HBV RI)の定量的サザンプロットハイブリダイゼーションによって抗ウイルス活性を定量した。

20

【0198】

1. 2. 3. HBVタンパク質の産生

[0196] 2. 2. 15細胞の培養物を標準手順で処置して、HBVタンパク質の半定量的なEIAベースの分析を、HBeAgをETI-EBK Plus(登録商標)(DiaSorin 社、ミネソタ州スチルウォーター、アメリカ)により分析する以外は、既報(Korba and Gerin, 1995)のように実施した。試料を希釈(2~10倍)して、レベルをEIAの動的応答範囲とした。HBsAgとHBeAgは培養基の試料より分析して、HBeAgは、細胞内溶解液より分析した。定量的ノーザンプロットハイブリダイゼーション(Korba and Gerin, 1995)によって細胞内のHBV RNAを評価した。

30

【0199】

1. 3. HCV試験

[0197] 既報(Okuse et al., 2005)のように、96ウェルプレートに亜集密培養物として維持された安定発現性のHCVレプリコン細胞系、AVA5(サブゲノムCON1, 遺伝子型: Ib)(Blight et al., 2000)を使用する3日アッセイにおいて、試験化合物の抗ウイルス活性を評価した。細胞内HCV RNAのプロットハイブリダイゼーション分析によって抗ウイルス活性を定量して(各培養試料中の細胞B-アクチンRNAのレベルへ正規化した)、処置の3日後のニュートラルレッド色素取込みによって細胞傷害性を評価した。別のHCVレプリコン、H/F L-Neo(遺伝子型: 1a)の全長構築体(Blight et al., 2003)を含有するHu h7細胞を使用して、追加の試験を実施した。ヒト血清を伴う試験では、標準の培養基(10%胎仔ウシ血清を含有する)及びアッセイ条件を維持した。

40

【0200】

1. 4. 結果の提示

[0198] すべての処置済培養物より集めたデータを使用する線形回帰分析によって、EC₅₀、EC₉₀、及びCC₅₀値(±標準偏差[S. D.])を計算した(Korba and Gerin, 1992; Okuse et al., 2005)。EC₅₀とEC₉₀は、細胞内のHBV DNA又はHCV RNAの(未処置培養物における平均レベルに対する)それぞれ2倍又は1

50

0 倍の抑制を観測した薬物濃度である。C C₅₀ は、ニュートラルレッド色素取込みの（未処置培養物における平均レベルに対する）2 倍低いレベルを観測した薬物濃度である。選択性指数（S. I.）は、HBV アッセイでは C C₅₀ / E C₉₀ として、そして H C V アッセイでは C C₅₀ / E C₅₀ として計算した。HBV アッセイにおける S. I. の計算に E C₉₀ 値を使用したのは、このアッセイ系において統計学的有意差をもたらすには、HBV DNA レベルの少なくとも 3 倍の抑制が典型的には必要とされるからである（Korba and Gerin, 1992）。組合せ処置では、収載する最初の化合物について E C₅₀、E C₉₀、C C₅₀、及び S. I. を提示する。各組合せの化合物のモル比も示す。

【0201】

2. 結果

2. 1. B型肝炎ウイルス（HBV）

2. 1. 1. 2. 2. 15細胞培養物における化合物及び組合せの活性

[0199] NTZ とその活性代謝産物、TI Z は、細胞内 HBV 複製と 2. 2. 15 細胞による細胞外ウイルス産生の選択的な阻害を明示した（表 1）。このアッセイ系では、いくつかの他のチアゾリド（表 1 を参照のこと）も、HBV 複製の有効な阻害剤であった。抗 HBV 療法に承認されている 2 つの薬物、ラミブジン（LMV）とアデフォビルジボキシル（ADV）のいずれか一方と NTZ の組合せは、2. 2. 15 細胞を処置するために使用するとき、相乗的な相互作用を示した（表 1、図 2 A 及び 2 B）。抗 HBV アッセイを集密下に行ったのは、それが最適な HBV 複製の条件をもたらすからである（Sells, et al., 1988; Korba and Gerin, 1992）。NTZ は、抗ウイルスアッセイのこの条件の下で最小の細胞傷害性（> 100 μM, 表 1）を示す一方で、急速に分裂する 2. 2. 15 細胞の培養物における NTZ の細胞傷害性は、より高かった（20 ± 1. 3 μM）。

【0202】

2. 1. 2. 薬剤耐性 HBV 突然変異体に対する NTZ 及び RM4850 の活性

[0200] NTZ と RM4850 は、Hu h 7 細胞中での一過性トランスフェクションアッセイにおいて、いくつかの HBV LMV 耐性構築体と 1 つの ADV 耐性構築体に有効な阻害剤であった（表 2）。試験した薬剤耐性ウイルスのいずれでも、野生型 HBV で観測される効力に対するこれらのチアゾリドの効力において、有意差は観測されなかった。

【0203】

2. 1. 3. HBV タンパク質の産生に対する NTZ の効果

[0201] ほとんどのウイルス（HCV が含まれる）と異なり、HBV の RNA 転写及びタンパク産生は、宿主細胞核中に閉環二重鎖ウイルス鋳型ゲノム（cccDNA）の集団が長期に存在するために、ウイルスゲノムの複製からは有効に分離されている（概説には、Locarnini, 2004 を参照のこと）。細胞内の HBV 複製は、細胞質に位置するウイルスのヌクレオカプシドにおいて起こる。結果として、HBV DNA 複製を阻害するほとんどの化合物（例、ヌクレオシド類似体）は、典型的には、HBV タンパク産生を、特に細胞培養においては変化させないものである。

【0204】

[0202] HBV に対する NTZ の新規な作用機序があるのではと考えて、我々は、この薬物が主要な HBV タンパク質の産生を阻害するかどうかを決定するための試験を行った。半定量的 EIA によって評価されるように、NTZ は、細胞外 HBV 表面及び e 抗原（HBsAg, HBeAg）のレベル、並びに細胞内 HBV ヌクレオカプシドコア抗原（HBcAg）のレベルを用量依存的なやり方で抑制した（表 3, 図 3）。HBsAg 及び HBeAg に対する NTZ の効力は、同じ実験において HBV ビリオン産生に対して観測されたものと同様であった。細胞内 HBcAg に対する NTZ の相対効力は、細胞内 HBV DNA 複製の阻害で観測されたものと同様であった。10 μM NTZ を加えた対照培養物由来の試料では、HBV タンパク質を検出する EIA の能力への定量的な干渉を観測しなかった（データ示さず）。

【0205】

[0203] NTZ は、ノーザンブロットハイブリダイゼーションによって評価されるよう

に、細胞内HBV RNAの抑制を誘導しなかった（表3，図3）。同じ実験において、LMVは、HBVビリオン産生と細胞内HBV DNA複製において有意な抑制を誘導するにもかかわらず、HBVタンパク質やHBV RNAのレベルに影響を及ぼさなかった（表3）。

【0206】

2. 2. C型肝炎ウイルス（HCV）

2. 2. 1. HCVレプリコン細胞培養物における化合物及び組合せの活性

[0204] NTZとTZは、AVA5細胞において細胞内HCV複製を選択的に抑制した（表4）。いずれの化合物も、2. 2. 15細胞におけるよりこの細胞系においてより細胞傷害性であったが、これらの化合物はまた、HCV複製に対してずっとより強力であった。組換えヒトインターフェロン α 2b（IFN α ）又はNS5B（HCVポリメラーゼ）阻害剤、2'-C-メチルシチジン（2' CmeC, Pierra, et al. 2005）のいずれか一方とNTZ又はTZの組合せは、HCV複製に対して相乗的な相互作用を明示した（表4，図2C及び2D）。

10

【0207】

[0205] 他のチアゾリドのうち2つ（RM4832とRM4863）だけがHCVに対する活性を明示した（表4）。全長遺伝子型：Iaレプリコン（Blight, et al. 2003）に対するNTZ、TZ、及びRM4832の抗ウイルス活性は、AVA5細胞（遺伝子型：Ib）で観測されたものと同等であった（表4）。

20

【0208】

2. 2. 2. 組合せ処置の前にNTZで前処置することの効果

[0206] NTZをペジル化インターフェロンとともに使用した初期臨床試験における観察事実に基づいて、我々は、NTZで3日間の処置に続く3日間のNTZ+IFN α の組合せからなるレジメンのin vitro 効果を評価した。NTZ単独療法での前処置は、NTZ+IFN α での組合せ処置の効力をほぼ3倍向上させた（表5，図2，パネルE及びF）。しかしながら、前処置は、2' CmeCとの組合せ処置の効力には影響を及ぼさなかった（表5）。

【0209】

2. 2. 3. TZの細胞中の抗HCV効果及び細胞傷害性に対するヒト血清の影響

[0207] NTZとその循環代謝産物、TZは、ヒト血清中の血漿タンパク質へきわめてよく結合（>99%）する。TZの抗HCV効力及び細胞傷害性に対するヒト血清の影響を評価するために、ヒト血清を培養基へ様々な濃度で加えた（表6）。TZのCC₅₀、EC₅₀、及びEC₉₀は、ヒト血清の上昇濃度とともに20%まで増加した。30%ヒト血清の存在下でのEC₅₀及びEC₉₀は、20%ヒト血清でのそれと同様であり（プラトー効果）、最高度のタンパク結合に達していたことを示唆した。HCV及びB-アクチンRNAの未処置培養物におけるレベルは、ヒト血清の異なる濃度で30%まで同様であった（データ示さず）。より高濃度のヒト血清は、細胞生存度を有意に低下させた（データ示さず）。以下の表において、RM4863は、表7の化合物6と同じである。

30

【0210】

表1. 2. 2. 15細胞培養物中のHBV複製に対する試験化合物の相対効力（ μ M）

40

【0211】

【表 3】

化合物	CC ₅₀	細胞外ビリオン DNA		細胞内HBV RI *		選択性指数	
		EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀	ビリオン	RI
LMV	2347 ± 88	0.05 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.03	0.55 ± 0.06	15646	4267
ADV	>300 [#]	1.0 ± 0.2	3.0 ± 0.3			>100	
NTZ	>100	0.12 ± 0.02	0.83 ± 0.09	0.59 ± 0.07	2.1 ± 0.2	>121	>48
TIZ	>100	0.15 ± 0.02	0.58 ± 0.06	0.46 ± 0.05	1.2 ± 0.2	>172	>83
RM4832	>100	1.2 ± 0.1	4.0 ± 0.3	2.9 ± 0.3	8.7 ± 1.0	>25	>12
RM4848	>100	0.37 ± 0.07	1.7 ± 0.2			>58	
RM4850	>100	0.33 ± 0.07	0.83 ± 0.10	0.90 ± 0.10	2.0 ± 0.2	>120	>51
RM4851	>100	>10 [#]	>10 [#]	>10 [#]	>10 [#]	-	-
RM4852	>100	1.0 ± 0.1	3.3 ± 0.3	2.7 ± 0.3	6.3 ± 0.7	>30	>16
RM4863	>100	>10	>10	>10	>10	-	-
NTZ+LMV, 50:1	>100	0.06 ± 0.005	0.16 ± 0.02			>625	
NTZ+ADV, 3:1	>100	0.03 ± 0.004	0.11 ± 0.02			>909	

10

【0 2 1 2】

(*) HBV RI, 細胞内HBV RNA複製中間体; (#) 指定の濃度まで、有意な細胞傷害活性も抗ウイルス活性も観測されない。

表 2. 細胞培養物中の薬剤耐性HBV突然変異体に対する試験化合物の相対効力 (μM)

【0 2 1 3】

20

【表 4】

HBV突然変異体	ニタゾキサニド		ラミブジン		アデフォビルジボボキシル		RM4850	
	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀
野生型	0.21 ± 0.03	0.77 ± 0.09	0.2 ± 0.1	0.9 ± 0.2	2.0 ± 0.2	7.0 ± 0.8	0.73 ± 0.08	2.0 ± 0.3
M204V	0.15 ± 0.02	0.70 ± 0.08	>100 [#]	>100 [#]	1.5 ± 0.2	7.2 ± 0.8	0.80 ± 0.10	2.1 ± 0.3
M204I	0.31 ± 0.05	1.0 ± 0.2	>100	>100	2.5 ± 0.3	8.5 ± 1.0	1.0 ± 0.2	2.4 ± 0.3
L180M	0.23 ± 0.03	0.80 ± 0.09	16 ± 2.0	46 ± 5.6	2.6 ± 0.3	7.3 ± 0.8	0.83 ± 0.09	2.2 ± 0.2
L180M/M204V	0.18 ± 0.02	0.72 ± 0.09	>100	>100	2.5 ± 0.3	7.6 ± 0.8	0.87 ± 0.11	2.1 ± 0.3
N236T	0.28 ± 0.03	0.85 ± 0.10	0.3 ± 0.1	1.2 ± 0.2	11 ± 1.3	32 ± 3.6	0.67 ± 0.08	2.2 ± 0.2

【0 2 1 4】

30

(#) 指定の濃度まで、有意な抗ウイルス活性は観測されない。

表 3. 2. 2. 15 細胞培養物中のHBVの複製及びタンパク質レベルに対するNTZ及びラミブジンの相対効力 (μM)

【0 2 1 5】

【表 5】

	ニタゾキサニド		ラミブジン	
	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀
ビリオン産生	0.19 ± 0.02	0.58 ± 0.04	0.05 ± 0.01	0.15 ± 0.02
HBV R.I.	0.73 ± 0.06	2.2 ± 0.3	0.16 ± 0.02	0.56 ± 0.07
HBV RNA	-	-	-	-
HBsAg	0.22 ± 0.03	1.0 ± 0.1	-	-
HBeAg	0.26 ± 0.02	1.3 ± 0.1	-	-
HBcAg	1.1 ± 0.1	3.0 ± 0.2	-	-

40

【0 2 1 6】

表 4. レプリコン細胞中のHCV複製に対する試験化合物の相対効力 (μM)

【0 2 1 7】

【表 6】

化合物	CC ₅₀	EC ₅₀	EC ₉₀	選択性指数
遺伝子型：1 b レプリコン				
IFN α	>10000 [#]	1.9 $\pm$ 0.2 [*]	8.9 $\pm$ 0.9 [*]	>5263
2'CmeC	>300	1.6 $\pm$ 0.2	8.3 $\pm$ 0.7	>188
NTZ	38 $\pm$ 1.8	0.21 $\pm$ 0.03	0.93 $\pm$ 0.11	181
TIZ	15 $\pm$ 1.2	0.15 $\pm$ 0.02	0.81 $\pm$ 0.92	100
RM4832	98 $\pm$ 3.2	4.9 $\pm$ 0.5	20 $\pm$ 1.9	20
RM4848	15 $\pm$ 0.1	>20 [#]	>20 [#]	-
RM4850	2.3 $\pm$ 0.2	>20	>20	-
RM4851	5.6 $\pm$ 0.3	>20	>20	-
RM4852	6.7 $\pm$ 0.4	>20	>20	-
RM4863	2.8 $\pm$ 0.3	0.04 $\pm$ 0.005	0.59 $\pm$ 0.07	74
2'CmeC + IFN α , 1:1	>300	0.67 $\pm$ 0.007	2.3 $\pm$ 0.3	>448
NTZ + IFN α , 1:10	33 $\pm$ 1.3	0.06 $\pm$ 0.008	0.25 $\pm$ 0.03	550
NTZ + 2'CmeC, 1:10	35 $\pm$ 1.5	0.07 $\pm$ 0.005	0.28 $\pm$ 0.02	500
TIZ + IFN α , 1:10	17 $\pm$ 1.3	0.07 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.03	245
TIZ + 2'CmeC, 1:10	18 $\pm$ 1.1	0.06 $\pm$ 0.004	0.19 $\pm$ 0.02	300
遺伝子型：1 a レプリコン				
IFN α	>10000	2.1 $\pm$ 0.2	9.4 $\pm$ 0.9	>4762
2'CmeC	>300	1.8 $\pm$ 0.2	8.1 $\pm$ 0.8	>167
NTZ	49 $\pm$ 1.5	0.33 $\pm$ 0.05	1.1 $\pm$ 0.1	149
TIZ	14 $\pm$ 0.2	0.25 $\pm$ 0.03	1.0 $\pm$ 0.1	56
RM4832	88 $\pm$ 2.1	2.8 $\pm$ 0.3	9.4 $\pm$ 1.1	31

【0 2 1 8】

(*) インターフェロンの濃度は、IU/ml で表す；(＃) 指定の濃度まで、有意な細胞傷害活性も抗ウイルス活性も観測されない。

表 5. 組合せ療法に対する NTZ 単独療法前処置の影響

【0 2 1 9】

【表 7】

処理 (全 6 日間)	EC ₅₀	EC ₉₀
IFN α	1.7 $\pm$ 0.2	7.8 $\pm$ 0.8
2'CmeC	1.3 $\pm$ 0.2	5.8 $\pm$ 0.9
NTZ	0.20 $\pm$ 0.02	0.92 $\pm$ 0.10
NTZ + IFN α , 1:10	0.09 $\pm$ 0.010	0.24 $\pm$ 0.04
NTZ 単独療法 (3 日間)、次いで NTZ+IFN α (3 日間)	0.03 $\pm$ 0.004	0.09 $\pm$ 0.011
NTZ + 2'CmeC, 1:10	0.05 $\pm$ 0.007	0.17 $\pm$ 0.03
NTZ 単独療法 (3 日間)、次いで NTZ+2'CmeC (3 日間)	0.06 $\pm$ 0.005	0.15 $\pm$ 0.02

【0 2 2 0】

* 数値は、薬物 (組合せの場合は、最初に記名する薬物) の μ M 濃度として表す。

表 6. ヒト血清の存在下での HCV 複製に対する TIZ の相対効力 (μ M)

【0 2 2 1】

【表 8】

ヒト血清の濃度 (%)	EC ₅₀	EC ₉₀	CC ₅₀
0	0.25 $\pm$ 0.01	0.98 $\pm$ 0.04	28 $\pm$ 0.9
2.5	0.48 $\pm$ 0.02	1.1 $\pm$ 0.1	65 $\pm$ 1.4
5	0.64 $\pm$ 0.05	2.3 $\pm$ 0.1	97 $\pm$ 3.9
10	1.1 $\pm$ 0.1	3.0 $\pm$ 0.2	>100
15	2.7 $\pm$ 0.3	15 $\pm$ 2.0	>100
20	9.4 $\pm$ 0.8	27 $\pm$ 2.2	>100
30	9.3 $\pm$ 0.9	32 $\pm$ 3.0	>100

【0 2 2 2】

表 9 は、一次 H C V レプリコン細胞アッセイからのデータを提示する。

表 9

【 0 2 2 3 】

【表 9】

化合物 番号	一次アッセイ						
	CC50 (uM)		EC50 (uM)		EC90 (uM)		SI
60		2.8		0.038		0.585	74.0
60		28.0		0.108		0.654	259.0
6		43.0		1.5		5.2	29.0
75		53.0		2.1		8.1	25.0
75 & 11 @10:1	>	100.0		1.3		5.0	> 77
7		20.0	>	10.0	>	10.0	
62	>	100.0	>	10.0	>	10.0	
11	>	100.0	>	10.0	>	10.0	

【 0 2 2 4 】

表 1 0 は、遺伝子型：1 B 及び 1 A を使用する二次 H C V レプリコン細胞アッセイからのデータを提示する。

表 1 0

【 0 2 2 5 】

【表 1 0】

化合物 番号	二次アッセイ 遺伝子型：1 B							二次アッセイ 遺伝子型：1 A						
	CC50 (uM)		EC50 (uM)		EC90 (uM)		SI	CC50 (uM)		EC50 (uM)		EC90 (uM)		SI
6	>	10.0		0.89		8.8	> 11.1	>	10.0		0.8		3.4	> 12.3
75		54.0		2.1		7.9	26.0		56.0		2.8		8.5	20.0

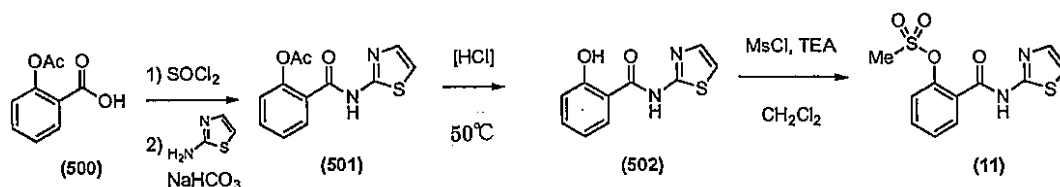
【 0 2 2 6 】

3. 0 メタンスルホン酸 2 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル (1 1) の合成

[0208] 化合物、メタンスルホン酸 2 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニルメタンスルホネート (1 1) は、以下の合成スキームに従って製造した：

【 0 2 2 7 】

【化 10】



【0228】

3. 1 酢酸 2- (1, 3-チアゾール-2-イルカルバモイル) フェニル (501) の合成:

[0209] 攪拌子、真空アダプター、及びセプタムを取り付けた 250 mL の丸底フラスコに 2- (アセチルオキシ) -安息香酸 (500, 1.80 g, 10.0 ミリモル) を入れた。エーテル (100 mL) とピリジン (1.00 mL, 12.4 ミリモル) を加えて無色澄明の溶液を創出し、これを氷浴において 0°C へ冷やした後で、塩化チオニル (875 μL , 12.0 ミリモル) を約 30 秒にわたり滴下した。滴下ごとに濃厚な白い沈殿が形成された。この反応混合物を 0°C で 90 分間攪拌した後で、紙に通して濾過して、溶媒を真空で除去した。重炭酸ナトリウム (3.42 g, 40.7 ミリモル) と 1, 3-チアゾール-2-アミン (1.00 g, 10.0 ミリモル) を秤量して 250 mL の丸底フラスコへ入れ、水 (30 mL) と酢酸エチル (30 mL) を加えると無色の二相が形成され、これを迅速に攪拌した。先の粗製の酸クロリドを酢酸エチル (10 mL) に懸濁させて、迅速に攪拌中の二相へ滴下した。得られた二相にゆるく蓋をして、室温で 2 時間迅速に攪拌した。この二相の層を分離させて、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、501 (1.36 g, 52%) を無色の粉末として得て、これを精製せずに使用した。

【0229】

[0210] (501) のデータ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (br s, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 及び 2.22 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 263.2 (5), 221.2 (40), 163.1 (10), 143.1 (10), 121.1 (40), 101.0 (100) m/z 。

【0230】

3. 2 2-ヒドロキシ-N-1, 3-チアゾール-2-イルベンズアミド (502) の合成:

[0211] 攪拌子と水冷式 (water-jacketed) 蒸留器を取り付けた 25 mL の丸底フラスコへ酢酸 2- (1, 3-チアゾール-2-イルカルバモイル) フェニル (501, 663.3 mg, 2.53 ミリモル) を加えた。ヘッドスペースを乾燥窒素で置き換えて、濃塩酸 (15.0 mL) を 1 回分量で加えた。この懸濁液を 50°C まで加熱して、十分に攪拌した。懸濁した固形物が溶けて無色澄明な溶液を形成した後で、この反応混合物より固形物が沈殿し、次いでこれを氷浴に冷やし、この固形物を粒度 (medium) フリットで濾過して、大量の水で洗浄した。この濾過ケーキをフリットに通してメタノールで洗浄し、回収し、溶媒を真空で除去して、502 (481.5 mg, 86%) を無色の固形物として得た。

【0231】

[0212] (502) のデータ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (br s, 2H), 7.99 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.45 (br t, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (br d, $J = 2.7$ Hz), 及び 6.9-7.05 Hz (m, 2H); MS (ESI+) m/z (相対強度): 221.2 (15), 121.1 (50), 101.0 (100)。

【0232】

3. 3 メタンスルホン酸 2- (1, 3-チアゾール-2-イルカルバモイル) フェニル (11) の合成:

10

20

30

40

50

[0213] 攪拌子とセプタムを取り付けた乾燥窒素インレット付きの10 mL丸底フラスコへ2-ヒドロキシ-N-1, 3-チアゾール-2-イルベンズアミド (502, 267.1 mg, 1.21ミリモル)を入れた。ジクロロメタン (5.0 mL) とトリエチルアミン (500 μ L, 3.59ミリモル)を加えると、淡いピンク色の溶液が形成された。この攪拌溶液へジクロロメタン (約1.0 mL) 中の塩化メタンスルホン (100 μ L, 1.3ミリモル)を約30秒にわたり滴下して、この反応物を室温で約20分間攪拌した後で、飽和NaHCO₃へ入れて冷まして、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗生成物をヘキサン/酢酸エチルより再結晶させて、(284 mg, 78%)の(11)を無色の結晶性固形物として得た。実施例11 (メタンスルホン酸2-チアゾール-2-イルカルバモイル) フェニル) は、実験式: C₁₁H₁₀N₂O₄Sと分子量: 298.34を有する。

10

【0233】

[0214] (11)のデータ: 融点=185.5-187.8 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (br s, 1H), 7.76 (dd, J= 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J= 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.30 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 及び 3.35 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 299.1 (90), 231.2 (20), 220.2 (100), 199.1 (20), 121.1 (10), 100.1 (20), 56.0 (40)。

【0234】

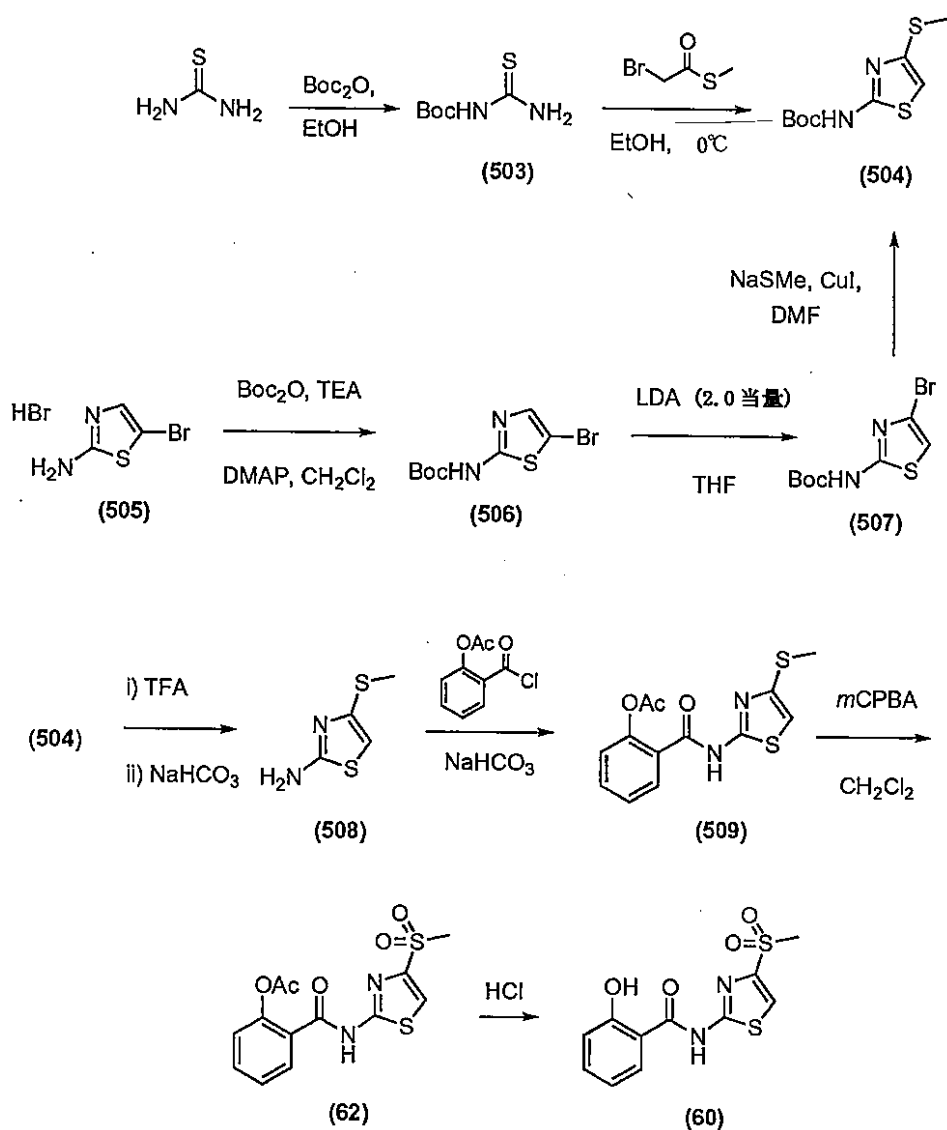
4.0 2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホン)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (60)の合成

20

[0215] 化合物、2-ヒドロキシ-N-[4-(メチルスルホン)-1, 3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド (60)は、以下の合成スキームに従って製造した:

【0235】

【化 1 1】



【 0 2 3 6 】

4. 1 4- (メチルチオ) チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (504) の合成

[0216] N-tert-ブトキシカルボニルチオ尿素 (503, 0.841 g, 4.77 ミリモル、Schiavi, B.; Ahond, A.; Poupat, C; Potier, P. Synth. Commun. 2002, 32, 1671 に従って製造) をエタノール (7.0 mL) に懸濁させて、氷浴に冷やした。プロモエタンチオ酸S-メチル (1.371 g, 5.0582 ミリモル、Praveen Rao, P. N.; Amini, M.; Li, H.; Habeeb, A. G.; Knaus, E. E. J. Med. Chem. 2003, 46, 4872-82 に従って製造) のエタノール (7.0 mL) 溶液を3分にわたり滴下した。この懸濁液は、添加の終了時に均質になり、その浴を外して、この反応物を室温で攪拌した。溶媒を除去して、粗製材料をジクロロメタンと水の間に分配した。有機物を水と塩水で洗浄した。合わせた水層をジクロロメタンで再抽出して、合わせた有機物を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、橙色のガラスとした (悪臭)。この粗製材料を約5gのシリカゲル上へ酢酸エチルで吸着させ、シリカゲルのプラグを通して、ヘキサン (捨てる) に続いて9:1のヘキサン:酢酸エチルを大量に流した。溶出液を真空で蒸発させて、504 (589 mg, 50%) を無色の固形物として得た。

【 0 2 3 7 】

[0217] (504) のデータ: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (br s, 1H), 6.40 (

s, 1H), 2.45 (s, 3H), 及び 1.47 (s, 9H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 151.3, 145.4, 105.7, 82.8 (br), 28.2, 及び 16.2 ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 191.1 (100, $\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2^+$), 173.1 (20), 147.1 (70), 120.0 (10), 及び 105.0 (10) m/z. MS (ESI-) m/z (相対強度): 245.2 (15, $\text{M}-\text{H}^-$), 171.1 (25), 145.1 (100), 103.0 (20), 及び 97.0 (20) m/z.

【0238】

4. 2 (5-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (506) の合成:

[0218] 5-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (505, 6.5150 g, 25.062 ミリモル) と 4-ジメチルアミノピリジン (69.9 mg, 0.572 ミリモル) を乾燥 N_2 の雰囲気下に合わせて、テトラヒドロフラン (40 mL) とトリエチルアミン (15 mL) を加えると、濃厚なオフホワイトの懸濁液が形成された。上記の懸濁液へ二炭酸ジ*tert*-ブチル (6.0546 g, 27.742 ミリモル) のテトラヒドロフラン (24 mL) 溶液を加えて、得られたスラリーを室温で4時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水 (100 mL) へ注いで、水分を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHCO_3 溶液、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して、溶媒を真空で除去した。この粗生成物をシリカゲル上へ吸着させ、シリカゲルのプラグを通して9:1のヘキサン:酢酸エチルで溶出させた。溶出液を回収し、蒸発させて、506 (5.42 g, 78%) を無色の結晶性固形物として得た。

【0239】

[0219] (506) のデータ: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 及び 1.48 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.1, 152.9 (br), 139.0, 100.5, 81.7, 及び 27.8 ppm. MS (ESI+) m/z (相対強度): 225.1 (100, $\text{M}^{81}\text{Br}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2^+$), 223.1 (100, $\text{M}^{79}\text{Br}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2^+$).

【0240】

4. 3 (4-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (507) の合成:

[0220] 攪拌子、セプタム、及び内部温度プローブを取り付けた三つ首の500 mL RBF中でテトラヒドロフラン (160 mL) と N, N-ジイソプロピルアミン (14 mL, 97 ミリモル) を合わせた。得られた溶液を0.8°Cへ冷やして、ヘキサン中の*n*-ブチルリチウム (2.50 M, 38 mL, 95 ミリモル) を約5分にわたりゆっくり加えて淡黄色の溶液 (最高内部温度=10°C) を得て、これを攪拌して、そのまま0°C近くへ再冷却した。上記の溶液へ (5-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル、506 (8.74 g, 31.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (30.0 mL) 溶液を16分にわたり滴下した (内部温度は、0.9°Cから最高7°Cまで変化した)。この今や深褐色の反応混合物を15分間攪拌した後で、水 (13 mL) で冷まして、さらに5分間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (250 mL) と酢酸エチル (250 mL) を加えて、層を分離させた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料をシリカゲル上へ酢酸エチルで吸着させ、シリカゲルのプラグを通して2リットルの9:1ヘキサン:EtOAcで溶出させた。溶出液を回収し、溶媒を除去して、507 (8.41 g, 96%) を無色の固形物として得た。

【0241】

[0221] (507) のデータ: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 及び 1.48 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 152.7 (br), 119.8, 110.6, 81.7, 及び 27.9 ppm. MS (ESI+) m/z (相対強度): 225.1 (100, $\text{M}^{81}\text{Br}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2^+$), 223.1 (100, $\text{M}^{79}\text{Br}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2^+$).

【0242】

4. 4 (4-メチルチオ-1, 3-チアゾール-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (504) の代替合成法:

[0222] 攪拌子とセプタム付き水冷式蒸留器を取り付けた100mLのフラスコ中で(4-ブromo-1, 3-チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(507, 3.9575g, 14.177ミリモル)、ヨウ化銅(I)(2.7718g, 14.554ミリモル)、及びメチルチオール酸ナトリウム(5.0242g, 71.682ミリモル)を合わせた。ヘッドスペースを乾燥窒素に交換して、N,N-ジメチルホルムアミド(26mL)を加えた。反応物は、カナリアイエロー色になってから、鈍い灰色〜ピンク色の懸濁液へ退色し、これを室温で約1分間攪拌した後で、140℃に設定した136℃の油浴へ下ろして、攪拌した。最初の5〜10分の加熱の間に、色は淡黄色へ退色して、反応物は均質になった。攪拌を止めたときに、ガス噴出/沸騰が観察された。この反応物を140℃で15時間後に室温へ冷やして、HPLC分析は、出発材料の完全な消費を示した。この反応混合物を酢酸エチル(約200mL)で希釈し、セライトのパッドに通して濾過して、酢酸エチルで溶出させた。合わせた有機物を1:1の1M HCl/飽和NH₄Cl溶液(250mL)で洗浄すると、濃厚なエマルジョンをもたらした。次いで、この混合物全体を非晶性セルロースに通して濾過して、層を分離させた。次いで、この有機物を0.5M HClと飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。塩基での処理時には、別のきわめて細かい粉末が溶液からこぼれ落ちる。この懸濁液をセライトに通して再び濾過して、得られた溶液を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、緑色のオイル(3.17g)を得た。この粗生成物を約15gのシリカ上へEtOAcで吸着させて真空中で乾燥させて、シリカゲル(約80g)のパッドを通して500mLのヘキサン(捨てる)と2リットルの9:1 ヘキサン/酢酸エチルで溶出させ、これを真空中で濃縮して、504(2.41g, 69%)をオフホワイトの固形物として得た。

【0243】

[0223] (504)のデータは、上記に示してある。

4.5 4-(メチルチオ)-1, 3-チアゾール-2-アミン(508)の合成:

[0224] [4-(メチルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(504, 3.17g, 12.9ミリモル)を塩化メチレン(130mL)に溶かして、トリフルオロ酢酸(54mL)を加えると、明黄色の溶液を生じた。この溶液にゆるく蓋をして、室温で8時間攪拌すると、その時点で反応は完了していた。溶媒を真空中で除去して、得られた濃厚なオイルを0.1M HCl(50mL)に懸濁させて、溶媒を除去した。これをもう1回繰り返して、得られた固形物を酢酸エチル(20mL)に懸濁させて蒸発させて、細分された自由浮遊性のピンク色の固形物(2.0g)を得た。この固形物を酢酸エチル(20mL)に再懸濁させ、音波処理し、中粒度フリットで濾過し、酢酸エチル(約30mL)で洗浄した。この薄紫色の固形物を飽和NaHCO₃溶液(100mL)とジクロロメタン(100mL)の間に分配した。層を分離させて、水層をジクロロメタンで1回抽出した。次いで、合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、508(1.33g, 71%)を黒ずんだオイルとして得たが、これは、ドライアイスで冷却して、静置させておくと、結晶性の固形物へ固化した。

【0244】

[0225] (508)のデータ: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (br s, 2H), 6.11 (s, 1H), 及び 2.36 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.5, 144.7, 97.37, 及び 14.7 ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 147.1 (100, M+H⁺), 132.0 (20), 及び 105.0 (40)。

【0245】

4.6 酢酸2-{[4-(メチルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル(509)の合成:

[0226] 4-(メチルチオ)-1, 3-チアゾール-2-アミン(508, 672mg, 4.60ミリモル)をテトラヒドロフラン(10.0mL)に溶かしてスイカ色の溶液を得て、0℃へ冷やした。塩化アセチルサリチロイル(0.9915g)のテトラヒドロフラン(1.4mL)溶液を1分にわたり滴下し、浴を外して、反応物をそのまま約40

分にわたり室温まで温めながら、反応物を攪拌した。トリエチルアミン (0.670 mL, 4.81 ミリモル) を3分にわたり滴下して黒ずんだ懸濁液を得て、これを15時間攪拌した。中粒度フリットで濾過することによってスラリーより固形物を取り出して、この固形物をTHF (約20 mL) で洗浄して、得られた溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶かし、マグネソール (magnesol) のプラグに通して濾過して極性のある着色した不純物を除去し、濃縮して橙色の結晶性固形物 (1.35 g) を得た。この粗製材料をシリカゲル上へ酢酸エチルで吸着させ、MPLC (それぞれ6:1、4:1、3:1、及び2:1の1リットルのヘキサン: EtOAcで溶出させる) によって精製した。画分をプールして蒸発させて、509 (660.8 mg, 47%) をほぼ無色の固形物として得た。

【0246】

10

[0227] (509) のデータ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (br s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 及び 2.22 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168.8, 163.9, 158.3, 148.5, 145.2, 132.7, 129.5, 126.5, 125.8, 123.3, 105.4, 20.7, 及び 15.0 ppm.; MS (ESI+) m/z (相対強度): 331.2 (20, $\text{M}+\text{Na}^+$), 309.3 (25, $\text{M}+\text{H}^+$), 267.3 (70), 189.2 (30), 147.2 (100), 121.1 (40), 100.1 (20), 及び 83.1 (65) m/z . MS (ESI-) m/z (相対強度): 265.3 (80, $\text{M}-\text{H}^-$).

【0247】

4. 7 酢酸 2- { [4- (メチルスルホニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (62) の合成:

20

[0228] 酢酸 2- { [4- (メチルチオ) -1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (509, 201.1 mg, 0.6521 ミリモル) を塩化メチレン (21 mL) に溶かして、 m -クロロ過安息香酸 (317.1 mg, 1.378 ミリモル) を1回分量で加えた。この反応物に蓋をして、室温で100分間攪拌すると、このときこの混合物のHPLC分析は、所望のスルホンへの完全な変換を示した。この反応物を20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (20 mL) で冷まし、5分間攪拌して、層を分離させた。有機物を飽和 NaHCO_3 溶液と塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の白い固形物 (211.0 mg) を得た。この粗生成物を還流の酢酸エチル/ヘキサン (5.0:2.0 mL) より再結晶させ、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、62 (133.4 mg, 61%) を無色の結晶性固形物として得た。

30

【0248】

[0229] (62) のデータ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 及び 2.23 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168.8, 164.8, 160.1, 148.6, 148.3, 133.1, 129.6, 126.0, 125.9, 123.4, 120.2, 42.0, 及び 20.7 ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 341.1 (10, $\text{M}+\text{H}^+$), 299.1 (20), 163.2 (15), 121.1 (100), 100.1 (15), 及び 83.0 (50) m/z . MS (ESI-) m/z (相対強度): 339.2 (10, $\text{M}-\text{H}^-$) m/z .

【0249】

40

4. 8 2-ヒドロキシ-N- [4- (メチルスルホニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (60) の合成:

[0230] 酢酸 2- { [4- (メチルスルホニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (62, 118.2 mg, 0.3473 ミリモル) を濃塩酸 (2.0 mL) に懸濁させて、迅速に攪拌した。このスラリーは、一時的に均質になってから、再沈殿する。この懸濁液を50℃で16時間迅速に攪拌した後で、冷却して、細かいフリット漏斗で濾過した。固形物を水 (約5 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、(60) を無色の粉末として得た。

【0250】

[0231] (60) のデータ: 融点 = 231-235 °C (密封管); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6

50

) δ 12.30 (br s, 1H), 11.64 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (br dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 及び 3.25 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165.0, 159.4, 157.3, 148.3, 134.8, 130.3, 120.5, 119.8, 117.2, 116.4, 及び 42.0 ppm. MS (ESI+) m/z (相対強度): 321.3 (30, $\text{M}+\text{Na}^+$), 299.1 (10, $\text{M}+\text{H}^+$), 242.1 (10), 201.1 (30), 179.1 (20), 121.1 (100), 100.1 (20), 及び 56.0 (20) m/z . MS (ESI-) m/z (相対強度): 297.2 (100, $\text{M}-\text{H}^-$) m/z .

【0251】

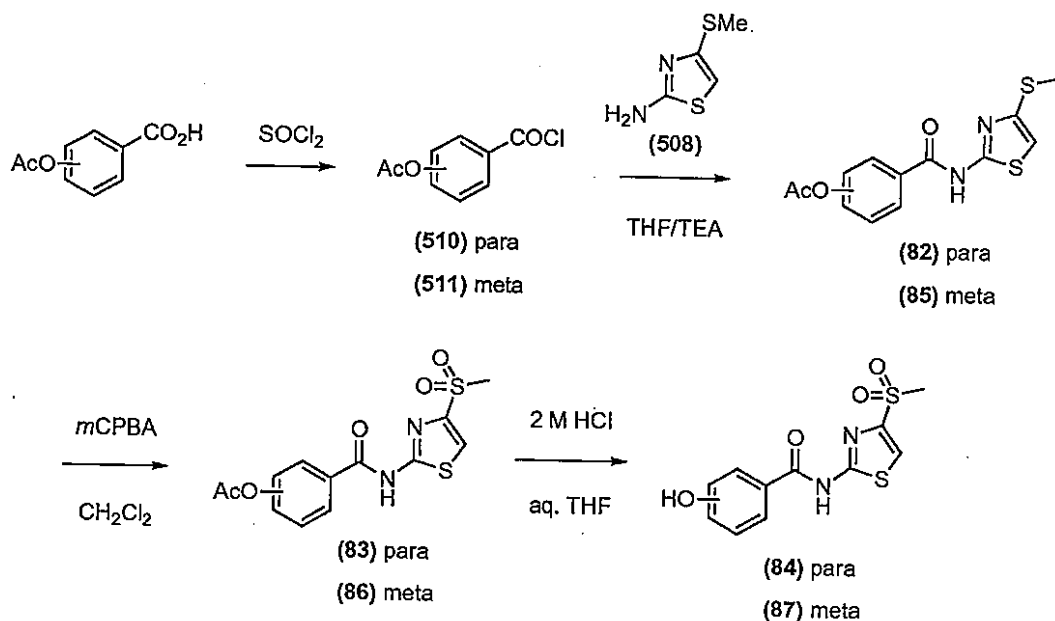
5. 0 4-ヒドロキシ-N-[4-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(84)及び3-ヒドロキシ-N-[4-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(87)の合成の一般手順

10

[0232] 化合物: 4-ヒドロキシ-N-[4-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(84)と3-ヒドロキシ-N-[4-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(87)は、以下の一般的な合成スキームに従って製造した:

【0252】

【化12】



20

30

【0253】

5. 1 酢酸4-(クロロカルボニル)フェニル(510)の合成

[0233] 4-アセトキシ安息香酸(2.50 g, 13.9ミリモル)へ塩化チオニル(11.1 mL, 15.3ミリモル)を加えて、この反応物を温めて還流させた。この反応物を3.5時間加熱後に冷やして、真空中で濃縮して、無色のオイルを得た。残渣ヘトルエンを加えて、この混合物を真空中で濃縮して、残留の塩化チオニルを除去した。この方法をさらに2回繰り返して、510(2.54 g, 92%)を無色のオイルとして得た。この材料を追加の精製なしに次の工程に使用した。

40

【0254】

(510)のデータ: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm.

5. 2 酢酸3-(クロロカルボニル)フェニル(511)の合成

[0234] 上記の手順を使用して、塩化チオニル(11.1 mL, 15.3ミリモル)及び3-アセトキシ安息香酸(2.50 g, 13.9ミリモル)との反応によって、511(2.72 g, 99%)を無色のオイルとして得た。この材料を追加の精製なしに次の工程に使用した。

50

【0255】

[0235] (511) のデータ： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (ddd, $J = 8, 2, 1$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8, 2, 1$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm。

【0256】

5. 3 酢酸4- { [4-(メチルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (82) の合成

[0236] 510 (0.815 g, 4.10ミリモル) 及び乾燥THF (20.0 mL) の溶液ヘトリエチルアミン (0.572 mL, 4.10ミリモル) 及び乾燥THF (5.00 mL) の溶液に続いて、乾燥THF (15.0 mL) に溶かした508 (0.500 g, 3.42ミリモル) の溶液を加えた。この反応物を室温で攪拌した。一晩攪拌後、この反応物を真空中で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンの間に分配した。ジクロロメタン層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回、次いで1M HCl水溶液で2回洗浄した。ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製の82 (1.15 g, >100%) を茶褐色の固形物として得た。この粗生成物をジエチルエーテルに懸濁させ、攪拌して、濾過した。フィルターパッドをエーテルで数回洗浄し、真空中で乾燥させて、82 (0.692 g, 63%) を淡褐色の固形物として得た。

10

【0257】

[0237] (82) のデータ：融点=185.7-188.7 °C； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 100.1 (37), 122.2 (98.3), 163.2 (49), 309.2 (100), 331.2 (29) m/z . MS (ESI-) m/z (相対強度): 111.0 (16), 203.2 (31), 307.2 (100)。

20

【0258】

5. 4 酢酸3- { [4-(メチルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (85) の合成

[0238] 511 (0.815 g, 4.10ミリモル) 及び乾燥THF (25.0 mL) の溶液ヘトリエチルアミン (0.572 mL, 4.10ミリモル) に続いて乾燥THF (10.0 mL) に溶かした508 (0.500 g, 3.42ミリモル) の溶液を加えた。この反応物を室温で攪拌した。一晩攪拌後、この反応物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かして、水で1回、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で3回、そして塩水で1回洗浄した。この酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製の85 (1.28 g, >100%) を赤いフォームとして得た。この粗生成物をジクロロメタンに溶かした。このジクロロメタン溶液ヘシリカゲルを加えて、この懸濁液を真空中で濃縮した。残渣を90 gシリカゲルカートリッジの上にロードして、ヘキサン中20%酢酸エチルの溶液を使用して、カラムを溶出させた。主要生成物の適正な画分を合わせて真空中で濃縮して、85 (0.614 g, 58%) を黄褐色の固形物として得た。この材料を追加の精製なしに次の工程に使用した。

30

【0259】

[0239] (85) のデータ： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8, 2, 1$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm。

40

【0260】

5. 5 酢酸4- { [4-(メチルスルホニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (83) の合成

[0240] ジクロロメタン (30 mL) に溶かした m -クロロ過安息香酸 (1.0 g, 6.0ミリモル, 最大77%) の溶液を82 (0.63 g, 2.0ミリモル) のジクロロメタン (60 mL) 懸濁液ヘ加えた。反応物は均質になり、この濃褐色の溶液は、経時的により淡くなった。1.25時間後、この反応物ヘ飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて

50

、この反応混合物を20分間激しく攪拌した。この黄色い混合物を水で希釈して、得られた層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回、塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、ベージュ色の固形物を得た。この粗生成物を50%酢酸エチル/ヘキサン(220 mL)より再結晶させた。4日後、この懸濁液を濾過し、フィルターパッドをヘキサンに次いでジエチルエーテルで洗浄し、55℃の真空で一晩乾燥させて、83(0.20 g, 30%)を淡橙色の固形物として得た。濾液の真空での濃縮に続いて、得られた残渣をジエチルエーテルで摩砕して、得られた固形物を濾過して取ることによって、さらに45 mgの(83)を黄褐色の固形物として得た。

【0261】

[0241] (83)のデータ：融点=242-246℃(分解)；¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2(s, 1H), 8.18(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.13(s, 1H), 7.34(d, J=8.7 Hz, 2H), 3.25(s, 3H), 及び 2.32(s, 3H), ppm; MS(ESI+) m/z(相対強度): 121.1(40), 163.2(50), 230.8(10), 341.2(100), 363.2(70) m/z; MS(ESI-) m/z(相対強度): 339.3(100)。

10

【0262】

5. 6 酢酸3-[4-(メチルスルホニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバモイル]フェニル(86)の合成

[0242] 実施例83についての上記の手順を使用して、ジクロロメタン(30 mL)に溶かしたm-クロロ過安息香酸(1.0 g, 6.0ミリモル、最大77%)とジクロロメタン(30 mL)に溶かした85(0.61 g, 2.0ミリモル)より、粗製の(86)を白い固形物として得た。この粗生成物をジエチルエーテル(30 mL)中で30分間攪拌し、濾過し、空気乾燥させて、86(0.59 g, 87%)を白い固形物として得た。

20

【0263】

[0243] (86)のデータ：融点=209-212℃；¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.05(d, J=8 Hz, 1H), 7.91(t, J=2 Hz, 1H), 7.62(t, J=8 Hz, 1H), 7.45(d, J=8 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 及び 2.32(s, 3H), ppm; MS(ESI+) m/z(相対強度): 121.1(20), 163.2(20), 299.2(25), 341.2(100), 363.3(40), 380.8(10), 530.5(10), 719.3(5), 743.3(5) m/z; MS(ESI-) m/z(相対強度): 339.3(100)。

【0264】

30

5. 7 4-ヒドロキシ-N-[4-(メチルスルホニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(84)の合成

[0244] 83(0.12 g, 0.35ミリモル)のテトラヒドロフラン(3.0 mL)懸濁液へ2 M塩酸(3.0 mL)を加えて、得られた懸濁液を温めて還流させた。この反応物は、加熱により均質になった。1.5時間還流後、この反応物をそのまま室温へ冷やしてから、ジエチルエーテルと水の間に分配した。エーテル層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、及び塩水で洗浄した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルで摩砕し、溶媒を窒素流の下で除去して、得られた固形物を55℃の真空で乾燥させて、84(0.086 g, 82%)を淡黄色の固形物として得た。

40

【0265】

[0245] (84)のデータ：融点=253-255℃(分解)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9(s, 1H), 10.4(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.03(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.89(d, J=8.7 Hz, 2H), 及び 3.24(s, 3H) ppm. MS(ESI+) m/z(相対強度): 121.1(100), 299.3(40), 321.2(25), 355.3(5) m/z. MS(ESI-) m/z(相対強度): 297.3(100)。

【0266】

5. 8 3-ヒドロキシ-N-[4-(メチルスルホニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(87)の合成

[0246] 実施例84についての上記の手順を使用して、テトラヒドロフラン(10 mL)に溶かした化合物86(0.36 g, 1.0ミリモル)と2 M塩酸(10 mL)より、

50

エーテル層を真空で濃縮した後で、87 (0.29 g, 91%) を白い固形物として得た。

【0267】

[0247] (87) のデータ：融点=258-259 °C (分解) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.1 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 及び 3.25 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 218.3 (10), 299.3 (100), 321.2 (40) m/z ; MS (ESI-) m/z (相対強度): 297.3 (100)。

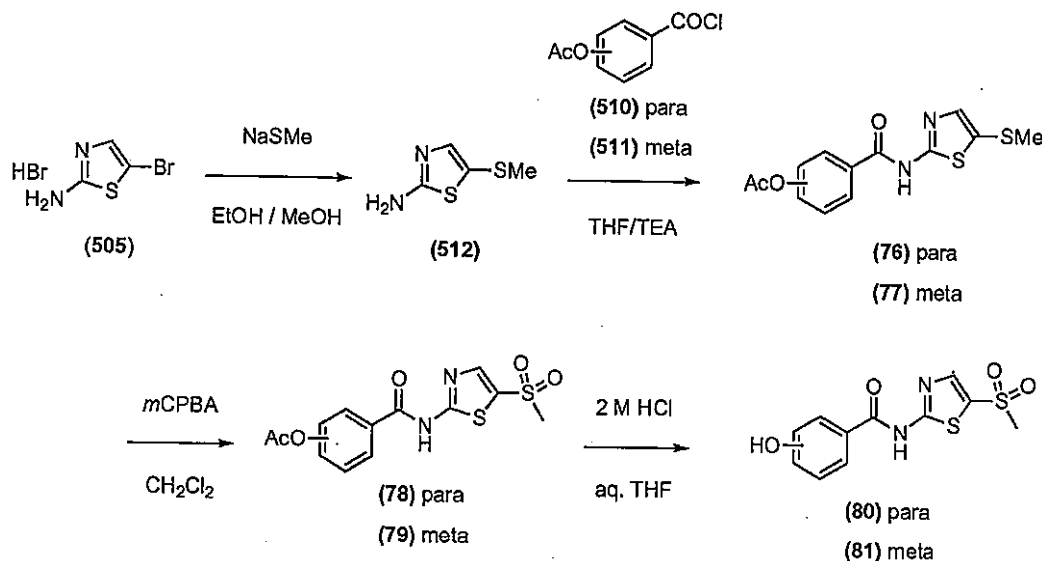
【0268】

6. 0 4-ヒドロキシ-N-[5-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(80)及び3-ヒドロキシ-N-[5-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(81)の合成の一般手順

[0248] 化合物：4-ヒドロキシ-N-[5-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(80)及び3-ヒドロキシ-N-[5-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド(81)は、以下の一般的な合成スキームに従って製造した：

【0269】

【化13】



【0270】

6. 1 5-(メチルチオ)-1,3-チアゾール-2-アミン(512)の合成

[0249] 2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭化水素酸塩：505 (2.50 g, 14.0ミリモル)の無水エタノール(18.0 mL)懸濁液へメタノール(18.0 mL)に溶かしたナトリウムチオメトキシド(1.09 g, 14.8ミリモル)の溶液を5分にわたり加えた。反応物は均質になった。この反応物へメタノール(12.0 mL)に溶かしたナトリウムチオメトキシド(1.09 g, 14.8ミリモル)の第二溶液を加えた。この反応物を45°Cまで40分間温めてから、加熱器を外して、この反応物をそのまま室温で一晩攪拌すると、このとき薄層クロマトグラフィー(1:1 EtOAc/ヘキサン)は、ほとんどの出発材料が新たな生成物の生成に伴って消費されたことを示した。この反応物へ追加のナトリウムチオメトキシド(0.20 g, 2.85ミリモル)を加えて、この反応物を再び50°Cへ温めた。2時間加熱後、この反応物を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶かし、水で3回、塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、512 (1.12 g, 55%)を橙色の固形物として得た。

【0271】

[0250] (512) のデータ： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (s, 2H), 6.97 (s

10

20

30

40

50

, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm。

6. 2 酢酸 4- { [5-(メチルスルファニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (76) の合成

[0251] 実施例 82 の合成の手順に従って、乾燥 THF (25.0 mL) に溶かした中間体 510 (0.815 g, 4.10 ミリモル)、トリエチルアミン (0.572 mL, 4.10 ミリモル)、及び乾燥 THF (10.0 mL) に溶かした 512 (0.500 g, 3.42 ミリモル) より、76 (0.887 g, 84%) を黄褐色の固形物として得た。

【0272】

[0252] (76) のデータ：融点 = 193.3-195.5 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1 2.8 (br. s., 1H), 8.13 (d, J = 8.71 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.71 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 121.0 (100), 163.2 (48), 309.2 (34) m/z. MS (ESI-) m/z (相対強度): 292.2 (100), 307.3 (48).

【0273】

6. 3 酢酸 3- { [5-(メチルスルファニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (77) の合成

[0253] 実施例 85 の合成の手順に従って、乾燥 THF (25.0 mL) に溶かした中間体 511 (0.815 g, 4.10 ミリモル)、トリエチルアミン (0.572 mL, 4.10 ミリモル)、及び乾燥 THF (10.0 mL) に溶かした 512 (0.500 g, 3.42 ミリモル) より、77 (0.681 g, 65%) を黄褐色の固形物として得た。

【0274】

[0254] (77) のデータ：融点 = 135.2-136.2 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1 2.8 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.86 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.43 (ddd, J = 8, 2, 1 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 121.0 (40), 163.2 (100), 309.2 (85), 331.2 (11) m/z; MS (ESI-) m/z (相対強度): 292.3 (100), 307.3 (49).

【0275】

6. 4 酢酸 4- { [5-(メチルスルホニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] カルバモイル} フェニル (78) の合成

[0255] ジクロロメタン (35.0 mL) に溶かした 76 (0.841 g, 2.73 ミリモル) の溶液へジクロロメタン (10.0 mL) に溶かした m-クロロ過安息香酸 (0.611 g, 2.73 ミリモル、最大 77%) の溶液を 15 分にわたり滴下して、この反応物を室温で 1.25 時間攪拌した。この反応物へジクロロメタン (10.0 mL) に溶かした m-クロロ過安息香酸 (0.611 g, 2.73 ミリモル) の第二溶液を 15 分にわたり加えて、得られた溶液を室温でさらに 2.5 時間攪拌した。この反応物をジクロロメタンと飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回、そして塩水で 1 回洗浄した。ジクロロメタン層を真空で (乾燥させずに) 濃縮して、粗製の 78 (0.80 g, 86%) を得た。この粗生成物をクロロホルム (250 mL) とともに攪拌して、この懸濁液を濾過した。このパッドをクロロホルムで 1 回洗浄して空気乾燥させて、78 (0.559 g, 60%) を白い固形物として得た。

【0276】

[0256] (78) のデータ：融点 = 279.6-280.6 °C ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1 3.3 (br. s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.71 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.71 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 121.0 (100), 163.2 (72), 341.2 (63), 363.2 (59) m/z; MS (ESI-) m/z (相対強度): 259.3 (17), 339.3 (100)。

【0277】

6. 5 酢酸 3- { [5-(メチルスルホニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] カ

10

20

30

40

50

ルバモイル) フェニル (79) の合成

[0257] ジクロロメタン (25.0 mL) に溶かした 77 (0.630 g, 2.04 ミリモル) の溶液へジクロロメタン (8.0 mL) に溶かした m-クロロ過安息香酸 (0.458 g, 2.04 ミリモル、最大 77%) の溶液を 15 分にわたり滴下した。この反応物を室温で 1.25 時間攪拌した。次いで、この反応物へジクロロメタン (8.0 mL) に溶かした m-クロロ過安息香酸 (0.458 g, 2.04 ミリモル) の第二溶液を 10 分にわたり加えて、室温でさらに 4.5 時間攪拌した。次いで、この反応物をジクロロメタンと飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で再び洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回、そして塩水で 1 回洗浄した。ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗製の 79 (0.704 g, >100%) を得たが、これには微量の残留 3-クロロ安息香酸が混ざっていた。この粗生成物を酢酸エチルに再び溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 3 回洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、真空中で濃縮して、黄褐色の固形物を得た。残渣を THF に溶かして、この淡褐色の溶液をマグネゾール (Magnesol) のプラグに通して濾過した。このフィルターパッドを THF でよく洗浄し、無色の濾液を真空中で濃縮して、79 (0.530 g, 76%) を白い固形物として得た。

10

【0278】

[0258] (79) のデータ：融点 = 186.5 °C (分解) ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8, 2, 1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 121.0 (31), 163.2 (100), 341.2 (75), 363.2 (24) m/z; MS (ESI-) m/z (相対強度): 259.2 (22), 339.2 (100)。

20

【0279】

6. 6 4-ヒドロキシ-N-[5-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (80) の合成

[0259] 78 (0.439 g, 1.29 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20.0 mL) 懸濁液へ 2 M 塩酸 (45.0 mL) を加えて、この懸濁液を温めて還流させた。この反応物は、加熱により均質になった。4 時間還流後、この反応物をそのまま室温へ冷やして、室温で一晩静置させた後で、この反応物を濾過した。フィルターパッドを水で洗浄してから 70 °C の真空中で乾燥させて、80 (0.2489 g, 64.6%) を白い結晶性固形物として得た。

30

【0280】

[0260] (80) のデータ：融点 = 約 242 °C (分解)。次いで、分解した固形物は、25.25-255.5 °C で融けた ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (br. s., 1H), 10.5 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.71 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.71 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 121.1 (100), 299.2 (10), 321.1 (4) m/z; MS (ESI-) m/z (相対強度): 177.2 (16), 217.2 (24), 297.2 (100)。

【0281】

6. 7 3-ヒドロキシ-N-[5-(メチルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (81) の合成

40

[0261] 79 (0.370 g, 1.09 ミリモル) のテトラヒドロフラン (17.0 mL) 懸濁液へ 2 M 塩酸 (40.0 mL) を加えて、この反応物を温めて還流させた。この反応物は、加熱により均質になった。4 時間還流後、この反応物をそのまま室温へ冷やして、真空中で濃縮した。残渣を水に懸濁させて、濾過した。フィルターパッドを水で洗浄し、空気乾燥させてから、最少量の温 THF に再び溶かした。この温 THF 溶液へ水をこの溶液が濁るまで加え、得られた混合物をそのまま室温へ冷やした。追加の水を加えると、静置時に、白い固形物が生成した。この結晶性の生成物を濾過し、フィルターパッドを水で洗浄し、70 °C の真空中で乾燥させて、81 (0.182 g, 56%) を白い結晶性固形物として得た。

【0282】

50

[0262] (81) のデータ：融点 = 271.1-272.3 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 3.2 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z (相対強度): 100.1 (42) 121.1 (100), 299.2 (44), 321.1 (8) m/z ; MS (ESI-) m/z (相対強度): 217.2 (29), 297.2 (100)。

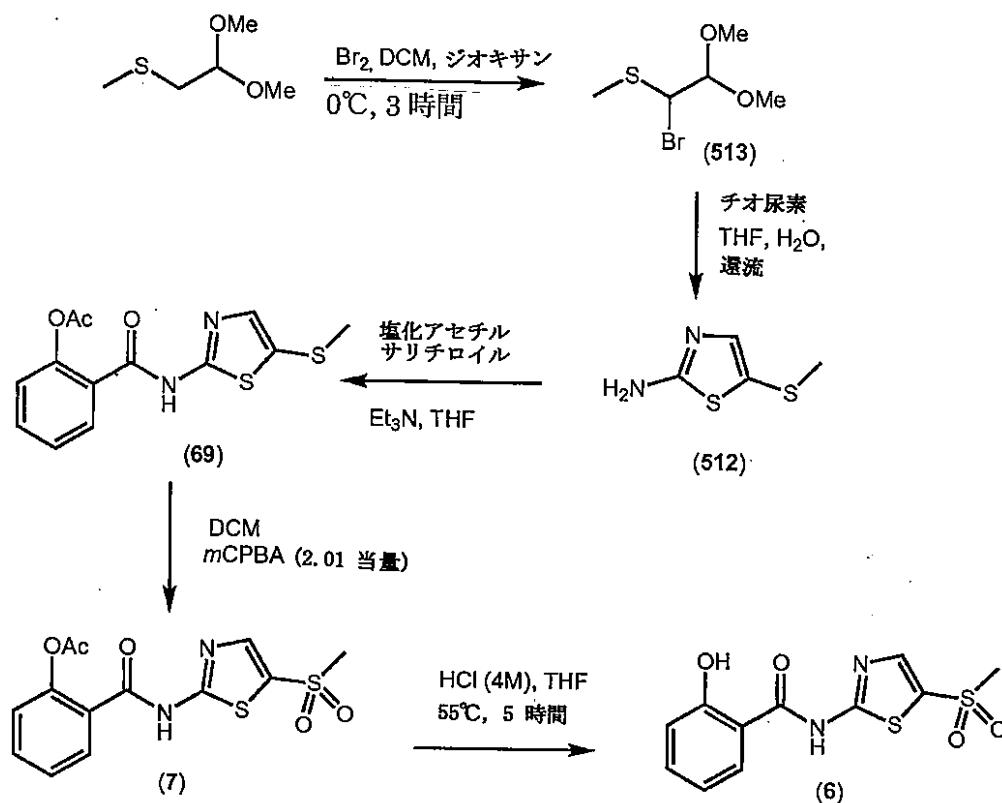
【0283】

7. 0 2-ヒドロキシ-N-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(6)の合成

[0263] 化合物：2-ヒドロキシ-N-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(6)は、以下の合成スキームに従って製造した：

【0284】

【化14】



【0285】

7. 1 5-(メチルチオ)チアゾール-2-アミン(512)の代替合成法

[0264] (メチルチオ)アセトアルデヒドジメチルアセタール(5.00 g, 36.7 ミリモル、1.0 当量)のDCM(80 mL)攪拌溶液へ臭素(1.9 mL, 37.1 ミリモル、1.01 当量)及びジオキサン(0.1 cm³, 0.3 当量)のDCM(20 mL)溶液を0°Cで3時間にわたり滴下した。この混合物をそのまま室温へ温めて、この温度で30分間攪拌すると、最後にNMR分析は、出発材料の消失を明らかにした。DCMを真空で除去した。粗製の臭化物(513)をTHF(50 mL)に溶かして、これにチオ尿素(5.58 g, 2.0 当量)のTHF(100 mL)及び水(20 mL)溶液の添加を続けた。この溶液を一晩還流させた。溶媒を真空で除去して、この粗生成物をEtOAc(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水溶液で洗浄して、無水MgSO₄で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィーを通した生成物の精製によって、求められる生成物、2-アミノ-5-メチルチオチアゾール(512)(1.35 g, 収率25.2%)を茶褐色の固形物として得た。

【0286】

[0265] (512)のデータ：TLC(シリカゲル) $R_f = 0.2$ (1:1, ヘキサン:EtOAc);

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz), 2.35 (3H, s, CH_3), 5.46 (2H, s, NH_2), 7.06 (1H, s, CH); ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz), 2.29 (3H, s, CH_3), 6.96 (1H, s, CH), 7.16 (2H, s, NH_2); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), 22.6, 115.8, 144.9, 171.8; m/z ($\text{CI} + \text{H}$) $^+$ 147; HRMS, 実測値, m/z 147.00540, $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2\text{S}_2(\text{MH}^+)$ 理論値 m/z , 147.00507 (+2.4 ppm)。

【0287】

7. 2 酢酸 2- (5- (メチルチオ) チアゾール-2-イルカルバモイル) フェニル (69) の合成

[0266] 窒素の下で、5- (メチルチオ) チアゾール-2-アミン (700.0 mg, 4.79 mmol, 1.0 当量) の乾燥 THF (mL) 攪拌溶液へ塩化アセチルサリチロイル (1.237 g, 6.20 mmol, 1.3 当量) の THF (40 mL) 溶液を加えた。これにトリエチルアミン (0.67 mL, 4.79 mmol, 1.0 当量) の添加を続けた。この反応混合物を室温で攪拌して、TLC によってモニタリングした。2 時間後、反応物を焼結漏斗に通して濾過して、溶媒を真空で除去した。この粗生成物を EtOAc (150 mL) に溶かして、1 M HCl と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でそれぞれ 2 回洗浄した。有機画分を MgSO_4 で乾燥させて、溶媒の除去を続けた。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、純粋な生成物、69 (1.450 g, 98%) を固形物として得た。

【0288】

[0267] (69) のデータ：融点 = 145-147°C; TLC (シリカゲル) R_f = 0.36 (ヘキサン : EtOAc, 1 : 1); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), 2.23 (3H, s, CH_3), 2.47 (3H, s, CH_3), 7.28 (1H, dd, J = 1.0, 8.0 Hz, ArH), 7.41 (1H, td, J = 1.0, 7.6 Hz, ArH), 7.56 (1H, s, CH), 7.63 (1H, td, J = 1.7, 8.0 Hz, ArH), 7.78 (1H, dd, J = 1.7, 7.6 Hz, ArH), 12.70 (1H, s, NH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz), 21.1, 22.0, 123.7, 124.6, 126.2, 126.9, 130.0, 133.1, 141.6, 148.9, 160.0, 164.5, 169.2; m/z (CI) 309 (MH^+); HRMS, 実測値 309.03654, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 理論値 309.03677, (-0.8 ppm)。

【0289】

7. 3 酢酸 2- (5- (メチルスルホニル) チアゾール-2-イルカルバモイル) フェニル (7) の合成

[0268] 69 (1.1 g, 3.57 mmol, 1.0 当量) の DCM (50 mL) 攪拌溶液へ mCPBA (70~75%, 1.04 g, 4.2 mmol, 1.2 当量) の DCM (20 mL) 溶液を 30 分の時間にわたり滴下した。反応物を室温でさらに 30 分間攪拌した。DCM (20 mL) 中の mCPBA (70~75%, 1.04 g, 約 4.2 mmol, 1.18 当量) の第二分量を 30 分にわたり滴下した。この反応物を 1 時間攪拌した。この反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で冷まして、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と 1 M HCl でそれぞれ 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水溶液で洗浄して、無水 MgSO_4 で乾燥させた。真空での溶媒除去とフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 EtOAc, Hex $\rightarrow$ EtOAc) によって、7 (1.15 g, 95%) を白い固形物として得た。

【0290】

[0269] (7) のデータ：融点 = 173-175°C; TLC (シリカゲル) R_f = 0.27 (EtOAc); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), 2.25 (3H, s, CH_3), 3.38 (3H, s, CH_3), 7.31 (1H, dd, J = 1.0, 8.0 Hz, ArH), 7.44 (1H, td, J = 1.0, 7.6 Hz, ArH), 7.67 (1H, td, J = 1.6, 7.6 Hz, ArH), 7.83 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz, ArH), 8.17 (1H, s, CH); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), 21.1, 46.2, 123.8, 122.2, 126.3, 130.1, 130.7, 133.6, 144.6, 149.0, 163.3, 165.3, 169.2; MS m/z ($\text{CI} + \text{H}$) $^+$ 341, (100%), 299 (36%), 221 (83%)。

【0291】

7. 3 2-ヒドロキシ-N- (5- (メチルスルホニル) チアゾール-2-イル) ベンズアミド (6) の合成

[0270] THF (20 mL) に溶かした 7 (1.0 g, 2.94 mmol, 1.0 当量) の溶液を攪拌下に 2 M HCl (100 mL) へ加えた。この反応物を 1 時間還流させ

10

20

30

40

50

て、そのまま1時間にわたり攪拌下に冷やした。焼結ガラス漏斗を使用して生成物を濾過し、蒸留水とTHFで洗浄し、高真空で乾燥させて、834mg(95%)の(6)を無色の固形物として得た。

【0292】

[0271] (6) のデータ：融点=282-283 °C；¹H-NMR (DMSO-d, 400 MHz), 3.39 (3H, s, CH₃SO₂), 7.01 (1H, t, J= 7.5 Hz, ArH), 7.10 (1H, d, J= 7.5 Hz, ArH), 7.52 (1H, t, J= 7.5 Hz, ArH), 7.96 (1H, d, J= 7.5 Hz, ArH) 及び 8.17 (1H, s, 4'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d) 46.2, 117.0, 117.6, 120.1, 130.5, 130.8, 135.2, 144.2, 157.7, 163.1 及び 165.6; MS (CI) m/z 299 (MH⁺) 及び316 (MNH₄⁺); HRMS, 実測値, m/z 299.01696, C₁₁H₁₁N₂O₄S₂(MH⁺) 理論値 m/z, 299.01602.

10

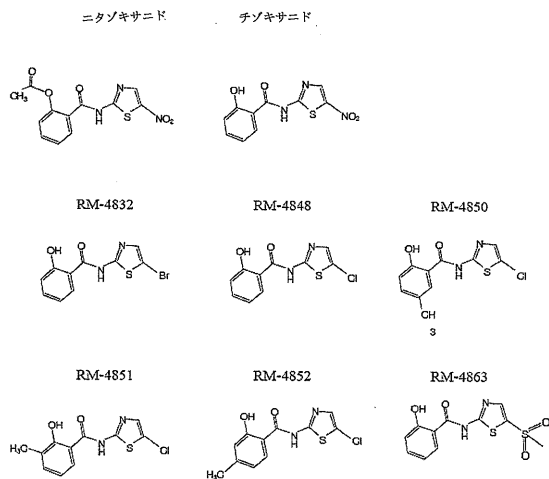
【0293】

[0272] 上記のことは、特に好ましい態様に関連するが、本発明はそれに限定されないことを理解されたい。当業者には、開示される態様に対して様々な修飾をなし得ること、そしてそのような修飾が本発明の範囲内にあると企図されることが考えられよう。

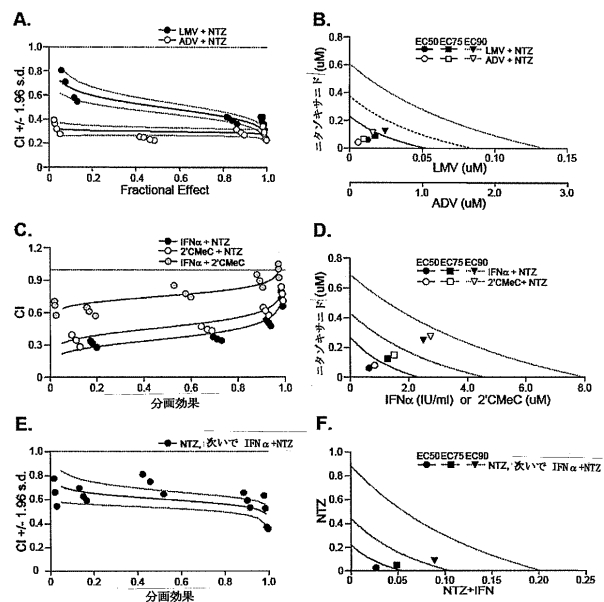
【0294】

[0273] 本明細書に引用される出版物、特許出願、及び特許は、いずれもその全体において参照により本明細書に組み込まれる。

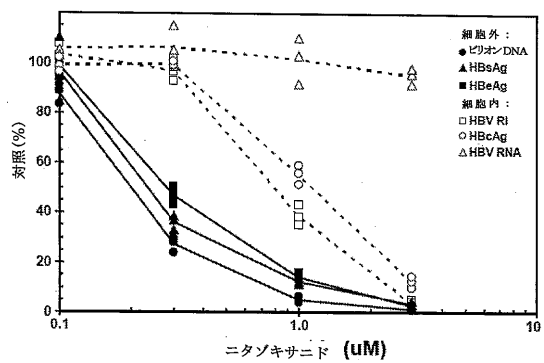
【図1】



【図2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 F 9/572 (2006.01) A 6 1 K 31/662
A 6 1 K 31/662 (2006.01)

(31)優先権主張番号 61/056,369

(32)優先日 平成20年5月27日(2008.5.27)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(74)代理人 100157923

弁理士 鶴喰 寿孝

(72)発明者 センプル, ジェイ・エドワード

アメリカ合衆国フロリダ州33624, タンパ, アトリー・プレイス 13715

(72)発明者 ロッシンノル, ジャンーフランソワ

アメリカ合衆国フロリダ州33710, セント・ピーターズバーグ, パーク・ストリート 510

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 国際公開第2006/031566 (WO, A1)

特表2002-528537 (JP, A)

国際公開第2007/008541 (WO, A1)

国際公開第2005/041665 (WO, A1)

特開平02-017177 (JP, A)

特公昭27-000122 (JP, B1)

国際公開第2007/002559 (WO, A1)

特表2009-535318 (JP, A)

SOMORAI, T. et al, New acylated 1,2,4-triazoles as antiviral agents, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), 1986年, Vol.319, No.3, p.238-42

BELLONE D, ANNALI DI CHIMICA, イタリア, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, 1964年 1月 1日, V5 N54, P510-519

MULLER, J. et al, In vitro effects of thiazolides on Giardia lamblia WB clone C6 cultured axenically and in coculture with Caco2 cells, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006年, Vol.50, No.1, p.162-170

ZIEGLER, C. et al, 2-Aminothiazolesulfonamides, Journal of Organic Chemistry, 1960年, Vol.25, p.1454-1455

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)