

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7281822号
(P7281822)

(45)発行日 令和5年5月26日(2023.5.26)

(24)登録日 令和5年5月18日(2023.5.18)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 209/42 (2006.01)	C 0 7 D 209/42	C S P
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
請求項の数 50 (全142頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2020-515831(P2020-515831)	(73)特許権者	306010244 ラトガーズ、ザ ステイト ユニバーシテ ィ オブ ニュージャージー アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 9 0 1 , ニュー ブランスウィック , サマーセット ストリート 8 3
(86)(22)出願日	平成30年5月25日(2018.5.25)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(65)公表番号	特表2020-527597(P2020-527597 A)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(43)公表日	令和2年9月10日(2020.9.10)	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(86)国際出願番号	PCT/US2018/034724	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開番号	WO2018/218192	(74)代理人	230113332
(87)国際公開日	平成30年11月29日(2018.11.29)		
審査請求日	令和3年5月11日(2021.5.11)		
(31)優先権主張番号	62/511,851		
(32)優先日	平成29年5月26日(2017.5.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/523,156		
(32)優先日	平成29年6月21日(2017.6.21)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

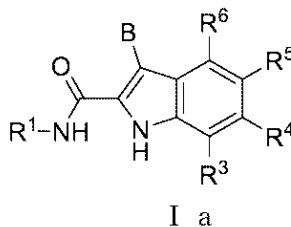
(54)【発明の名称】 細菌の排出ポンプ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I a

【化118】



[式中、

B は (C 2 - C 8) アルケニル、(C 2 - C 8) アルキニル、(C 1 - C 4) ハロアルキル、(C 1 - C 4) アルコキシ、(C 1 - C 4) ハロアルコキシ、(C 3 - C 7) カルボシクリル、(C 3 - C 7) カルボシクリル - (C 1 - C 4) アルキル - 、(C 3 - C 7) カルボシクリル - (C 2 - C 6) アルキニル - 、アリール、アリール - (C 1 - C 4) アルキル - 、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C 1 - C 4) アルキル - 、3 ~ 7 員単環式複素環、または3 ~ 7 員単環式複素環 - (C 1 - C 4) アルキル - であり、ここで、B の任意の (C 3 - C 7) カルボシクリル、(C 3 - C 7) カルボシクリル - (C 1 - C 4) アルキル - 、(C 3 - C 7) カルボシクリル - (C 2 - C 6) アルキニル - 、アリール、アリール -

(C₁ - C₄)アルキル -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₄)アルキル -、3 ~ 7員単環式複素環、または3 ~ 7員単環式複素環 - (C₁ - C₄)アルキル - は任意で1つ以上のZ¹基で置換され、

各R¹は独立して、

(a) -NHNH₂、-C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})、-NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})、及び-NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})からなる群から選択される1つ以上の基で置換されるかまたは-NR^{b2}R^{c2}から独立して選択される2つ以上の基で置換される(C₁ - C₁₄)アルキルであり、ここで、(C₁ - C₁₄)アルキルは任意で独立して1つ以上のハロ、(C₁ - C₄)アルキルもしくは(C₃ - C₇)カルボシクルで置換されるか、または

(b) (C₃ - C₇)カルボシクル、(C₃ - C₇)カルボシクル - (C₁ - C₄)アルキル -、4 ~ 7員単環式ヘテロシクル、または4 ~ 7員単環式ヘテロシクル - (C₁ - C₄)アルキル - であり、ここで、各(C₃ - C₇)カルボシクルまたは(C₃ - C₇)カルボシクル - (C₁ - C₄)アルキル - は、1つ以上のZ²またはZ³で独立して置換され、各4 ~ 7員単環式ヘテロシクルまたは4 ~ 7員単環式ヘテロシクル - (C₁ - C₄)アルキル - は、独立して1つ以上のZ²またはZ³で置換され、R¹の任意の(C₃ - C₇)カルボシクル、(C₃ - C₇)カルボシクル - (C₁ - C₄)アルキル -、または4 ~ 7員単環式ヘテロシクルは、任意で独立して1つ以上のハロ、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクルで置換され、そしてここで、R¹の4 ~ 7員単環式ヘテロシクル - (C₁ - C₄)アルキル - は、任意で独立して1つ以上のハロ、(C₁ - C₆)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクルで置換され、

R³は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁴は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁵は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁶は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

各Z¹は独立してハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、-CO₂H、ベンジルオキシ、または(C₁ - C₄)ハロアルコキシであり、

各Z²は独立して-NR^{b3}R^{c3}、-NHNH₂、-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})、-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^c

10

20

30

40

50

³) からなる群から選択され、

各 Z^3 は独立して1つ以上の Z^2 で置換され、任意で1つ以上の Z^4 で置換される - ($C_1 - C_6$) アルキルであり、

各 Z^4 は独立して八口または ($C_3 - C_7$) カルボシクリルであり、

各 R^{a2} は独立して水素、($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルであり、

各 R^{b2} 及び R^{c2} は独立して水素、($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルであり、

R^{d2} は ($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルであり、

各 R^{a3} は独立して水素、($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルであり、

各 R^{b3} 及び R^{c3} は独立して水素、($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルであり、かつ

R^{d3} は ($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルである]

の化合物またはその塩。

【請求項2】

B は ($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_1 - C_4$) 八口アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) 八口アルコキシ、($C_3 - C_7$) カルボシクリル、($C_3 - C_7$) カルボシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル -、アリール、アリール - ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ($C_1 - C_4$) アルキル -、3 ~ 7 員単環式複素環、または3 ~ 7 員単環式複素環 - ($C_1 - C_4$) アルキル - であり、ここで、Bの任意の ($C_3 - C_7$) カルボシクリル、($C_3 - C_7$) カルボシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル -、アリール、アリール - ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ($C_1 - C_4$) アルキル -、3 ~ 7 員単環式複素環、または3 ~ 7 員単環式複素環 - ($C_1 - C_4$) アルキル - は任意で1つ以上の Z^1 基で置換され、各 R^1 は独立して、

(a) - $NHNH_2$ 、- $C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ 、- $NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})$ 、及び - $NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ からなる群から選択される1つ以上の基で置換されるかまたは - $NR^{b2}R^{c2}$ から独立して選択される2つ以上の基で置換される ($C_1 - C_{14}$) アルキルであり、ここで、($C_1 - C_{14}$) アルキルは任意で独立して1つ以上の ($C_1 - C_4$) アルキルもしくは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルで置換されるか、または

(b) ($C_3 - C_7$) カルボシクリル、($C_3 - C_7$) カルボシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル -、4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル、または4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル - であり、ここで、各 ($C_3 - C_7$) カルボシクリルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル - は、Zと、1つ以上のZで置換される - ($C_1 - C_6$) アルキルとからなる群から選択される1つ以上の基で独立して置換され、各4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリルまたは4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル - は、独立して、Zと、1つ以上のZで置換される - ($C_1 - C_6$) アルキルとからなる群から選択される1つ以上の基で置換され、各Zは - $NR^{b3}R^{c3}$ 、- $NHNH_2$ 、- $C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ 、- $NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})$ 、及び - $NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ からなる群から独立して選択され、各 ($C_3 - C_7$) カルボシクリル、($C_3 - C_7$) カルボシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル -、または4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリルは、任意で、1つ以上の ($C_1 - C_4$) アルキルで独立して置換され、そしてここで、 R^1 の4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - ($C_1 - C_4$) アルキル - は、任意で独立して1つ以上の八口、($C_1 - C_6$) アルキルまたは ($C_3 - C_7$) カルボシクリルで置換され、

R^3 は水素、八口、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) 八口アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) 八口アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、八口、- OH、- NO_2 、-

10

20

30

40

50

CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁴は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁵は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

10

R⁶は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

20

各Z¹は独立してハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、または(C₁-C₄)ハロアルコキシであり、

各R^{a2}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b2}及びR^{c2}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

R^{d2}は(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a3}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

30

各R^{b3}及びR^{c3}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、かつ

R^{d3}は(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルである、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R³は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、-OH、または(C₁-C₄)ハロアルコキシである、請求項1または2に記載の化合物または塩。

【請求項4】

R³は水素、OHまたはメトキシである、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物または塩。

40

【請求項5】

R⁴は水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項6】

R⁴は水素またはフェニルであり、ここで、前記フェニルは、任意で、ハロ、-OH、

50

- NO₂、- CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項7】

R⁴は水素またはフェニルであり、ここで、前記フェニルは任意で1つ以上のハロで置換される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項8】

R⁴は4-フルオロフェニルまたは水素である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項9】

R⁵は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、またはフェニルであり、ここで、前記フェニルは、任意で、ハロ、- OH、- NO₂、- CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項10】

R⁵は水素、4-フルオロフェニル、フェニル、または3,5-ジメチルフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項11】

R⁶は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、または(C₁ - C₄)ハロアルコキシである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項12】

R⁶は水素である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項13】

Bは(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₂ - C₆)アルキニル、アリール、アリール - (C₁ - C₄)アルキル -、ヘテロアリール、またはヘテロアリール - (C₁ - C₄)アルキル - であり、ここで、Bの任意の(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₂ - C₆)アルキニル、アリール、アリール - (C₁ - C₄)アルキル -、ヘテロアリール、またはヘテロアリール - (C₁ - C₄)アルキル - は、任意で、1つ以上のZ¹基で置換される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項14】

Bは(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₂ - C₄)アルキニル、アリール、アリール - (C₁ - C₄)アルキル -、またはヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃ - C₇)カルボシクリル、アリール、アリール - (C₁ - C₄)アルキル -、またはヘテロアリールは、任意で、1つ以上のZ¹基で置換される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項15】

Bは(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₂ - C₆)アルキニル、フェニル、フェニル - (C₁ - C₄)アルキル -、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₂ - C₆)アルキニル、フェニル、フェニル - (C₁ - C₄)アルキル -、または5～6員ヘテロアリールは、任意で、1つ以上のZ¹基で置換される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項16】

10

20

30

40

50

Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または5~6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または5~6員ヘテロアリールは、任意で、1つ以上のZ¹基で置換される、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項17】

Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチル、または6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチル、または6員ヘテロアリールは、任意で、1つ以上のZ¹基で置換される、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物または塩。

10

【請求項18】

Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(CH₂)-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチルまたはピリジニルであり、ここで、Bの任意のフェニル、フェニル-(CH₂)-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチルまたはピリジニルは、任意で、1つ以上のZ¹基で置換される、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項19】

各Z¹は独立してハロ、-OH、-CO₂H、ベンジルオキシ、または(C₁-C₄)ハロアルキルである、請求項1~18のいずれか1項に記載の化合物または塩。

20

【請求項20】

Bは4-フルオロフェニル、シクロプロピル、ベンジル、ピリジン-4-イル、4-ヒドロキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-カルボキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、フェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-シクロプロピルエチニル、または2-シクロプロピルエチルである、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項21】

R¹は、-NR^{b2}R^{c2}から独立して選択される2つ以上の基で置換される(C₁-C₁₄)アルキルであり、ここで、前記(C₁-C₁₄)アルキルは、任意で、1つ以上の(C₃-C₇)カルボシクリルで置換される、請求項1~20のいずれか1項に記載の化合物または塩。

30

【請求項22】

R¹は、-NR^{b2}R^{c2}から独立して選択される2つ以上の基で置換される(C₂-C₁₀)アルキルであり、ここで、前記(C₂-C₁₀)アルキルは、任意で、1つ以上の(C₃-C₇)カルボシクリルで置換される、請求項1~20のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項23】

R¹は、-NR^{b2}R^{c2}から独立して選択される2つ以上の基で置換される(C₄-C₈)アルキルである、請求項1~20のいずれか1項に記載の化合物または塩。

40

【請求項24】

R^{b2}及びR^{c2}はそれぞれ水素である、請求項1~21のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項25】

R¹は4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、前記4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、Z²と、1つ以上のZ²で置換される-(C₁-C₆)アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、各Z²は、-NR^{b3}R^{c3}、-NHNH₂、-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})、-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})からなる群から独立して選択され、前記4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁

50

- C₄) アルキル - は、任意で、1つ以上の (C₁ - C₆) アルキルで置換される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 26】

R¹ は 4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - であり、ここで、前記 4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - は、Z² と、1つ以上の Z² で置換される (C₁ - C₆) アルキルとからなる群から独立して選択される 1つ以上の基で置換され、ここで、各 Z² は独立して -NR^{b3}R^{c3} であり、前記 4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - は、任意で、1つ以上の (C₁ - C₆) アルキルで置換される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 27】

R¹ はピロリジニル - (C₁ - C₄) アルキル - であり、ここで、前記ピロリジニル - (C₁ - C₄) アルキル - は、Z² と、1つ以上の Z² で置換される - (C₁ - C₆) アルキルとからなる群から独立して選択される 1つ以上の基で置換され、ここで、各 Z² は独立して -NR^{b3}R^{c3} であり、ピロリジニル - (C₁ - C₄) アルキル - は、任意で、1つ以上の (C₁ - C₆) アルキルで独立して置換される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 28】

R¹ はピロリジニル - (CH₂) - であり、ここで、前記ピロリジニル - (CH₂) - は、Z² と、1つ以上の Z² で置換される - (C₁ - C₆) アルキルとからなる群から独立して選択される 1つ以上の基で置換され、ここで、各 Z² は独立して -NR^{b3}R^{c3} であり、前記ピロリジニル - (CH₂) - は任意で 1つ以上の (C₁ - C₆) アルキルで独立して置換される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 29】

R¹ はピロリジニル - (CH₂) - であり、ここで、前記ピロリジニル - (CH₂) - はピロリジニル上で、1つ以上の -NR^{b3}R^{c3} で置換される (C₁ - C₆) アルキルで置換される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

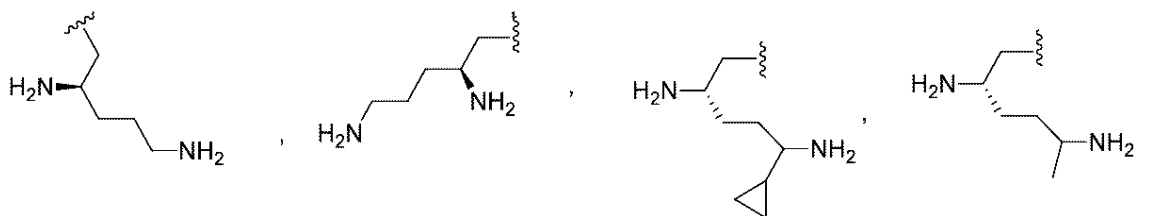
【請求項 30】

R^{b3} 及び R^{c3} はそれぞれ水素である、請求項 1 ~ 20 または請求項 25 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

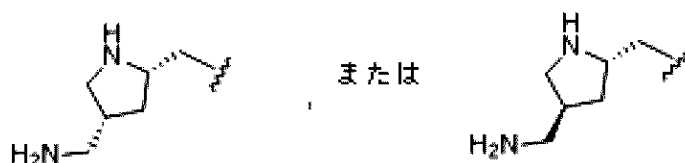
【請求項 31】

R¹ は

【化 119 - 1】



【化 119 - 2】



である、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 32】

- C(O)NHR¹ は

10

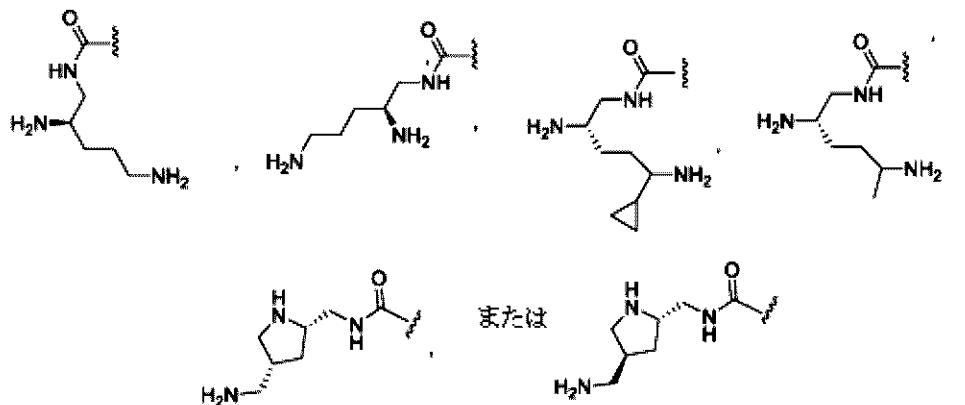
20

30

40

50

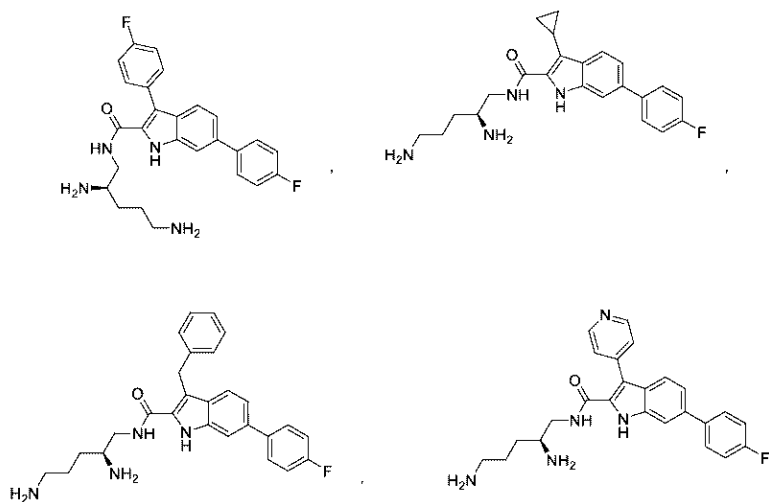
【化 1 2 0】



である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 3 3】

【化 1 2 1 - 1】

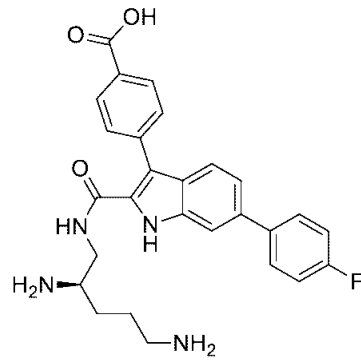
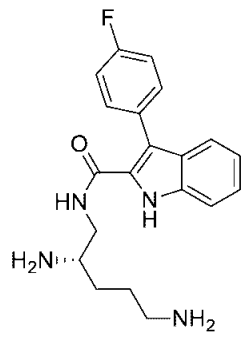
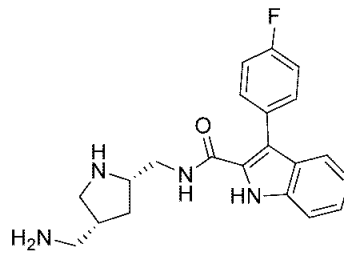
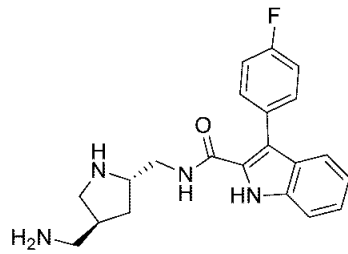
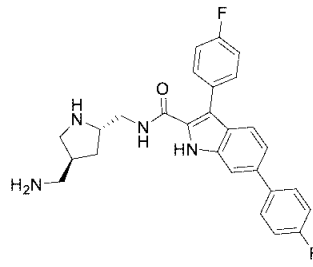
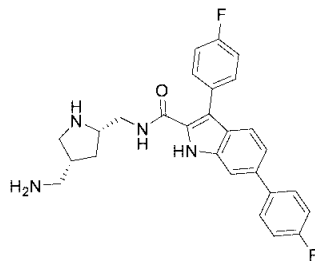
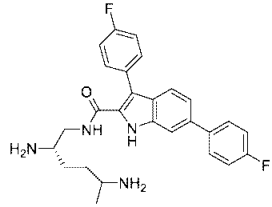
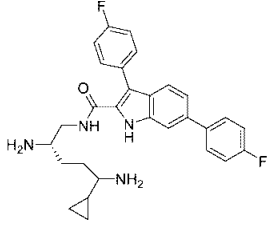
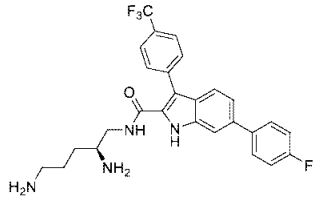
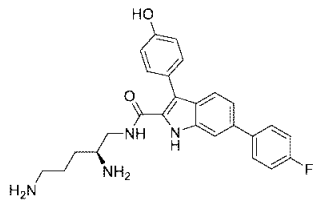


30

40

50

【化 1 2 1 - 2】



10

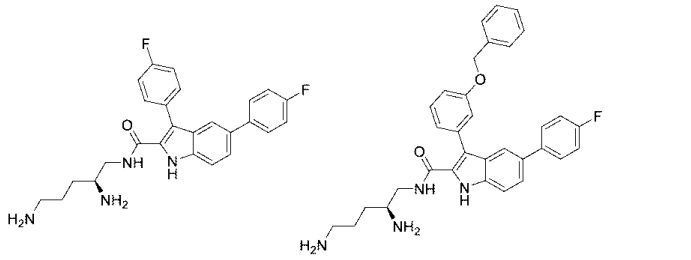
20

30

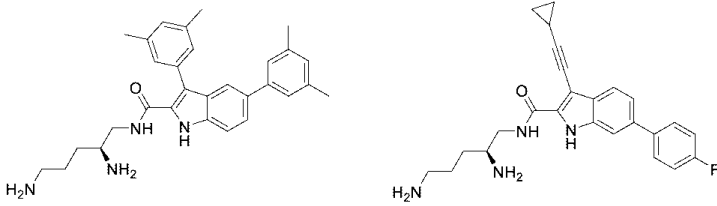
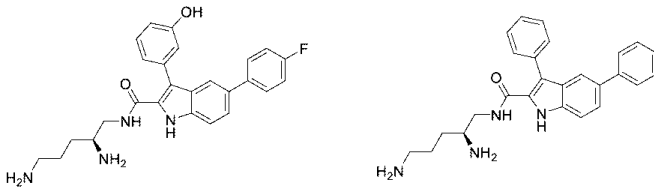
40

50

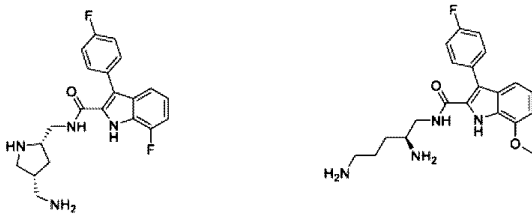
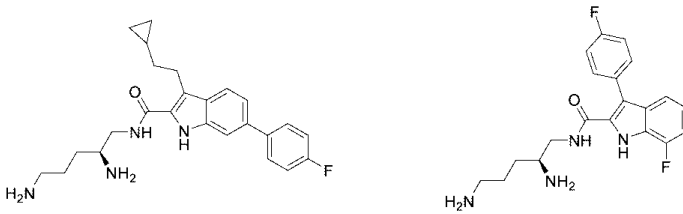
【化 1 2 1 - 3】



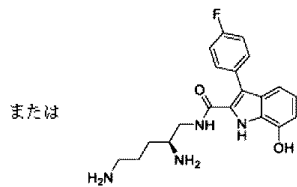
10



20



30



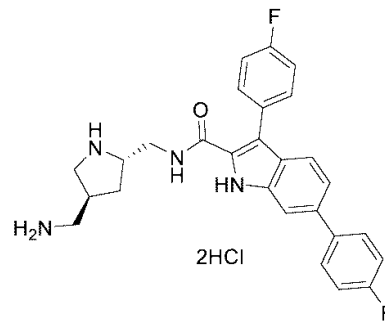
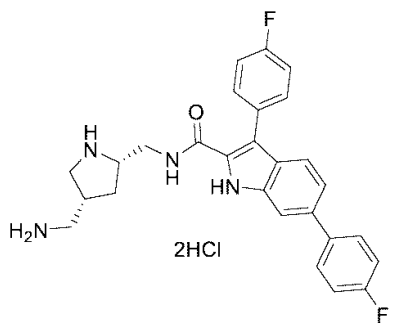
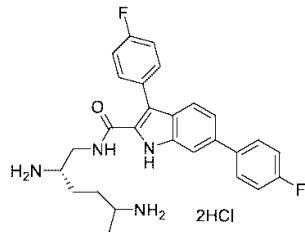
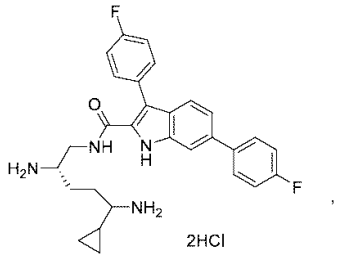
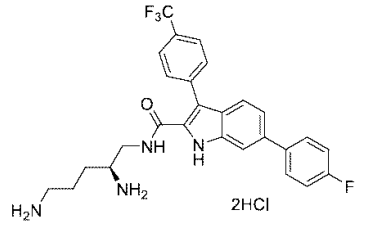
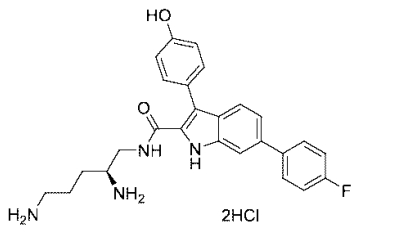
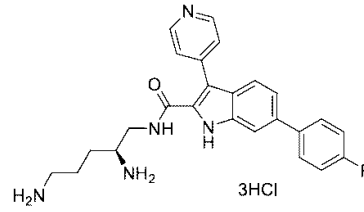
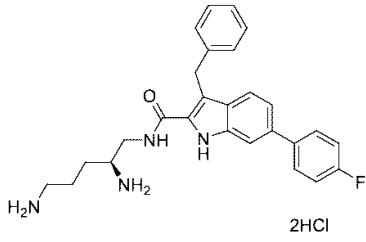
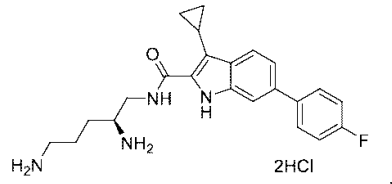
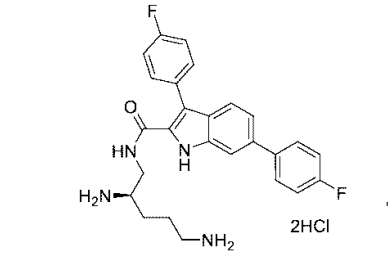
40

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 3 4】

50

【化 1 2 2 - 1】



10

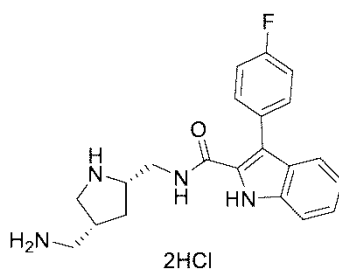
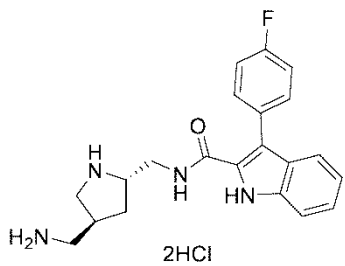
20

30

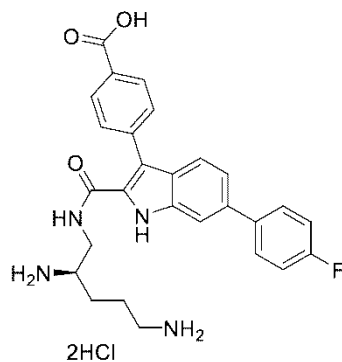
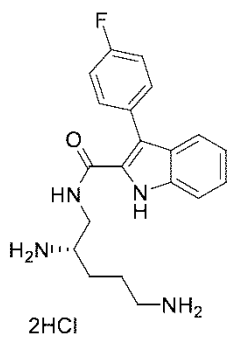
40

50

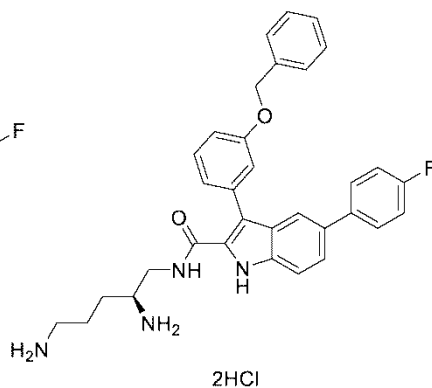
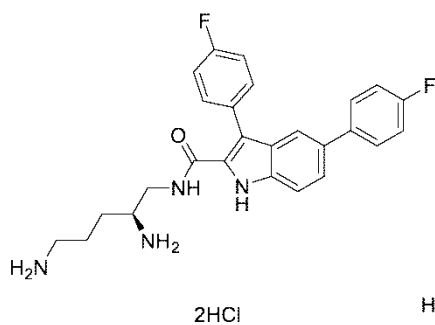
【化 1 2 2 - 2】



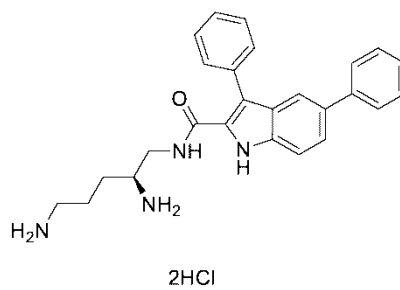
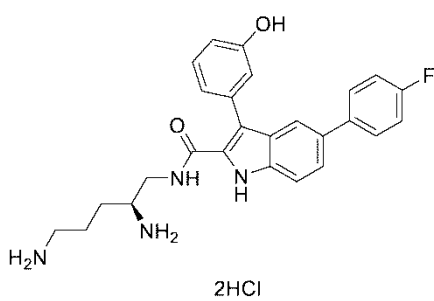
10



20



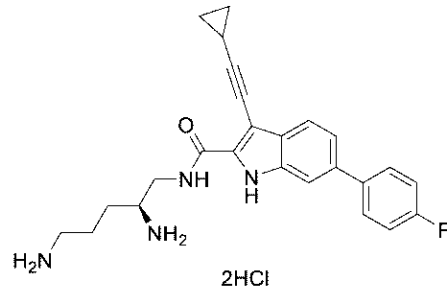
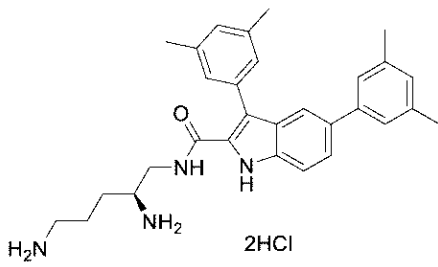
30



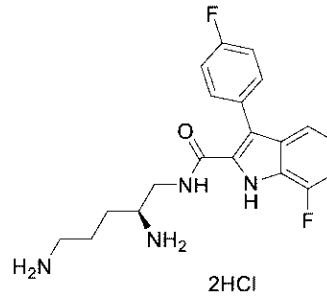
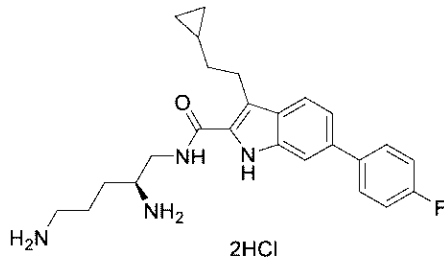
40

50

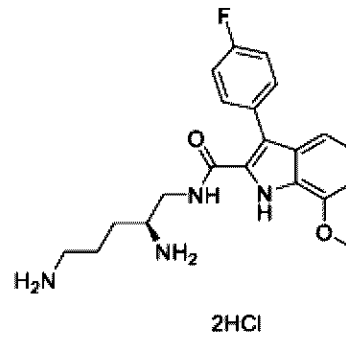
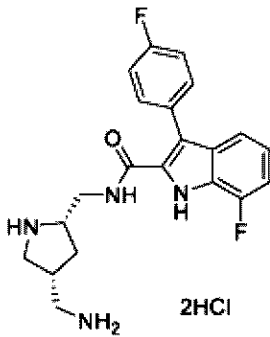
【化 1 2 2 - 3】



10

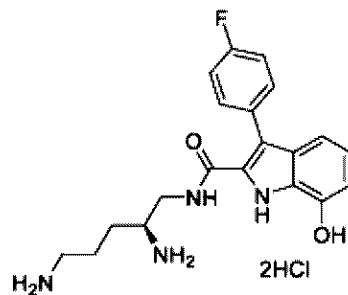


20



30

または



である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3 5】

40

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩と、薬理的に許容されるピヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩と、1 つ以上の抗菌剤と、薬理的に許容されるピヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項 3 7】

動物における細菌の排出ポンプを阻害するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 3 8】

動物の細菌感染を治療または予防するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の

50

化合物またはその薬理的に許容される塩を含む組成物であって、1つ以上の抗菌剤と同時投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 39】

前記動物は細菌に感染している、請求項 37 または請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記細菌感染はグラム陰性細菌株による感染である、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記グラム陰性細菌株は、*Acinetobacter baumannii*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Acinetobacter haemolyticus*、*Acinetobacter lwoffii*、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、*Aeromonas hydrophilia*、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*、*Agrobacterium tumefaciens*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides forsythus*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovalus*、*Bacteroides splanchnicus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides vulgatus*、*Bordetella bronchiseptica*、*Bordetella parapertussis*、*Bordetella pertussis*、*Borrelia burgdorferi*、*Branhamella catarrhalis*、*Burkholderia cepacia*、*Campylobacter coli*、*Campylobacter fetus*、*Campylobacter jejuni*、*Caulobacter crescentus*、*Chlamydia trachomatis*、*Citrobacter diversus*、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter asburiae*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter sakazakii*、*Escherchia coli*、*Francisella tularensis*、*Fusobacterium nucleatum*、*Gardnerella vaginalis*、*Haemophilus ducreyi*、*Haemophilus haemolyticus*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parahaemolyticus*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Helicobacter pylori*、*Kingella denitrificans*、*Kingella indologenes*、*Kingella kingae*、*Kingella oralis*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella rhinoscleromatis*、*Legionella pneumophila*、*Listeria monocytogenes*、*Moraxella bovis*、*Moraxella catarrhalis*、*Moraxella lacunata*、*Morganella morganii*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Pantoea agglomerans*、*Pasteurella canis*、*Pasteurella haemolytica*、*Pasteurella multocida*、*Pasteurella tularensis*、*Porphyromonas gingivalis*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Providencia alcalifaciens*、*Providencia rettgeri*、*Providencia stuartii*、*Pseudomonas acidovorans*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas alcaligenes*、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas putida*、*Salmonella enterid*

itis、Salmonella paratyphi、Salmonella typhi、Salmonella typhimurium、Serratia marcescens、Shigella dysenteriae、Shigella jlexneri、Shigella sonnei、Stenotrophomonas maltophilia、Veillonella parvula、Vibrio cholerae、Vibrio parahaemolyticus、Yersinia enterocolitica、Yersinia intermedia、Yersinia pestis及びYersinia pseudotuberculosisからなる群から選択される、請求項40に記載の組成物。

【請求項42】

前記細菌感染はグラム陽性細菌株による感染である、請求項39に記載の組成物。

【請求項43】

前記グラム陽性細菌株は、Actinomyces naeslundii、Actinomyces viscosus、Bacillus anthracis、Bacillus cereus、Bacillus subtilis、Clostridium difficile、Corynebacterium diphtheriae、Corynebacterium ulcerans、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、Micrococcus luteus、Mycobacterium avium、Mycobacterium intracellulare、Mycobacterium leprae、Mycobacterium tuberculosis、Propionibacterium acnes、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus haemolyticus、Staphylococcus hominis、Staphylococcus hyicus、Staphylococcus intermedius、Staphylococcus saccharolyticus、Staphylococcus saprophyticus、Streptococcus agalactiae、Streptococcus mutans、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Streptococcus salivarius及びStreptococcus sanguisからなる群から選択される、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】

薬物療法で使用するための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を含む組成物。

【請求項45】

細菌感染の治療のために細菌の排出ポンプを予防的または治療的に阻害するための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を含む組成物。

【請求項46】

細菌感染の予防的または治療的処置のための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を含む組成物であって、1つ以上の抗菌剤と併用されることを特徴とする、組成物。

【請求項47】

細菌の排出ポンプを阻害する医薬品を調製するための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

【請求項48】

動物の細菌感染を治療する医薬品を調製するための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

【請求項49】

細菌の排出ポンプを阻害するための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物ま

10

20

30

40

50

たはその薬理的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 5 0】

動物の細菌感染を治療するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2017年5月26日に提出された米国仮特許出願第62/511,851号及び2017年6月21日に提出された米国仮特許出願第62/523,156号に対する優先権を主張するものである。これらの出願各々の全記載内容は、本明細書で参照することにより本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

抗生物質は感染症の治療において有効な手段とされている。しかしながら、細菌は、抗生物質の作用に打ち勝ついくつかの異なる機構を発達させてきた。これらの耐性機構は、分子または抗生物質ファミリーなどに対して特異的であり得、またはかかる機構は非特異的でもあり得る。単一の細菌株に数種の耐性機構が存在し得、それらの機構は、抗生物質または抗生物質の組み合わせの作用に打ち勝つために、単独でも作用することも、または相乗的に作用することもある。具体的な機構としては、例えば、薬物の分解、酵素的修飾による薬物不活性化、及び薬物の標的の改変が含まれる。薬物耐性のさらなる機構には、細胞への抗生物質の輸送を低下させるか、または細胞から外側媒質への薬物排出を増加させることにより、標的への抗生物質到達を妨げるかまたは抑制するという機構が含まれる。これらの機構のいずれも、標的部位での薬物濃度を低下させることができ、本来ならかかる細菌細胞を阻害するかまたは死滅させる抗生物質が1つ以上存在しても細菌の生存を可能にする。一部の細菌は、細胞壁（膜を含む）の低透過性と抗生物質の能動的排出を組み合わせて、両方の機構を利用する。抗生物質の排出は単一生物内の2つ以上のポンプにより媒介され得ること、及びほとんどすべての抗生物質はこの機構による耐性の対象となることが示されている。

20

【0 0 0 3】

これらの複数の耐性機構は広範囲に及んでおり、抗菌治療の臨床使用を脅かしている。抗生物質耐性株の増加は、大病院及びケアセンターで特に顕著になってきている。耐性株増加の結果として、例えば、高い罹患率及び死亡率、患者の入院の長期化、ならびに治療費用の増大が挙げられる。したがって、細菌のこれらの耐性機構の1つ以上を阻害するための薬剤及び方法が必要とされている。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

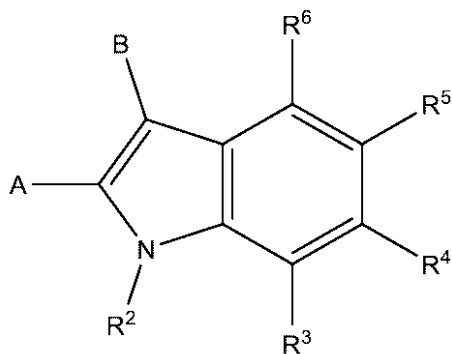
本開示の化合物は、既知の抗生物質と組み合わせて試験した場合、その既知の抗生物質の最小阻止濃度を下げ、細菌の細胞増殖を阻害する。理論に拘束されるわけではないが、かかる化合物は、細菌の排出ポンプ（複数可）を阻害することによってこうした作用を示すと考えられている。

40

【0 0 0 5】

したがって、一実施形態は、式 I :

【化 1】



I

[式中、

Aは - C(=O)N(R^{a1}) - R¹、 - (C₁ - C₃)アルキル - C(=O)N(R^{a1})R¹、 - (C₁ - C₃)アルキル - O - R¹、 - O - R¹、 - (C₁ - C₃)アルキル - N(R^{a1}) - R¹、 - N(R^{a1}) - R¹、またはR¹であり、

Bは (C₂ - C₈)アルケニル、(C₂ - C₈)アルキニル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₂ - C₆)アルキニル -、アリール、アリール - (C₁ - C₄)アルキル -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₄)アルキル -、3 ~ 7員単環式複素環、または3 ~ 7員単環式複素環 - (C₁ - C₄)アルキル - であり、ここで、Bの任意の(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₂ - C₆)アルキニル -、アリール、アリール - (C₁ - C₄)アルキル -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₄)アルキル -、3 ~ 7員単環式複素環、または3 ~ 7員単環式複素環 - (C₁ - C₄)アルキル - は任意選択で1つ以上のZ¹基で置換され、

各R¹は独立して、

(a) - NR^{b2}R^{c2}、- NHNH₂、- C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})、- NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})、及び - NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})からなる群から選択される1つ以上の基で置換される(C₁ - C₁₄)アルキルであり、ここで、(C₁ - C₁₄)アルキルは任意選択で独立して1つ以上のハロ、(C₁ - C₄)アルキルもしくは(C₃ - C₇)カルボシクリルで置換されるか、または

(b) (C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル、または4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - であり、ここで、各(C₃ - C₇)カルボシクリルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - は、1つ以上のZ²またはZ³で独立して置換され、各4 ~ 7員単環式ヘテロシクリルまたは4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - は、独立して任意選択で1つ以上のZ²またはZ³で置換され、R¹の任意の(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル、または4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - は、任意選択で独立して1つ以上のハロ、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルで置換され、

R²は水素、(C₁ - C₄)アルキルまたはフェニル(C₁ - C₃)アルキル - であり、ここで、フェニルは任意選択で1つ以上の(C₁ - C₄)アルキル、- O(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、または - NO₂で置換され、

R³は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、- OH、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、- OH、- N

10

20

30

40

50

O₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁴は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁵は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁶は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

各Z¹は独立してハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、-CO₂H、CO₂H、ベンジルオキシ(-OCH₂-フェニル)、または(C₁-C₄)ハロアルコキシであり、

各Z²は独立して-NR^{b3}R^{c3}、-NHNH₂、-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})、-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})からなる群から選択され、

各Z³は独立して1つ以上のZ²で置換され、任意選択で1つ以上のZ⁴で置換される-(C₁-C₆)アルキルであり、

各Z⁴は独立してハロまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a1}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a2}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b2}及びR^{c2}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

R^{d2}は(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a3}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b3}及びR^{c3}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、かつ

R^{d3}は(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルである]

の化合物またはその塩を提供する。

【0006】

一実施形態は、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬理的に許容される塩を含む医薬組成物、及び薬理的に許容されるビヒクルを提供する。

【0007】

一実施形態は、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬理的に許容される塩を含む医薬組成物、1つ以上の抗菌剤及び薬理的に許容されるビヒクルを提供する。

【0008】

10

20

30

40

50

一実施形態は、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩を動物に投与することを含む、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）において細菌の排出ポンプを阻害する方法を提供する。

【0009】

一実施形態は、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩を、それを必要とする動物に投与することを含む、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）において細菌の排出ポンプを阻害する方法を提供する。

【0010】

一実施形態は、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩及び1つ以上の抗菌剤を動物に同時投与することを含む、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）の細菌感染を治療または予防する方法を提供する。

10

【0011】

一実施形態は、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩及び1つ以上の抗菌剤を、それを必要とする動物に同時投与することを含む、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）の細菌感染を治療または予防する方法を提供する。

【0012】

一実施形態は、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩を細菌感染した動物に投与することを含む、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）において細菌の排出ポンプを阻害する方法を提供する。

【0013】

20

一実施形態は、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩及び1つ以上の抗菌剤を細菌に感染している動物に同時投与することを含む、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）の細菌感染を治療または予防する方法を提供する。

【0014】

一実施形態は、薬物療法で使用するための本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩を提供する。

【0015】

一実施形態は、細菌感染を治療するために細菌の排出ポンプを予防的または治療的に阻害する、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩を提供する。

30

【0016】

一実施形態は、細菌感染の予防的または治療的処置用の1つ以上の抗菌剤と併用される、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩を提供する。

【0017】

一実施形態は、細菌の排出ポンプを阻害する医薬品を調製するための、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用を提供する。

【0018】

一実施形態は、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）の細菌感染を治療する医薬品を調製するための、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用を提供する。

40

【0019】

一実施形態は、動物（例えば、ヒトなどの哺乳類）の細菌感染を治療する1つ以上の抗菌剤と併用される医薬品を調製するための、本明細書に記載する式 I の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用を提供する。

【0020】

一実施形態は、式 I の化合物またはその塩の調製に有用な、本明細書に開示のプロセス及び中間体を提供する。

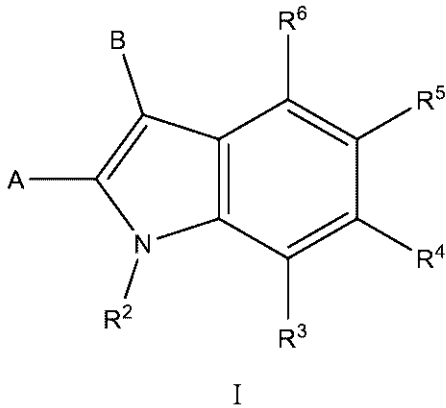
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式 I

50

【化 1 1 7】



10

〔式中、

Aは $-C(=O)N(R^{a1})-R^1$ 、 $-(C_1-C_3)$ アルキル- $C(=O)N(R^{a1})R^1$ 、 $-(C_1-C_3)$ アルキル-O- R^1 、 $-O-R^1$ 、 $-(C_1-C_3)$ アルキル-N(R^{a1})- R^1 、 $-N(R^{a1})-R^1$ 、または R^1 であり、

Bは (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 (C_3-C_7) カルボシクリル、 (C_3-C_7) カルボシクリル- (C_1-C_4) アルキル-、 (C_3-C_7) カルボシクリル- (C_2-C_6) アルキニル-、アリール、アリール- (C_1-C_4) アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール- (C_1-C_4) アルキル-、3~7員単環式複素環、または3~7員単環式複素環- (C_1-C_4) アルキル-であり、ここで、Bの任意の (C_3-C_7) カルボシクリル、 (C_3-C_7) カルボシクリル- (C_1-C_4) アルキル-、 (C_3-C_7) カルボシクリル- (C_2-C_6) アルキニル-、アリール、アリール- (C_1-C_4) アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール- (C_1-C_4) アルキル-、3~7員単環式複素環、または3~7員単環式複素環- (C_1-C_4) アルキル-は任意選択で1つ以上の Z^1 基で置換され、

20

各 R^1 は独立して、

(a) $-NR^{b2}R^{c2}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ 、 $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})$ 、及び $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ からなる群から選択される1つ以上の基で置換される (C_1-C_{14}) アルキルであり、ここで、 (C_1-C_{14}) アルキルは任意選択で独立して1つ以上のハロ、 (C_1-C_4) アルキルもしくは (C_3-C_7) カルボシクリルで置換されるか、または

30

(b) (C_3-C_7) カルボシクリル、 (C_3-C_7) カルボシクリル- (C_1-C_4) アルキル-、4~7員単環式ヘテロシクリル、または4~7員単環式ヘテロシクリル- (C_1-C_4) アルキル-であり、ここで、各 (C_3-C_7) カルボシクリルまたは (C_3-C_7) カルボシクリル- (C_1-C_4) アルキル-は、1つ以上の Z^2 または Z^3 で独立して置換され、各4~7員単環式ヘテロシクリルまたは4~7員単環式ヘテロシクリル- (C_1-C_4) アルキル-は、独立して任意選択で1つ以上の Z^2 または Z^3 で置換され、 R^1 の任意の (C_3-C_7) カルボシクリル、 (C_3-C_7) カルボシクリル- (C_1-C_4) アルキル-、4~7員単環式ヘテロシクリル、または4~7員単環式ヘテロシクリル- (C_1-C_4) アルキル-は、任意選択で独立して1つ以上のハロ、 (C_1-C_4) アルキルまたは (C_3-C_7) カルボシクリルで置換され、

40

R^2 は水素、 (C_1-C_4) アルキルまたはフェニル (C_1-C_3) アルキル-であり、ここで、前記フェニルは任意選択で1つ以上の (C_1-C_4) アルキル、 $-O(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、または $-NO_2$ で置換され、

R^3 は水素、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、アリール、 $-OH$ 、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、

50

- NO₂、- CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁴は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁵は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁶は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、-OH、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

各Z¹は独立してハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、-CO₂H、ベンジルオキシ、または(C₁-C₄)ハロアルコキシであり、

各Z²は独立して-NR^{b3}R^{c3}、-NHNH₂、-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})、-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})からなる群から選択され、

各Z³は独立して1つ以上のZ²で置換され、任意選択で1つ以上のZ⁴で置換される-(C₁-C₆)アルキルであり、

各Z⁴は独立してハロまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a1}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a2}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b2}及びR^{c2}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

R^{d2}は(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a3}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b3}及びR^{c3}は独立して水素、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルであり、かつ

R^{d3}は(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルである]

の化合物またはその塩。

(項目2)

Aは-C(=O)N(R^{a1})-R¹、-(C₁-C₃)アルキル-C(=O)N(R^{a1})R¹、-(C₁-C₃)アルキル-O-R¹、-O-R¹、-(C₁-C₃)アルキル-N(R^{a1})-R¹、-N(R^{a1})-R¹、またはR¹であり、

Bは(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル、アリール、アリール-

10

20

30

40

50

(C₁ - C₄)アルキル -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₄)アルキル -、3 ~ 7員単環式複素環、または3 ~ 7員単環式複素環 - (C₁ - C₄)アルキル - であり、ここで、Bの任意の(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、アリール、アリール - (C₁ - C₄)アルキル -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₄)アルキル -、3 ~ 7員単環式複素環、または3 ~ 7員単環式複素環 - (C₁ - C₄)アルキル - は任意選択で1つ以上のZ¹基で置換され、各R¹は独立して、

(a) - NR^{b2}R^{c2}、- NHNH₂、- C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})、- NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})、及び - NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2}) からなる群から選択される1つ以上の基で置換される(C₁ - C₁₄)アルキルであり、ここで、(C₁ - C₁₄)アルキルは任意選択で独立して1つ以上の(C₁ - C₄)アルキルもしくは(C₃ - C₇)カルボシクリルで置換されるか、または

(b) (C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル、または4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - であり、ここで、各(C₃ - C₇)カルボシクリルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - は、Zと、1つ以上のZで置換される - (C₁ - C₆)アルキルとからなる群から選択される1つ以上の基で独立して置換され、各4 ~ 7員単環式ヘテロシクリルまたは4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - は、独立して任意選択で、Zと、1つ以上のZで置換される - (C₁ - C₆)アルキルとからなる群から選択される1つ以上の基で置換され、各Zは - NR^{b3}R^{c3}、- NHNH₂、- C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})、- NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び - NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3}) からなる群から独立して選択され、各(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル、または4 ~ 7員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - は、任意選択で、1つ以上の(C₁ - C₄)アルキルで独立して置換され、

R²は水素、(C₁ - C₄)アルキルまたはフェニル(C₁ - C₃)アルキル - であり、ここで、前記フェニルは任意選択で1つ以上の(C₁ - C₄)アルキル、- O(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、または - NO₂で置換され、

R³は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、- OH、- NO₂、- CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁴は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、- OH、- NO₂、- CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁵は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、- OH、- NO₂、- CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁶は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、- OH、- NO₂

10

20

30

40

50

、 - CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

各Z¹は独立してハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、または(C₁ - C₄)ハロアルコキシであり、

各R^{a1}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a2}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b2}及びR^{c2}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

R^{d2}は(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a3}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b3}及びR^{c3}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、かつ

R^{d3}は(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルである、

項目1に記載の化合物またはその塩。

(項目3)

Aは-C(=O)N(R^{a1})-R¹である、項目1または2に記載の化合物またはその塩。

(項目4)

R^{a1}は水素である、項目1~3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

(項目5)

R²は水素または(C₁ - C₆)アルキルである、項目1~4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

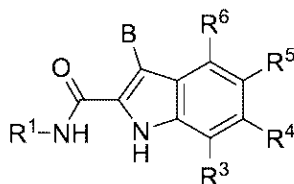
(項目6)

R²は水素である、項目1~4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目7)

式I a

【化118】



I a

の化合物またはその塩である、項目1または2に記載の化合物または塩。

(項目8)

R³は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、-OH、または(C₁ - C₄)ハロアルコキシである、項目1~7のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目9)

R³は水素、OHまたはメトキシである、項目1~7のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目10)

R⁴は水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁ - C₄)アルキル

10

20

30

40

50

、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される、項目1~9のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目11)

R⁴は水素またはフェニルであり、ここで、前記フェニルは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される、項目1~9のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目12)

R⁴は水素またはフェニルであり、ここで、前記フェニルは任意選択で1つ以上のハロで置換される、項目1~9のいずれか1項に記載の化合物または塩。

10

(項目13)

R⁴は4-フルオロフェニルまたは水素である、項目1~9のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目14)

R⁵は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、またはフェニルであり、ここで、前記フェニルは、任意選択で、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される、項目1~13のいずれか1項に記載の化合物または塩。

20

(項目15)

R⁵は水素、4-フルオロフェニル、フェニル、または3,5-ジメチルフェニルである、項目1~13のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目16)

R⁶は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、または(C₁-C₄)ハロアルコキシである、項目1~15のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目17)

R⁶は水素である、項目1~15のいずれか1項に記載の化合物または塩。

30

(項目18)

Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₆)アルキニル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₆)アルキニル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-は、任意選択で、1つ以上のZ¹基で置換される、項目1~17のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目19)

Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₄)アルキニル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、またはヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、またはヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上のZ¹基で置換される、項目1~17のいずれか1項に記載の化合物または塩。

40

(項目20)

Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₆)アルキニル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または5~6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任

50

意の (C₃ - C₇) カルボシクリル、(C₃ - C₇) カルボシクリル - (C₁ - C₄) アルキル -、(C₃ - C₇) カルボシクリル - (C₂ - C₆) アルキニル、フェニル、フェニル - (C₁ - C₄) アルキル -、または 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、任意選択で、1 つ以上の Z¹ 基で置換される、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 21)

B は (C₃ - C₇) カルボシクリル、フェニル、フェニル - (C₁ - C₄) アルキル -、または 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、ここで、B の任意の (C₃ - C₇) カルボシクリル、フェニル、フェニル - (C₁ - C₄) アルキル -、または 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、任意選択で、1 つ以上の Z¹ 基で置換される、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

10

(項目 22)

B は (C₃ - C₇) カルボシクリル、フェニル、フェニル - (C₁ - C₄) アルキル -、(C₃ - C₇) カルボシクリルエチニル、(C₃ - C₇) カルボシクリルエチル、または 6 員ヘテロアリールであり、ここで、B の任意の (C₃ - C₇) カルボシクリル、フェニル、フェニル - (C₁ - C₄) アルキル -、C₃ - C₇) カルボシクリルエチニル、(C₃ - C₇) カルボシクリルエチル、または 6 員ヘテロアリールは、任意選択で、1 つ以上の Z¹ 基で置換される、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 23)

B は (C₃ - C₇) カルボシクリル、フェニル、フェニル - (CH₂) -、(C₃ - C₇) カルボシクリルエチニル、(C₃ - C₇) カルボシクリルエチルまたはピリジニルであり、ここで、B の任意のフェニル、フェニル - (CH₂) -、C₃ - C₇) カルボシクリルエチニル、(C₃ - C₇) カルボシクリルエチルまたはピリジニルは、任意選択で、1 つ以上の Z¹ 基で置換される、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

20

(項目 24)

各 Z¹ は独立してハロ、-OH、-CO₂H、ベンジルオキシ、または (C₁ - C₄) ハロアルキルである、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 25)

B は 4 - フルオロフェニル、シクロプロピル、ベンジル、ピリジン - 4 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - カルボキシフェニル、3 - ベンジルオキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、フェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、2 - シクロプロピルエチニル、または 2 - シクロプロピルエチルである、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

30

(項目 26)

R¹ は、-NR^{b2}R^{c2} から独立して選択される 1 つ以上の基で置換される (C₁ - C₁₄) アルキルであり、ここで、前記 (C₁ - C₁₄) アルキルは、任意選択で、1 つ以上の (C₃ - C₇) カルボシクリルで置換される、項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 27)

R¹ は、-NR^{b2}R^{c2} から独立して選択される 1 つ以上の基で置換される (C₂ - C₁₀) アルキルであり、ここで、前記 (C₂ - C₁₀) アルキルは、任意選択で、1 つ以上の (C₃ - C₇) カルボシクリルで置換される、項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

40

(項目 28)

R¹ は、-NR^{b2}R^{c2} から独立して選択される 2 つ以上の基で置換される (C₄ - C₈) アルキルである、項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 29)

R^{b2} 及び R^{c2} はそれぞれ水素である、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 30)

R¹ は 4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - であり、ここで、前記

50

4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - は、Z²と、1つ以上のZ²で置換される - (C₁ - C₆) アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、各Z²は、- NR^{b3}R^{c3}、- NHNH₂、- C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})、- NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び - NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3}) からなる群から独立して選択され、前記4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - は、任意選択で、1つ以上の(C₁ - C₆) アルキルで置換される、項目1 ~ 25のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目31)

R¹は4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - であり、ここで、前記4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - は、Z²と、1つ以上のZ²で置換される(C₁ - C₆) アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、ここで、各Z²は独立して - NR^{b3}R^{c3}であり、前記4 ~ 7 員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄) アルキル - は、任意選択で、1つ以上の(C₁ - C₆) アルキルで置換される、項目1 ~ 25のいずれか1項に記載の化合物または塩。

10

(項目32)

R¹はピロリジニル - (C₁ - C₄) アルキル - であり、ここで、前記ピロリジニル - (C₁ - C₄) アルキル - は、Z²と、1つ以上のZ²で置換される - (C₁ - C₆) アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、ここで、各Z²は独立して - NR^{b3}R^{c3}であり、ピロリジニル - (C₁ - C₄) アルキル - は、任意選択で、1つ以上の(C₁ - C₆) アルキルで独立して置換される、項目1 ~ 25のいずれか1項に記載の化合物または塩。

20

(項目33)

R¹はピロリジニル - (CH₂) - であり、ここで、前記ピロリジニル - (CH₂) - は、Z²と、1つ以上のZ²で置換される - (C₁ - C₆) アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、ここで、各Z²は独立して - NR^{b3}R^{c3}であり、前記ピロリジニル - (CH₂) - は任意選択で1つ以上の(C₁ - C₆) アルキルで独立して置換される、項目1 ~ 25のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目34)

R¹はピロリジニル - (CH₂) - であり、ここで、前記ピロリジニル - (CH₂) - はピロリジニル上で、1つ以上の - NR^{b3}R^{c3}で置換される(C₁ - C₆) アルキルで置換される、項目1 ~ 25のいずれか1項に記載の化合物または塩。

30

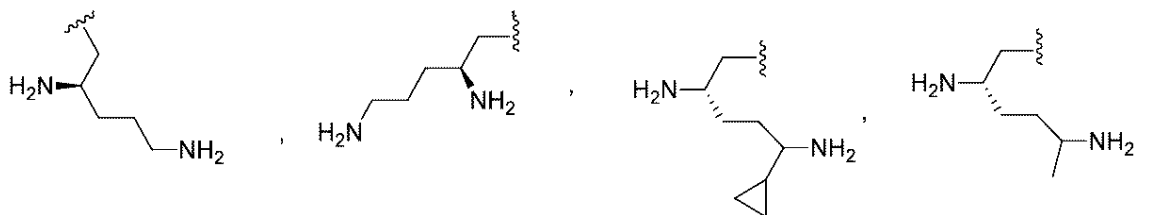
(項目35)

R^{b3}及びR^{c3}はそれぞれ水素である、項目1 ~ 25または項目30 ~ 34のいずれか1項に記載の化合物または塩。

(項目36)

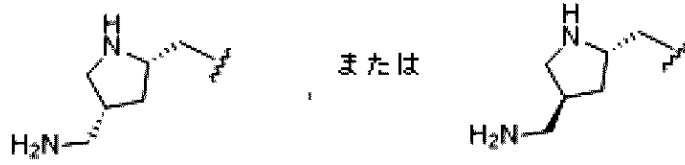
R¹は

【化119-1】



40

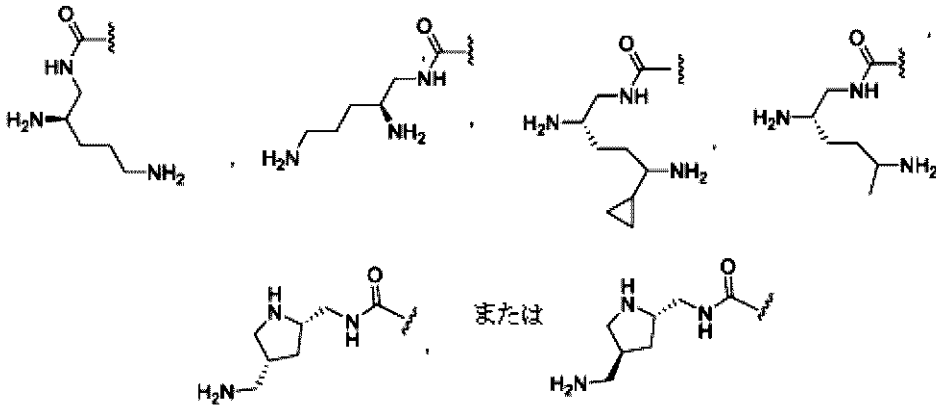
【化 1 1 9 - 2】



である、項目 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。
(項目 3 7)

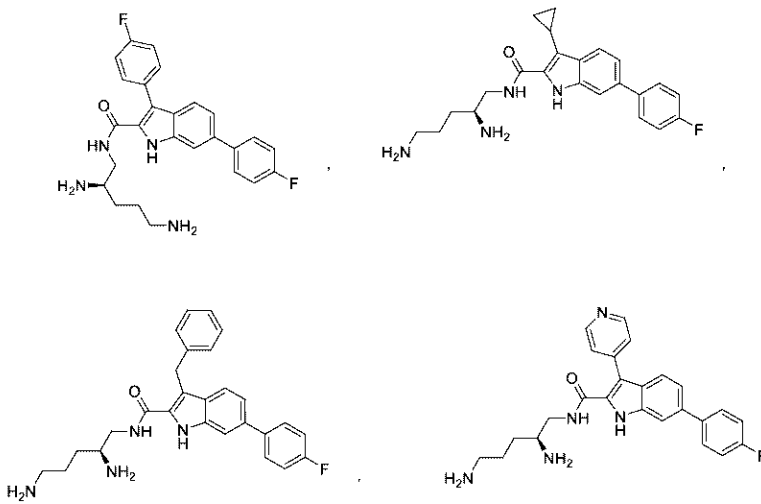
A は

【化 1 2 0】



である、項目 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。
(項目 3 8)

【化 1 2 1 - 1】



10

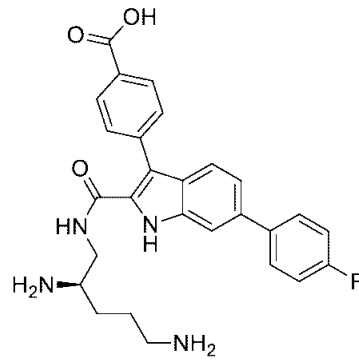
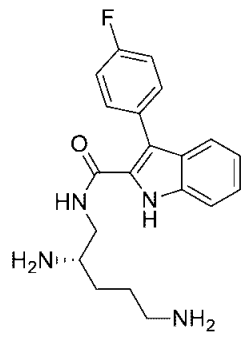
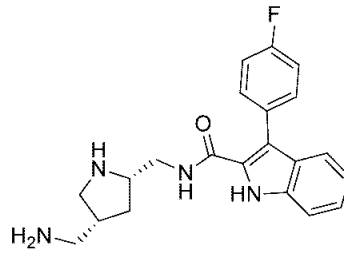
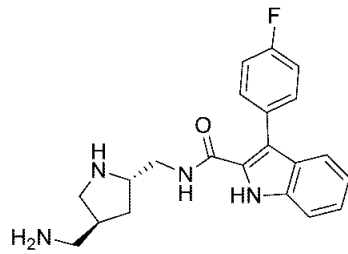
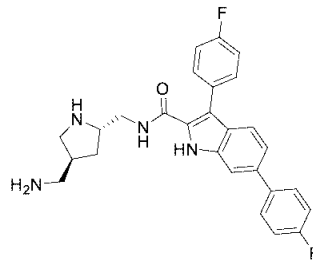
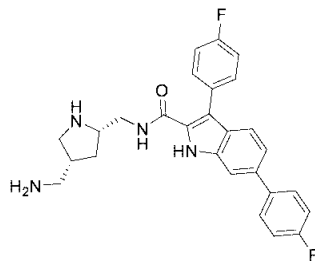
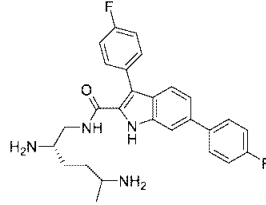
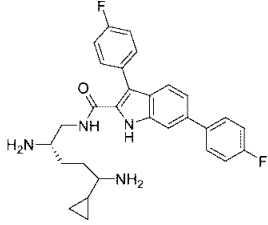
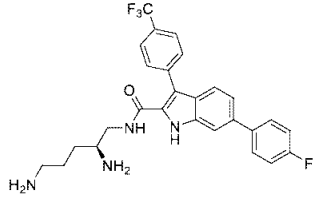
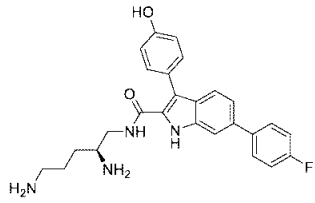
20

30

40

50

【化 1 2 1 - 2】



10

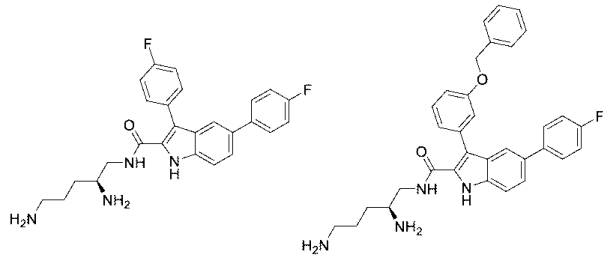
20

30

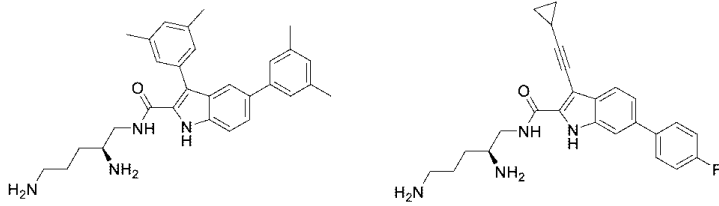
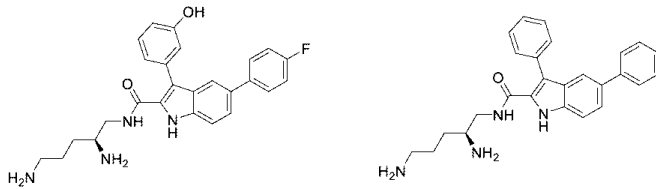
40

50

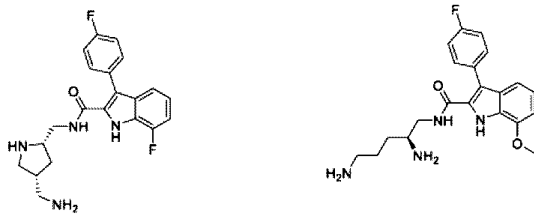
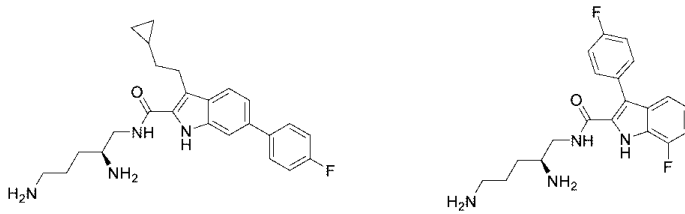
【化 1 2 1 - 3】



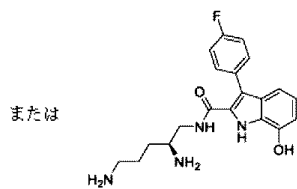
10



20



30

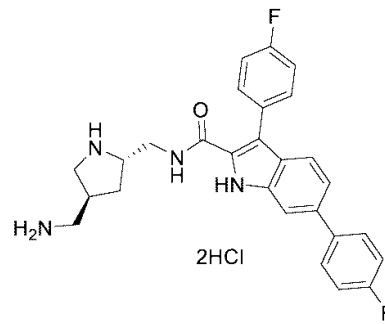
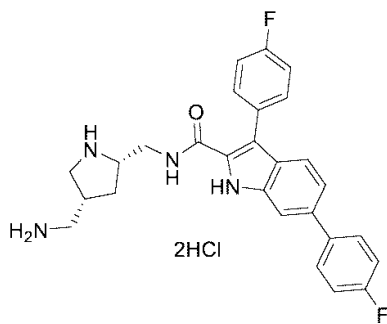
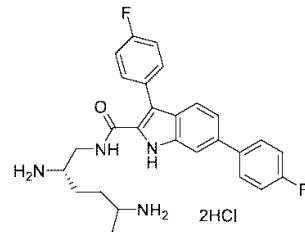
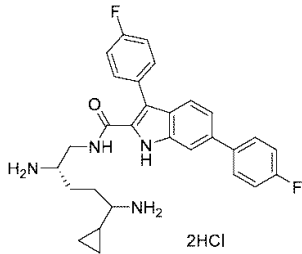
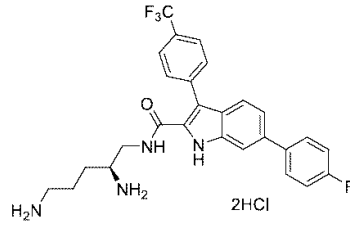
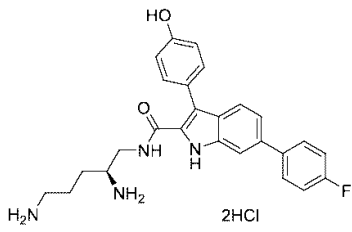
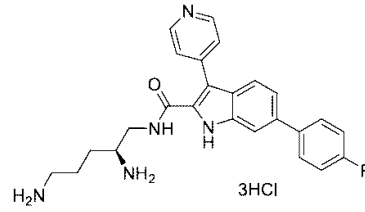
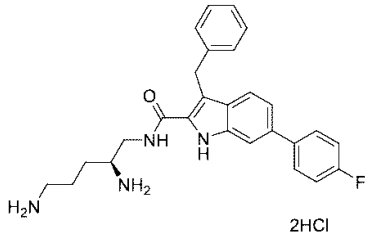
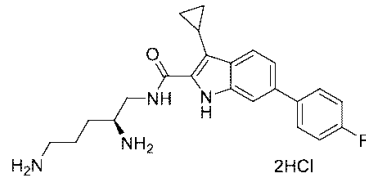
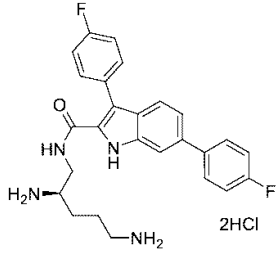


40

またはその塩である、項目 1 に記載の化合物または塩。
(項目 3 9)

50

【化 1 2 2 - 1】



10

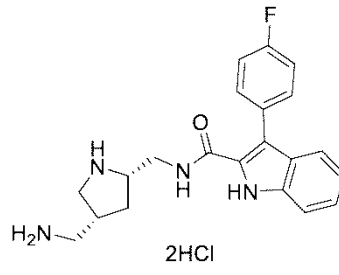
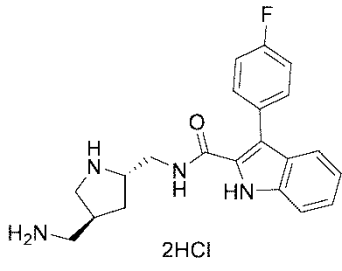
20

30

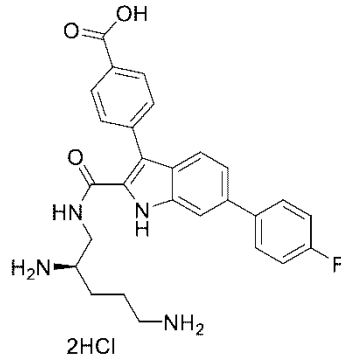
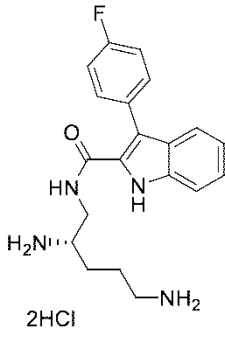
40

50

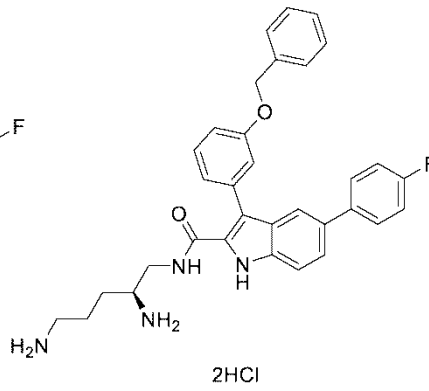
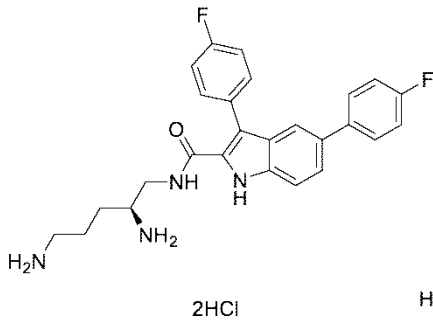
【化 1 2 2 - 2】



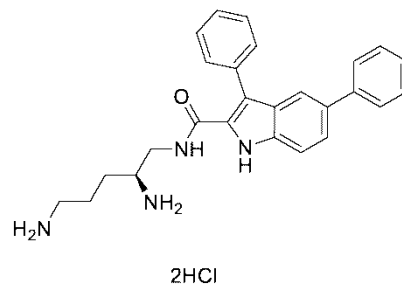
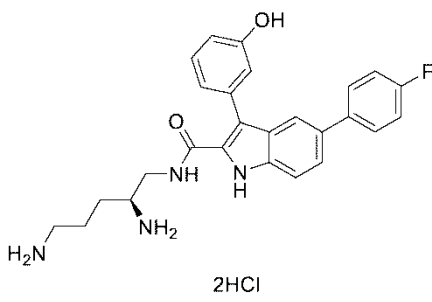
10



20



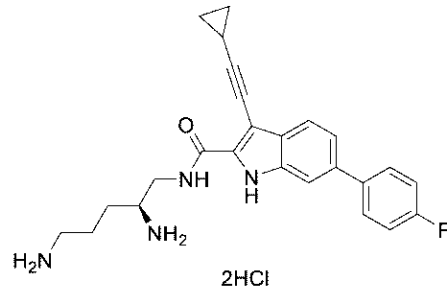
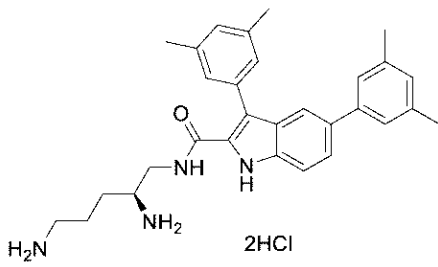
30



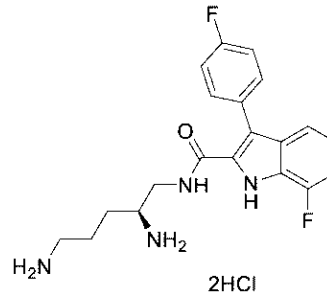
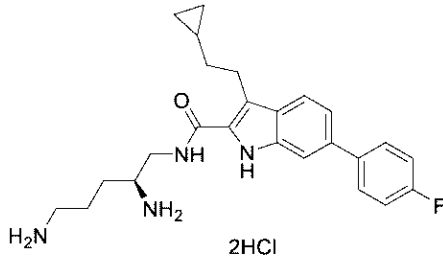
40

50

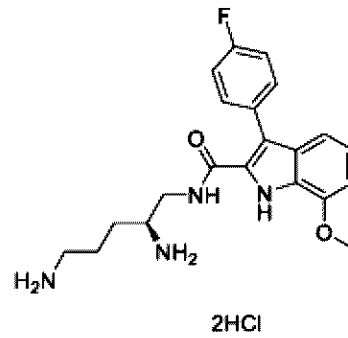
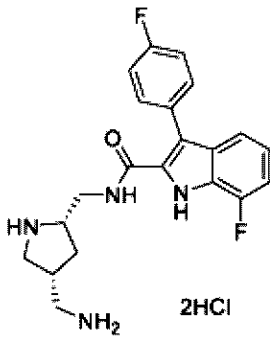
【化 1 2 2 - 3】



10

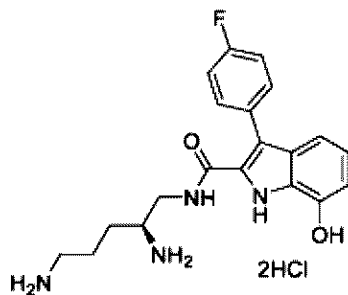


20



30

または



である、項目 1 に記載の塩。

(項目 4 0)

40

項目 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩と、薬理的に許容されるピヒクルとを含む医薬組成物。

(項目 4 1)

項目 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩と、1 つ以上の抗菌剤と、薬理的に許容されるピヒクルとを含む医薬組成物。

(項目 4 2)

動物における細菌の排出ポンプを阻害する方法であって、

項目 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を前記動物に投与することを含む、前記方法。

(項目 4 3)

50

almonella enteriditis, Salmonella paratyphi, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Serratia marcescens, Shigella dysenteriae, Shigella jlexneri, Shigella sonnei, Stenotrophomonas maltophilia, Veillonella parvula, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia intermedia, Yersinia pestis及びYersinia pseudotuberculosisからなる群から選択される、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記細菌感染はグラム陽性細菌株による感染である、項目44に記載の方法。

(項目48)

前記グラム陽性細菌株は、Actinomyces naeslundii, Actinomyces viscosus, Bacillus anthracis, Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Clostridium difficile, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Micrococcus luteus, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Propionibacterium acnes, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus hyicus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus saccharolyticus, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus salivarius及びStreptococcus sanguisからなる群から選択される、項目47に記載の方法。

(項目49)

薬物療法で使用するための、項目1～39のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(項目50)

細菌感染の前記治療のために細菌の排出ポンプを予防的または治療的に阻害する、項目1～39のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(項目51)

前記細菌感染の予防的または治療的処置のために1つ以上の抗菌剤と併用される、項目1～39のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(項目52)

細菌の排出ポンプを阻害する医薬品を調製するための、項目1～39のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

(項目53)

動物の細菌感染を治療する医薬品を調製するための、項目1～39のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

【発明を実施するための形態】

【0021】

特に明記しない限り、以下の定義を使用する。ハロまたはハロゲンは、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。アルキル及びアルコキシ等は直鎖の基も分岐鎖の基も

10

20

30

40

50

表すが、プロピルのような個々のラジカルへの言及は、直鎖ラジカルのみを包含する（イソプロピルのような分岐鎖異性体は個別に言及される）。

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用する場合、 a 及び b が整数である「 $(C_a - C_b)$ アルキル」という用語は、 a 個から b 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキルラジカルを指す。したがって、例えば、 a が 1、 b が 6 の場合、かかる用語には、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、*t*-ブチル、 n -ペンチル及び n -ヘキシルが含まれる。

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用する場合、用語「アリアル」とは、環原子が炭素である単一芳香環または縮合多環系を指す。例えば、アリアル基は、6 ~ 10 個の炭素原子または 6 ~ 12 個の炭素原子を有し得る。アリアルにはフェニルラジカルが含まれる。アリアルには、約 9 ~ 12 個の炭素原子または 9 ~ 10 個の炭素原子を有する縮合多環系（例えば、2 つの環を含む環系）で、少なくとも 1 つの環が芳香環であるものも含まれる。そのような縮合多環系は、任意選択で、かかる縮合多環系の任意のシクロアルキル部分上で 1 つ以上の（例えば、1 つまたは 2 つ）のオキソ基で置換されてよい。上記で定義したような縮合多環系の結合点は、環のアリアル部分またはシクロアルキル部分など、環系のいずれの位置でも可能であることを理解されるべきである。典型的なアリアル基には、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、アントラセニル基等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリアル」とは、単一芳香環または縮合多環系を指す。かかる用語には、環内に炭素原子が約 1 ~ 6 個、ならびに酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子が約 1 ~ 4 個の単一芳香環が含まれる。環が芳香環である限りは、硫黄原子及び窒素原子は酸化形態で存在してもよい。そのような環には、ピリジル環、ピリミジニル環、オキサゾリル環またはフリル環が挙げられるが、これに限定されるものではない。かかる用語には、上記で定義したようなヘテロアリアル基が、1 つ以上のヘテロアリアル（例えば、ナフチリジニル）、複素環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリジニル）、シクロアルキル（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル）またはアリアル（例えば、インダゾリル）と縮合して縮合多環系を形成することができる、縮合多環系（例えば、2 つの環を含む環系）も含まれる。そのような縮合多環系は、任意選択で、縮合環のシクロアルキル部分または複素環部分で 1 つ以上の（例えば、1 つまたは 2 つ）のオキソ基で置換されてよい。一実施形態では、単環式または二環式のヘテロアリアルは、1 ~ 9 個の炭素原子及び 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 個の環原子を有する。縮合多環系の結合点（上記ヘテロアリアルについての定義と同様）は、縮合多環系のヘテロアリアル部分、複素環部分、アリアル部分またはシクロアルキル部分など、縮合多環系の任意の位置においてであっても、また炭素原子及びヘテロ原子（例えば、窒素）など、縮合多環系の任意の適切な原子においてであっても可能であることを理解されるべきである。例示的なヘテロアリアルには、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル及びチアナフテニルが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環」とは、単一の飽和または部分的不飽和の環または縮合多環系を指す。かかる用語には、環内に炭素原子が約 1 ~ 6 個、ならびに酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子が約 1 ~ 3 個の単一の飽和または部分的不飽和の環（例えば、3 員、4 員、5 員、6 員または 7 員の環）が含まれる。環は 1 つ以上の（例えば、1 つ、2 つまたは 3 つ）のオキソ基で置換さ

10

20

30

40

50

れてよく、硫黄原子及び窒素原子はその酸化形態で存在してもよい。そのような環には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはピペリジニルが挙げられるが、これに限定されるものではない。複素環での結合点は、その複素環の適切な原子のいずれにおいても可能である。例示的複素環には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロチオピラニルが挙げられるが、これに限定されるものではないことを理解されるべきである。

【0026】

用語「ハロアルキル」には、1つ以上の（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）のハロ基で置換される、本明細書で定義するアルキル基が含まれる。一つの具体的ハロアルキルは「(C₁ - C₆)ハロアルキル」である。

10

【0027】

用語シクロアルキル、炭素環、またはカルボシクリルには、飽和及び部分的不飽和の炭素環系が含まれる。一実施形態では、シクロアルキルは単環式炭素環である。そのようなシクロアルキルには、「(C₃ - C₇)カルボシクリル」及び「(C₃ - C₈)シクロアルキル」が含まれる。

【0028】

ラジカル、置換基、及び範囲についての下掲の具体的値は説明のみを目的としており、そのラジカル及び置換基について定義された他の値または定義された範囲内の他の値を除外するものではない。

20

【0029】

具体的には、(C₁ - C₆)アルキルはメチル、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、ペンチル、3-ペンチル、またはヘキシルであり得、(C₁ - C₆)アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキシルオキシであり得、(C₃ - C₈)シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり得、(C₁ - C₆)ハロアルキルはヨードメチル、プロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルであり得、アリールはフェニル、インデニル、またはナフチルであり得、ヘテロアリールはフリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾイル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ピリジル、(またはそのN-酸化物)、チエニル、ピリミジニル(またはそのN-酸化物)、インドリル、イソキノリル(またはそのN-酸化物)またはキノリル(またはそのN-酸化物)であり得る。

30

【0030】

以下に記載される実施形態は、式I及びその下位の式すべて(例えば、式Ia)の化合物についてであると理解される。2つ以上の実施形態を組み合わせるとよいことを理解されるべきである。

【0031】

一実施形態では、Aは - C(=O)N(R^{a1}) - R¹ である。

40

【0032】

一実施形態では、R^{a1}は水素である。

【0033】

一実施形態では、R²は水素または(C₁ - C₆)アルキルである。

【0034】

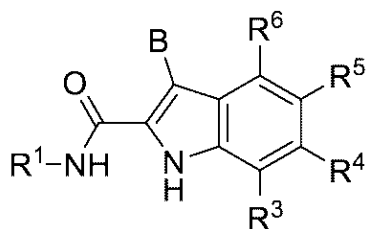
一実施形態では、R²は水素である。

【0035】

一実施形態では、式Iの化合物は式Ia

50

【化2】



I a

の化合物またはその塩である。

【0036】

一実施形態では、 R^3 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、または $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシである。

【0037】

一実施形態では、 R^3 は水素である。

【0038】

一実施形態では、 R^3 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-OH$ 、または $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシである。

【0039】

一実施形態では、 R^3 は水素または $-OH$ である。

【0040】

一実施形態では、 R^3 は水素、 $-OH$ 、またはメトキシである。

【0041】

一実施形態では、 R^4 は水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、かかるアリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される。

【0042】

一実施形態では、 R^4 はフェニルであり、ここで、かかるフェニルは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される。

【0043】

一実施形態では、 R^4 はフェニルであり、ここで、かかるフェニルは任意選択で1つ以上のハロで置換される。

【0044】

一実施形態では、 R^4 は4-フルオロフェニルである。

【0045】

一実施形態では、 R^4 は水素またはフェニルであり、ここで、かかるフェニルは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される。

【0046】

一実施形態では、 R^4 は水素またはフェニルであり、ここで、かかるフェニルは任意選択で1つ以上のハロで置換される。

【0047】

一実施形態では、 R^4 は4-フルオロフェニルまたは水素である。

【0048】

10

20

30

40

50

一実施形態では、 R^5 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、または $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシである。

【0049】

一実施形態では、 R^5 は水素である。

【0050】

一実施形態では、 R^5 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、またはフェニルであり、ここで、かかるフェニルは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される。

10

【0051】

一実施形態では、 R^5 は水素またはフェニルであり、ここで、かかるフェニルは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される。

【0052】

一実施形態では、 R^5 は水素またはフェニルであり、ここで、かかるフェニルは、任意選択で、ハロ及び $(C_1 - C_4)$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換される。

【0053】

一実施形態では、 R^5 は水素、4-フルオロフェニル、フェニル、または3,5-ジメチルフェニルである。

20

【0054】

一実施形態では、 R^6 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、または $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシである。

【0055】

一実施形態では、 R^6 は水素である。

【0056】

一実施形態では、 B は $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル、 $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、アリール、アリール - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、ヘテロアリール、またはヘテロアリール - $(C_1 - C_4)$ アルキル - であり、ここで、 B の任意の $C_3 - C_7$ カルボシクリル、 $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、アリール、アリール - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、ヘテロアリール、またはヘテロアリール - $(C_1 - C_4)$ アルキル - は、任意選択で、1つ以上の Z^1 基で置換される。

30

【0057】

一実施形態では、 B は $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル、アリール、アリール - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、またはヘテロアリールであり、ここで、 B の任意の $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル、アリール、アリール - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、またはヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上の Z^1 基で置換される。

【0058】

一実施形態では、 B は $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル、フェニル、フェニル - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、または5~6員ヘテロアリールであり、ここで、 B の任意の $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル、フェニル、フェニル - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、または5~6員ヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上の Z^1 基で置換される。

40

【0059】

一実施形態では、 B は $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル、フェニル、フェニル - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、または5~6員ヘテロアリールであり、ここで、 B の任意の $(C_3 - C_7)$ カルボシクリル、フェニル、フェニル - $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、または5~6員ヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上の Z^1 基で置換される。

【0060】

50

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または6員ヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上のZ¹基で置換される。

【0061】

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(CH₂)-、またはピリジニルであり、ここで、Bの任意のフェニル、フェニル-(CH₂)-、またはピリジニルは、任意選択で、1つ以上のZ¹基で置換される。

【0062】

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₆)アルキニル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₆)アルキニル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-は、任意選択で、1つ以上のZ基で置換される。

10

【0063】

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₄)アルキニル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、またはヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、またはヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上のZ基で置換される。

20

【0064】

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₆)アルキニル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または5~6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₂-C₆)アルキニル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または5~6員ヘテロアリールは、任意

30

【0065】

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または5~6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、または5~6員ヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上のZ¹基で置換される。

【0066】

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチル、または6員ヘテロアリールであり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチル、または6員ヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上のZ¹基で置換される。

40

【0067】

一実施形態では、Bは(C₃-C₇)カルボシクリル、フェニル、フェニル-(CH₂)-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチルまたはピリジニルであり、ここで、Bの任意のフェニル、フェニル-(CH₂)-、(C₃-C₇)カルボシクリルエチニル、(C₃-C₇)カルボシクリルエチルまたはピリジニルは、任意選択で、1つ以上のZ¹基で置換される。

【0068】

50

一実施形態では、Bは4-フルオロフェニル、シクロプロピル、ベンジル、ピリジン-4-イル、4-ヒドロキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-安息香酸、3-ベンジルオキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、フェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-シクロプロピルエチニル、または2-シクロプロピルエチルである。

【0069】

一実施形態では、各Z¹は独立してハロ、-OH、または(C₁-C₄)ハロアルキルである。

【0070】

一実施形態では、各Z¹は独立してハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、または(C₁-C₄)ハロアルコキシである。

10

【0071】

一実施形態では、各Z¹は独立してハロ、-OH、-CO₂H、ベンジルオキシ、または(C₁-C₄)ハロアルキルである。

【0072】

一実施形態では、Bは4-フルオロフェニル、シクロプロピル、ベンジル、ピリジン-4-イル、4-ヒドロキシフェニル、または4-トリフルオロメチルフェニルである。

【0073】

一実施形態では、R¹は、-NR^{b2}RC²から独立して選択される1つ以上の基で置換される(C₁-C₁₄)アルキルであり、ここで、(C₁-C₁₄)アルキルは、任意選択で、1つ以上の(C₃-C₇)カルボシクリルで置換される。

20

【0074】

一実施形態では、R¹は、-NR^{b2}RC²から独立して選択される1つ以上の基で置換される(C₂-C₁₀)アルキルであり、ここで、(C₂-C₁₀)アルキルは、任意選択で、1つ以上の(C₃-C₇)カルボシクリルで置換される。

【0075】

一実施形態では、R¹は、-NR^{b2}RC²から独立して選択される2つ以上の基で置換される(C₄-C₈)アルキルである。

【0076】

一実施形態では、R^{b2}及びR^{c2}はそれぞれ水素である。

30

【0077】

一実施形態では、R¹は4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、Zと、1つ以上のZで置換される-(C₁-C₆)アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、ここで、各Zは、-NR^{b3}RC³、-NHNH₂、-C(=NR^{a3})(NR^{b3}RC³)、-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}RC³)からなる群から独立して選択され、4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、任意選択で、1つ以上の(C₁-C₆)アルキルで置換される。

【0078】

一実施形態では、R¹は4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、Zと、1つ以上のZで置換される(C₁-C₆)アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、ここで、各Zは独立して-NR^{b3}RC³であり、4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、任意選択で、1つ以上の(C₁-C₆)アルキルで置換される。

40

【0079】

一実施形態では、R¹はピロリジニル-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、ピロリジニル-(C₁-C₄)アルキル-は、Zと、1つ以上のZで置換される-(C₁-C₆)アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、ここで、各Z

50

は独立して $-NR^{b3}R^{c3}$ であり、ピロリジニル - $(C_1 - C_4)$ アルキル - は、任意選択で、1つ以上の $(C_1 - C_6)$ アルキルで独立して置換される。

【0080】

一実施形態では、 R^1 はピロリジニル - (CH_2) - であり、ここで、ピロリジニル - (CH_2) - は、Zと、1つ以上のZで置換される $(C_1 - C_6)$ アルキルとからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、ここで、各Zは独立して $-NR^{b3}R^{c3}$ であり、ここで、ピロリジニル - (CH_2) - は、任意選択で、1つ以上の $(C_1 - C_6)$ アルキルで独立して置換される。

【0081】

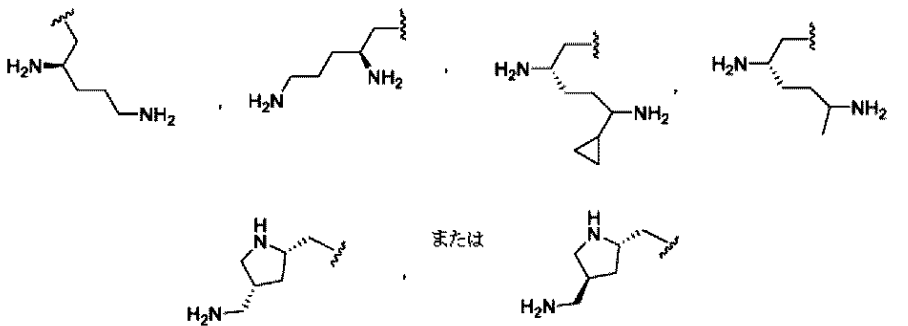
一実施形態では、 R^1 はピロリジニル - (CH_2) - であり、ここで、ピロリジニル - (CH_2) - は、ピロリジニル上で、1つ以上の $-NR^{b3}R^{c3}$ で置換される $(C_1 - C_6)$ アルキルで置換される。

10

【0082】

一実施形態では、 R^{b3} 及び R^{c3} はそれぞれ水素である。一実施形態では、 R^1 は

【化3】



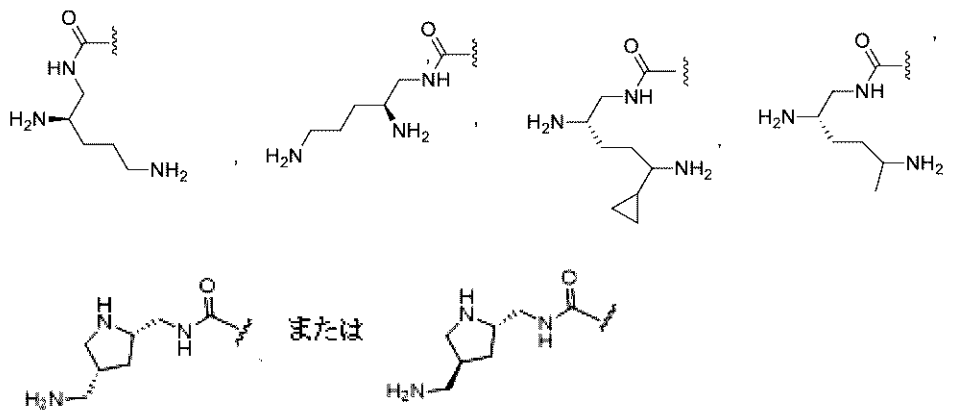
20

である。

【0083】

一実施形態では、Aは

【化4】



30

である。

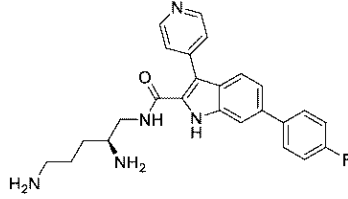
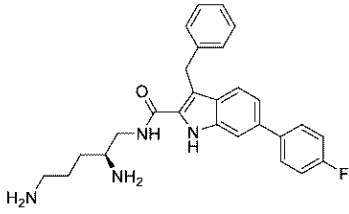
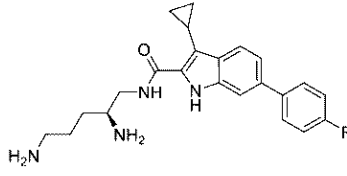
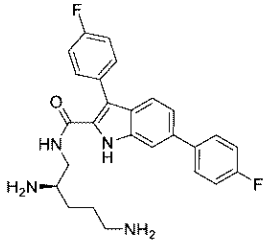
【0084】

一実施形態は、

40

50

【化 5 - 1】



10

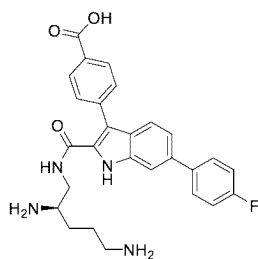
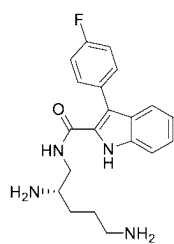
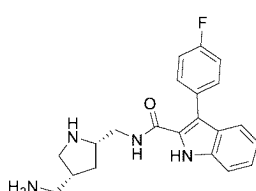
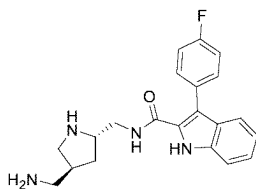
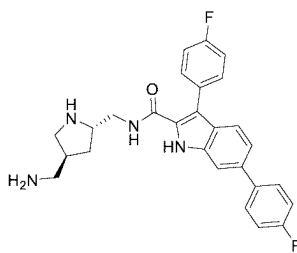
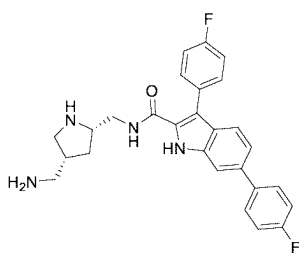
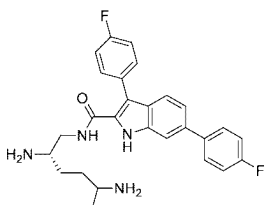
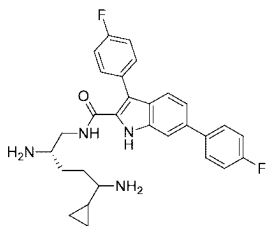
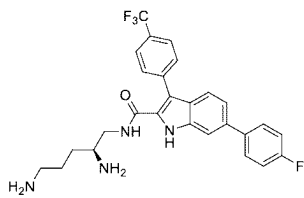
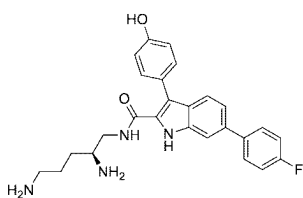
20

30

40

50

【化 5 - 2】



10

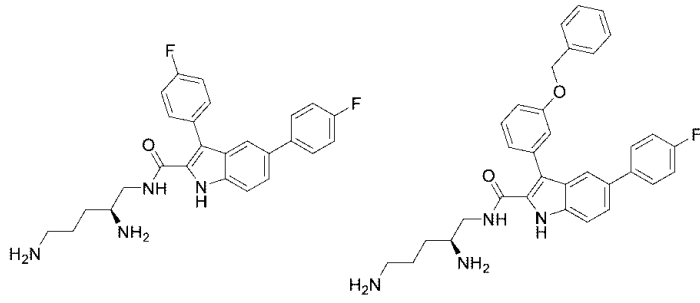
20

30

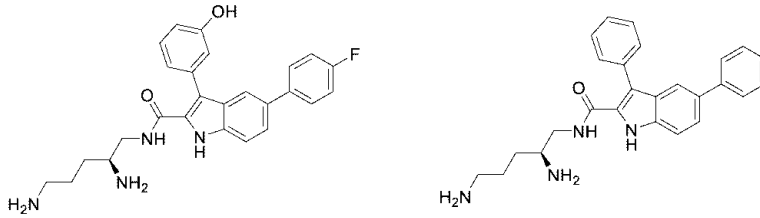
40

50

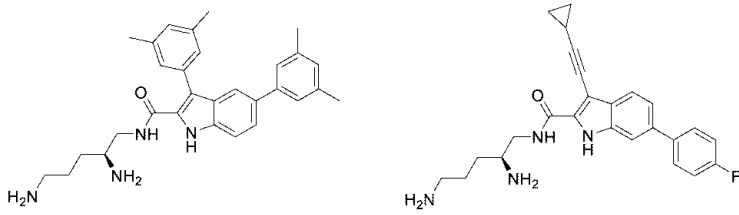
【化5 - 3】



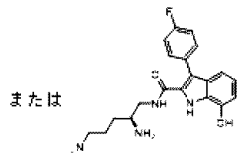
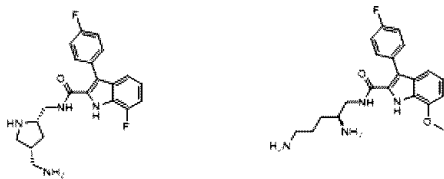
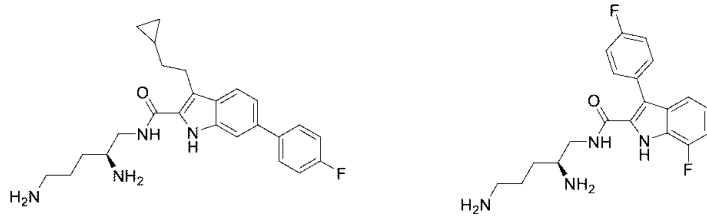
10



20



30



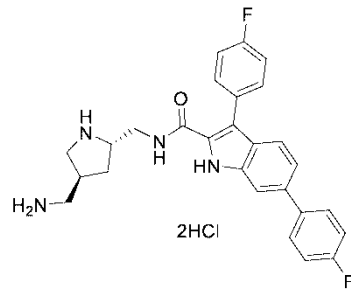
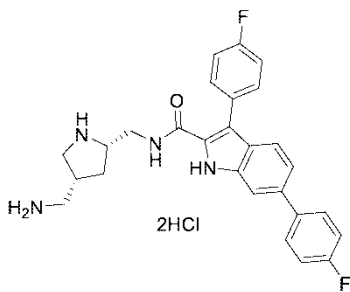
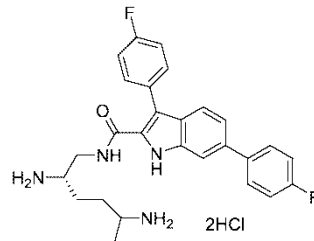
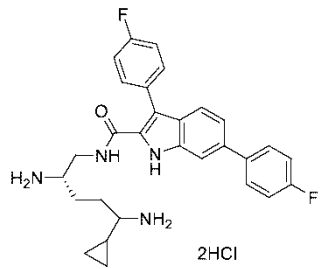
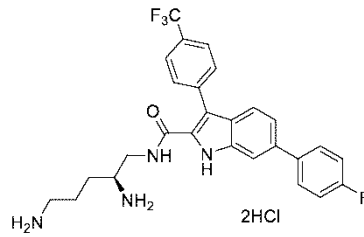
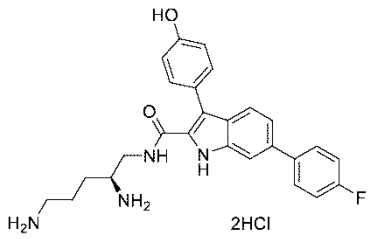
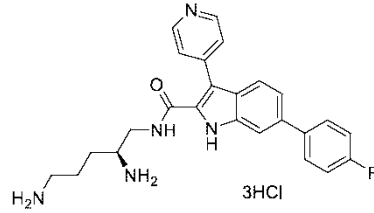
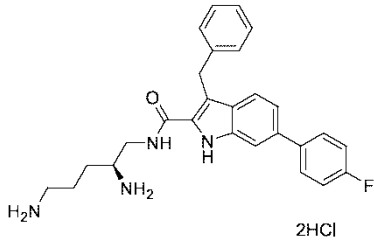
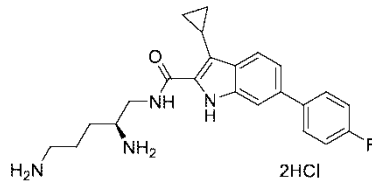
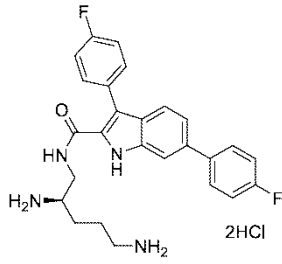
40

である化合物またはその塩（またはその薬理学的に許容される塩）を提供する。

【0085】

一実施形態は、

【化 6 - 1】



10

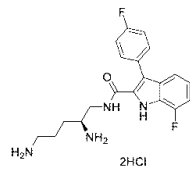
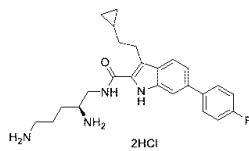
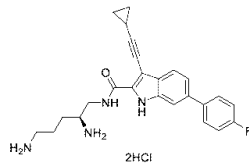
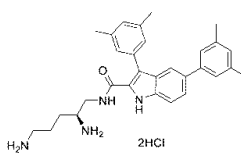
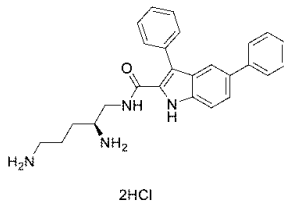
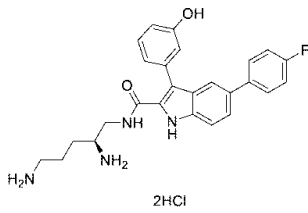
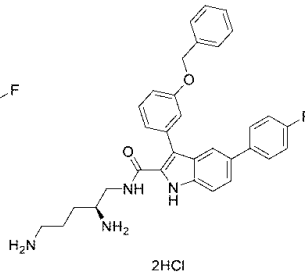
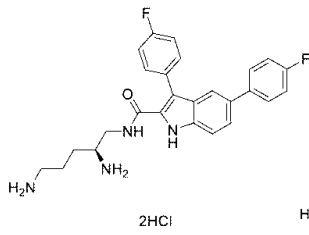
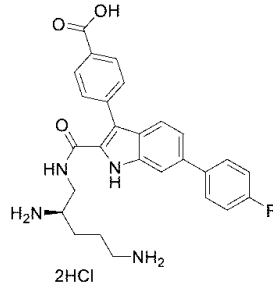
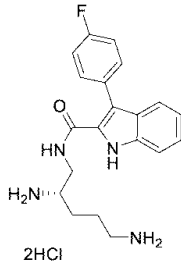
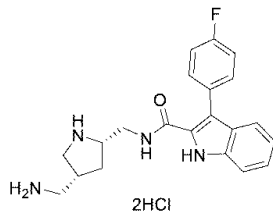
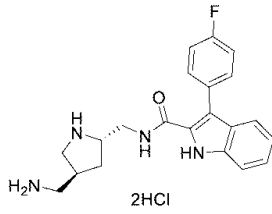
20

30

40

50

【化 6 - 2】



10

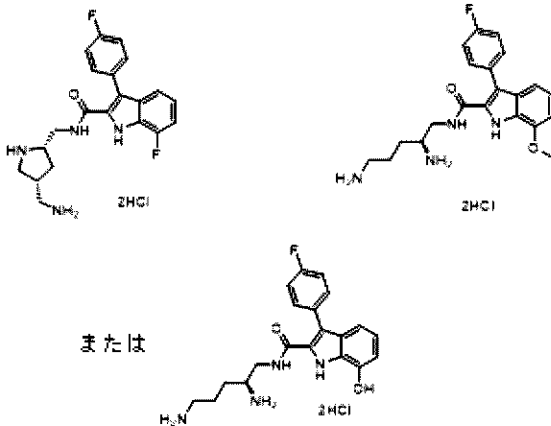
20

30

40

50

【化 6 - 3】



10

である化合物を提供する。

【 0 0 8 6】

一実施形態は、細菌による排出を阻害することができる被験化合物を同定するための方法を提供し、

- 1) 細菌を阻止濃度以下の抗生物質と接触させること、
- 2) 細菌を、a) 阻止濃度の抗生物質、及びb) 被験化合物と順次または同時に接触させること、及び
- 3) 抗生物質の最小阻止濃度(MIC)を定量化することを含み、ここで、MICが、かかる抗生物質単独で固有のMICよりも低いことは、かかる被験化合物が阻害剤として細菌の排出ポンプを阻害するのに有効であることを示す。

20

【 0 0 8 7】

ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、25時間、26時間、27時間、28時間、29時間、30時間、31時間、32時間、33時間、34時間、35時間、36時間、37時間、38時間、39時間、40時間、41時間、42時間、43時間、44時間、45時間、46時間、47時間または48時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約12時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約24時間空ける。

30

【 0 0 8 8】

一実施形態は、細菌による排出を阻害することができる被験化合物を同定するための方法を提供し、

- 1) 細菌を阻止濃度以下の抗生物質と接触させること、
- 2) 細菌の第1のサブセットを阻止濃度の抗生物質と接触させること、
- 3) 細菌の第2のサブセットを、a) 阻止濃度の抗生物質、及びb) 被験化合物と順次または同時に接触させること、及び
- 4) 細菌の第1のサブセット及び細菌の第2のサブセットに対する抗生物質の最小阻止濃度(MIC)を定量化することを含み、ここで、第2のサブセットのMICの方が低いことは、かかる被験化合物が阻害剤として細菌の排出ポンプを阻害するのに有効であることを示す。

40

【 0 0 8 9】

ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間及び/またはステップ1とステップ3の間を約1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、25時間、

50

2 6 時間、2 7 時間、2 8 時間、2 9 時間、3 0 時間、3 1 時間、3 2 時間、3 3 時間、3 4 時間、3 5 時間、3 6 時間、3 7 時間、3 8 時間、3 9 時間、4 0 時間、4 1 時間、4 2 時間、4 3 時間、4 4 時間、4 5 時間、4 6 時間、4 7 時間または4 8 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約1 2 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約2 4 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ3の間を約1 2 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ3の間を約2 4 時間空ける。ある実施形態では、ステップ2及びステップ3を実質的に同時に（例えば、約1 0 秒未満、3 0 秒未満、6 0 秒未満、9 0 秒未満または1 2 0 秒未満の間隔を置いて、または約3分、4分または5分の間隔を置いて）実施する。

【0 0 9 0】

一実施形態は、抗生物質の最小阻止濃度（M I C）を下げるができる被験化合物を同定するための方法を提供し、

- 1) 細菌を阻止濃度以下の抗生物質と接触させること、
- 2) 細菌を、a) 阻止濃度の抗生物質、及びb) 被験化合物と順次または同時に接触させること、及び
- 3) 抗生物質の最小阻止濃度（M I C）を定量化することを含み、ここで、かかる抗生物質の固有のM I Cよりも低いM I Cは、被験化合物が抗生物質のM I Cを下げるのに有効であることを示す。

【0 0 9 1】

ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、1 0 時間、1 1 時間、1 2 時間、1 3 時間、1 4 時間、1 5 時間、1 6 時間、1 7 時間、1 8 時間、1 9 時間、2 0 時間、2 1 時間、2 2 時間、2 3 時間、2 4 時間、2 5 時間、2 6 時間、2 7 時間、2 8 時間、2 9 時間、3 0 時間、3 1 時間、3 2 時間、3 3 時間、3 4 時間、3 5 時間、3 6 時間、3 7 時間、3 8 時間、3 9 時間、4 0 時間、4 1 時間、4 2 時間、4 3 時間、4 4 時間、4 5 時間、4 6 時間、4 7 時間または4 8 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約1 2 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約2 4 時間空ける。

【0 0 9 2】

一実施形態は、抗生物質の最小阻止濃度（M I C）を下げるができる被験化合物を同定するための方法を提供し、

- 1) 細菌を阻止濃度以下の抗生物質と接触させること、
- 2) 細菌の第1のサブセットを阻止濃度の抗生物質と接触させること、
- 3) 細菌の第2のサブセットを、a) 阻止濃度の抗生物質、及びb) 被験化合物と順次または同時に接触させること、及び
- 4) 細菌の第1のサブセット及び細菌の第2のサブセットに対する抗生物質の最小阻止濃度（M I C）を定量化することを含み、ここで、第2のサブセットのM I Cの方が低いことは被験化合物が抗生物質のM I Cを下げるのに有効であることを示す。

【0 0 9 3】

ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間及び/またはステップ1とステップ3の間を約1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、1 0 時間、1 1 時間、1 2 時間、1 3 時間、1 4 時間、1 5 時間、1 6 時間、1 7 時間、1 8 時間、1 9 時間、2 0 時間、2 1 時間、2 2 時間、2 3 時間、2 4 時間、2 5 時間、2 6 時間、2 7 時間、2 8 時間、2 9 時間、3 0 時間、3 1 時間、3 2 時間、3 3 時間、3 4 時間、3 5 時間、3 6 時間、3 7 時間、3 8 時間、3 9 時間、4 0 時間、4 1 時間、4 2 時間、4 3 時間、4 4 時間、4 5 時間、4 6 時間、4 7 時間または4 8 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約1 2 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ2の間を約2 4 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ3の間を約1 2 時間空ける。ある実施形態では、ステップ1とステップ3の間を約2 4 時間空ける。ある実施形態では、ステップ2及びステップ3を実質的に同時に（例え

10

20

30

40

50

ば、約10秒未満、30秒未満、60秒未満、90秒未満または120秒未満の間隔を置いて、または約3分、4分または5分の間隔を置いて)実施する。

【0094】

そのような方法を使用して、被験化合物と抗生物質間の相乗効果を決定してもよい。

【0095】

本明細書で使用する場合、用語「最小阻止濃度(MIC)」とは、細菌の目視可能な発育を防ぐ、化合物(例えば、抗生物質)の最低濃度を指す。化合物のMICを測定するアッセイは当該技術分野で公知であり、例えば、本明細書に記載のようなものがある。本明細書で使用する場合、用語「固有のMIC」とは、ある化合物にそれまでに曝露されたことのない特定の細菌種に対するその化合物(例えば、抗生物質)のMICを指す。

10

【0096】

本明細書で使用する場合、用語「阻止濃度以下」とは、細菌の目視可能な発育を抑制しない抗生物質濃度を指す。ある実施形態では、阻止濃度以下は、抗生物質のMICの1/2である。ある実施形態では、阻止濃度以下の抗生物質濃度は、細菌の1つ以上の排出ポンプの発現を誘導することができる濃度である。

【0097】

本明細書で使用する場合、用語「阻止濃度」とは、細菌の目視可能な発育を抑制する抗生物質濃度を指す。ある実施形態では、この濃度が抗生物質の固有のMICである。

【0098】

ある実施形態では、細菌は本明細書に記載する細菌種である。ある実施形態では、細菌は*P. aeruginosa*である。

20

【0099】

ある実施形態では、抗生物質は本明細書に記載する抗生物質である。ある実施形態では、抗生物質はセフェピム、クラリスロマイシン、またはレボフロキサシンである。

【0100】

ある実施形態では、被験化合物は、式Iの化合物のような本明細書に記載する化合物、排出ポンプ阻害剤(EPI)等である。

【0101】

一実施形態は、動物の敗血症を治療することができる、被験化合物と抗生物質の組み合わせを同定する方法を提供し、

30

- 1) 被験化合物を動物に静脈内投与すること、
- 2) 抗生物質を動物に経口投与または静脈内投与すること、
- 3) 被験化合物を動物に皮下投与すること、
- 4) 抗生物質を動物に経口投与または静脈内投与すること、及び
- 5) 動物を敗血症の症状について評価することを含み、ここで、症状の軽減は、その組み合わせが敗血症の治療に有効であることを示す。

【0102】

ある実施形態では、各投与の間を独立しておよそ約1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、11分、12分、13分、14分、15分、16分、17分、18分、19分、20分、21分、22分、23分、24分、25分、26分、27分、28分、29分、30分、35分、40分、45分、50分、55分または60分空ける。ある実施形態では、各投与の間を約5分空ける。

40

【0103】

ある実施形態では、方法はさらにステップ1~4を繰り返すことを含む。例えば、ある実施形態では、ステップ1~4を、抗生物質の2回目の投与から24時間後に繰り返す。

【0104】

ある実施形態では、被験化合物と抗生物質の組み合わせは相乗的組み合わせである。

【0105】

ある実施形態では、動物は非ヒト動物である。例えば、ある実施形態では、動物はマウスである。

50

【0106】

ある実施形態では、抗生物質は本明細書に記載する抗生物質である。ある実施形態では、抗生物質はセフェピム、クラリスロマイシン、またはレボフロキサシンである。

【0107】

ある実施形態では、被験化合物は、式 I の化合物のような本明細書に記載する化合物、排出ポンプ阻害剤 (EPI) 等である。

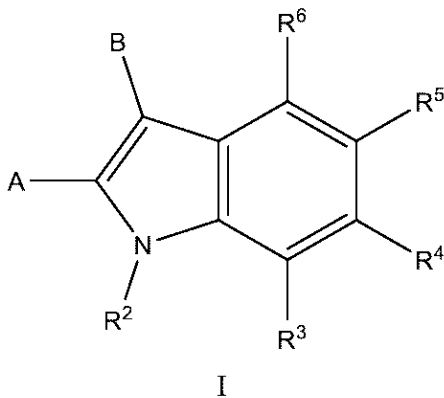
【0108】

一実施形態は、阻害剤として細菌の排出ポンプを阻害することができる化合物を (例えば、実施例に記載のアッセイを使用して) 同定するための本明細書に記載の方法を提供する。

【0109】

一実施形態は、式 I

【化7】



[式中、

Aは -C(=O)N(R^{a1})-R¹、-(C₁-C₃)アルキル-C(=O)N(R^{a1})R¹、-(C₁-C₃)アルキル-O-R¹、-O-R¹、-(C₁-C₃)アルキル-N(R^{a1})-R¹、-N(R^{a1})-R¹、またはR¹であり、

Bは (C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-、3~7員単環式複素環、または3~7員単環式複素環-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-、3~7員単環式複素環、または3~7員単環式複素環-(C₁-C₄)アルキル-は任意選択で1つ以上のZ¹基で置換され、各R¹は独立して、

(a) -NR^{b2}R^{c2}、-NHNH₂、-C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})、-NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})、及び-NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})からなる群から選択される1つ以上の基で置換される(C₁-C₁₄)アルキルであり、ここで、(C₁-C₁₄)アルキルは任意選択で独立して1つ以上の(C₁-C₄)アルキルもしくは(C₃-C₇)カルボシクリルで置換されるか、または

(b) (C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、4~7員単環式ヘテロシクリル、または4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、各(C₃-C₇)カルボシクリルまたは(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、Zと、1つ以上のZで置換される-(C₁-C₆)アルキルとからなる群から選択される1つ以上の基で独立して置換され、各4~7員単環式ヘテロシクリルまたは4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)ア

10

20

30

40

50

ルキル - は、独立して任意選択で、Zと、1つ以上のZで置換される - (C₁ - C₆) アルキルとからなる群から選択される1つ以上の基で置換され、各Zは - NR^{b3}R^{c3}、 - NHNH₂、 - C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})、 - NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})、及び - NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3}) からなる群から独立して選択され、各(C₃ - C₇)カルボシクリル、(C₃ - C₇)カルボシクリル - (C₁ - C₄)アルキル -、4~7員単環式ヘテロシクリル、または4~7員単環式ヘテロシクリル - (C₁ - C₄)アルキル - は、任意選択で、1つ以上の(C₁ - C₄)アルキルで独立して置換され、

R²は水素、(C₁ - C₄)アルキルまたはフェニル(C₁ - C₃)アルキル - であり、ここで、フェニルは任意選択で1つ以上の(C₁ - C₄)アルキル、 - O(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、または - NO₂で置換され、

10

R³は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 - OH、 - NO₂、 - CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁴は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 - OH、 - NO₂、 - CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

20

R⁵は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 - OH、 - NO₂、 - CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R⁶は水素、ハロ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 - OH、 - NO₂、 - CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

30

各Z¹は独立してハロ、 - OH、 - NO₂、 - CN、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、または(C₁ - C₄)ハロアルコキシであり、

各R^{a1}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

40

各R^{a2}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b2}及びR^{c2}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

R^{d2}は(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

各R^{a3}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、

各R^{b3}及びR^{c3}は独立して水素、(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルであり、かつ

R^{d3}は(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₇)カルボシクリルである]

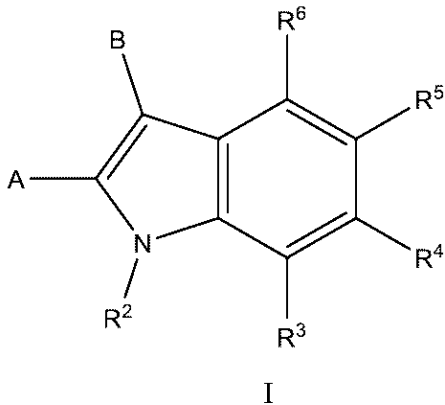
50

の化合物またはその塩を提供する。

【0110】

一実施形態は、式 I

【化8】



[式中、

Aは -C(=O)N(R^{a1})-R¹、-(C₁-C₃)アルキル-C(=O)N(R^{a1})R¹、-(C₁-C₃)アルキル-O-R¹、-O-R¹、-(C₁-C₃)アルキル-N(R^{a1})-R¹、-N(R^{a1})-R¹、またはR¹であり、

Bは(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-、3~7員単環式複素環、または3~7員単環式複素環-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、Bの任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、アリール、アリール-(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C₁-C₄)アルキル-、3~7員単環式複素環、または3~7員単環式複素環-(C₁-C₄)アルキル-は任意選択で1つ以上のZ¹基で置換され、各R¹は独立して、

(a) -NR^{b2}R^{c2}、-NHNH₂、-C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})、-NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})、及び-NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})からなる群から選択される1つ以上の基で置換される(C₁-C₁₄)アルキルであり、ここで、(C₁-C₁₄)アルキルは任意選択で独立して1つ以上のハロ、(C₁-C₄)アルキルもしくは(C₃-C₇)カルボシクリルで置換されるか、または

(b) (C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、4~7員単環式ヘテロシクリル、または4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-であり、ここで、各(C₃-C₇)カルボシクリルまたは(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、1つ以上のZ²またはZ³で独立して置換され、各4~7員単環式ヘテロシクリルまたは4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、独立して任意選択で1つ以上のZ²またはZ³で置換され、R¹の任意の(C₃-C₇)カルボシクリル、(C₃-C₇)カルボシクリル-(C₁-C₄)アルキル-、4~7員単環式ヘテロシクリル、または4~7員単環式ヘテロシクリル-(C₁-C₄)アルキル-は、任意選択で独立して1つ以上のハロ、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₇)カルボシクリルで置換され、

R²は水素、(C₁-C₄)アルキルまたはフェニル(C₁-C₃)アルキル-であり、ここで、フェニルは任意選択で1つ以上の(C₁-C₄)アルキル、-O(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、または-NO₂で置換され、

R³は水素、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり

、ここで、アリーールまたはヘテロアリーールは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R^4 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、アリーール、またはヘテロアリーールであり、ここで、アリーールまたはヘテロアリーールは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

10

R^5 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、アリーール、またはヘテロアリーールであり、ここで、アリーールまたはヘテロアリーールは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

R^6 は水素、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、アリーール、またはヘテロアリーールであり、ここで、アリーールまたはヘテロアリーールは、任意選択で、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で置換され、

20

各 Z^1 は独立してハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、または $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシであり、

各 Z^2 は独立して $-NR^{b3}R^{c3}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ 、 $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})$ 、及び $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ からなる群から選択され、

各 Z^3 は独立して1つ以上の Z^2 で置換され、任意選択で1つ以上の Z^4 で置換される $-(C_1 - C_6)$ アルキルであり、

30

各 Z^4 は独立してハロまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルであり、

各 R^{a1} は独立して水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルであり、

各 R^{a2} は独立して水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルであり、

各 R^{b2} 及び R^{c2} は独立して水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルであり、

R^{d2} は $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルであり、

各 R^{a3} は独立して水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルであり、

40

各 R^{b3} 及び R^{c3} は独立して水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルであり、かつ

R^{d3} は $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ カルボシクリルである]

の化合物またはその塩を提供する。

【0111】

一般に、式Iの化合物ならびに式Iの化合物の調製に使用され得る合成中間体は、以下の一般方法及びスキームに例示のように調製することができる。下記に示す可変基(例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6)は式Iの化合物に存在する最終の対応する基を表し得ること、またはこれらの基は、合成順序の好都合なポイントで、式Iの化合物に存在する最終の対応する基に変換可能な基を表し得ることが理解される。例えば、可変基は

50

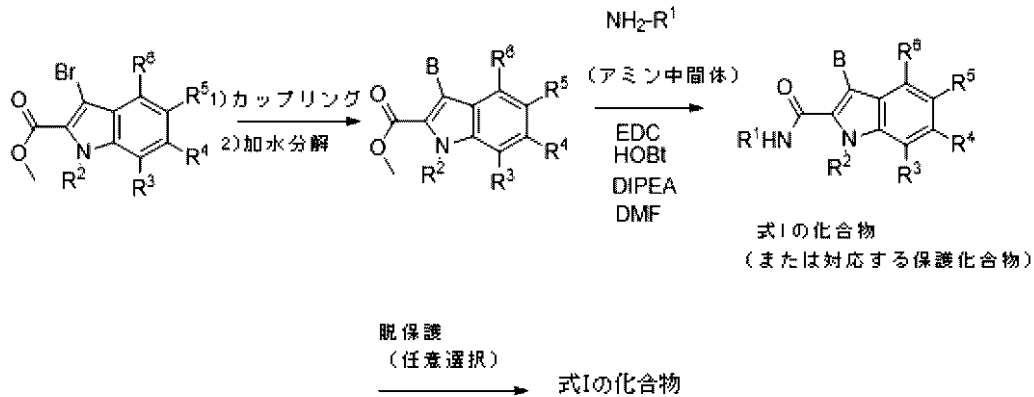
、式Iの化合物で最終の対応する基を得るために合成順序の好都合なポイントで除去可能な1つ以上の保護基を含有し得る。

【0112】

スキーム1及びスキーム2では、置換インドールカルボキサミドを調製するいくつかの一般方法を説明する。

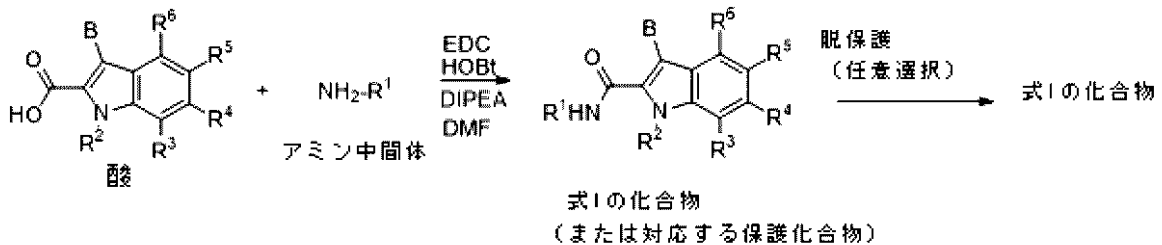
スキーム1

【化9-1】



10

スキーム2



20

【0113】

本明細書に開示する化合物は細菌の排出ポンプ阻害剤である。排出ポンプ阻害剤は、排出ポンプの基質輸送能を妨げる化合物である。阻害剤は、それ自体の固有の抗菌特性を有してよい。本明細書に開示する化合物は、抗菌剤と共に投与した場合に細菌感染（例えば、グラム陰性及びグラム陽性）の治療に有用であり得る。

30

【0114】

一実施形態では、治療される細菌感染はグラム陰性細菌株による感染である。一実施形態では、グラム陰性細菌株は、*Acinetobacter baumannii*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Acinetobacter haemolyticus*、*Acinetobacter lwofii*、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、*Aeromonas hydrophilia*、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*、*Agrobacterium tumefaciens*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides forsythus*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovalus*、*Bacteroides splanchnicus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides vulgatus*、*Bordetella bronchiseptica*、*Bordetella parapertussis*、*Bordetella pertussis*、*Borrelia burgdorferi*、*Branhamella catarrhalis*、*Burkholderia cepacia*、*Campylobacter coli*、*Campylobact*

40

50

er fetus、Campylobacter jejuni、Caulobacter crescentus、Chlamydia trachomatis、Citrobacter diversus、Citrobacter freundii、Enterobacter aerogenes、Enterobacter asburiae、Enterobacter cloacae、Enterobacter sakazakii、Escherchia coli、Francisella tularensis、Fusobacterium nucleatum、Gardnerella vaginalis、Haemophilus ducreyi、Haemophilus haemolyticus、Haemophilus influenzae、Haemophilus parahaemolyticus、Haemophilus parainfluenzae、Helicobacter pylori、Kingella denitrificans、Kingella indologenes、Kingella kingae、Kingella oralis、Klebsiella oxytoca、Klebsiella pneumoniae、Klebsiella rhinoscleromatis、Legionella pneumophila、Listeria monocytogenes、Moraxella bovis、Moraxella catarrhalis、Moraxella lacunata、Morganella morganii、Neisseria gonorrhoeae、Neisseria meningitidis、Pantoea agglomerans、Pasteurella canis、Pasteurella haemolytica、Pasteurella multocida、Pasteurella tularensis、Porphyromonas gingivalis、Proteus mirabilis、Proteus vulgaris、Providencia alcalifaciens、Providencia rettgeri、Providencia stuartii、Pseudomonas acidovorans、Pseudomonas aeruginosa、Pseudomonas alcaligenes、Pseudomonas fluorescens、Pseudomonas putida、Salmonella enteritidis、Salmonella paratyphi、Salmonella typhi、Salmonella typhimurium、Serratia marcescens、Shigella dysenteriae、Shigella flexneri、Shigella sonnei、Stenotrophomonas maltophilia、Veillonella parvula、Vibrio cholerae、Vibrio parahaemolyticus、Yersinia enterocolitica、Yersinia intermedia、Yersinia pestis及びYersinia pseudotuberculosisからなる群から選択される。

【0115】

一実施形態では、治療される細菌感染はグラム陽性細菌株による感染である。一実施形態では、グラム陽性細菌株は、Actinomyces naeslundii、Actinomyces viscosus、Bacillus anthracis、Bacillus cereus、Bacillus subtilis、Clostridium difficile、Corynebacterium diphtheriae、Corynebacterium ulcerans、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、Micrococcus luteus、Mycobacterium avium、Mycobacterium intracellulare、Mycobacterium leprae、Mycobacterium tuberculosis、Propionibacterium acnes、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus haemolyticus、Staphylococcus hominis、Staphylococcus hyicus

s、Staphylococcus intermedius、Staphylococcus saccharolyticus、Staphylococcus saprophyticus、Streptococcus agalactiae、Streptococcus mutans、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Streptococcus salivarius及びStreptococcus sanguisからなる群から選択される。

【0116】

組成物は、必要に応じて、他の活性治療剤、例えば、麻薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、鎮痛剤、麻酔薬、鎮静剤、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗がん剤、抗微生物薬（例えば、アミノグリコシド、抗真菌剤、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、カルバペネム、セファロsporin（例えば、セフェピム）、フルオロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、別の抗微生物薬など）、抗乾癬薬、コルチコステロイド、タンパク同化ステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル剤、栄養剤、甲状腺薬、ビタミン剤、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、鎮咳薬、抗催吐薬、抗潰瘍、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン（例えば、エポエチンアルファ）、フィルグラスチム（例えば、G-CSF、Neupogen）、サルグラモスチム（GM-CSF、Leukine）、免疫化、免疫グロブリン、免疫抑制剤（例えば、バシリキシマブ、シクロsporin、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調節剤、散瞳薬、毛様体筋麻酔薬、アルキル化剤、代謝拮抗剤、分裂阻害剤、放射性医薬品、抗うつ剤、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、催眠剤、交感神経刺激薬、刺激剤、ドネペジル、タクリン、喘息薬、ベータ作動薬、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリンもしくはその類似体、ドルナーゼアルファ（ブルモザイム）、サイトカイン、またはその任意の組み合わせなども含有することができる。

【0117】

一実施形態では、抗菌剤は、キノロン系、テトラサイクリン系、グリコペプチド系、アミノグリコシド系、β-ラクタム系、リファマイシン系、マクロライド系、ケトライド系、オキサゾリジノン系、クーママイシン、及びクロラムフェニコールから選択される。

【0118】

キラル中心を有する本発明の化合物は、光学活性体及びラセミ体で存在しても単離されてもよいことは認識されよう。いくつかの化合物は同質異像を示し得る。本発明は、本発明の化合物の任意のラセミ体、光学活性体、多形、または立体異性体、またはその混合物を包含し、それらは本明細書に記載される有用な特性を有し、光学活性体の調製方法（例えば、再結晶法によるラセミ体の分割によるもの、光学活性出発原料からの合成によるもの、キラル合成によるもの、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフ分離法によるもの）は当該技術分野において周知であることを理解されるべきである。

【0119】

本明細書の化合物の式中の結合が非立体化学的な様式（例えば、平面）で描かれている場合、その結合が結合している原子にはあらゆる立体化学の可能性が含まれる。本明細書の化合物の式中の結合が、定義された立体化学的な様式（例えば、太線、太線のくさび形、破線または破線のくさび形）で描かれている場合、立体化学的結合が結合している原子は、特に明記しない限り、描かれた絶対立体異性体で豊富にあることを理解されるべきである。一実施形態では、化合物は少なくとも51%が描かれた絶対立体異性体であってよい。別の実施形態では、化合物は少なくとも60%が描かれた絶対立体異性体であってよい。別の実施形態では、化合物は少なくとも80%が描かれた絶対立体異性体であってよい。別の実施形態では、化合物は少なくとも90%が描かれた絶対立体異性体であってよい。別の実施形態では、化合物は少なくとも95%が描かれた絶対立体異性体であってよい。別の実施形態では、化合物は少なくとも99%が描かれた絶対立体異性体であってよい。

【0120】

本発明の特定の化合物は2つ以上の互変異性型で存在し得ることも当業者には理解され

10

20

30

40

50

るであろう。例えば、式(I)の化合物における式 $-NH-C(=O)H$ の置換基は、 $-N=C(OH)H$ のような互変異性型で存在し得ると考えられる。本発明は、本明細書に記載する有用な特性を有する、pHに依存して非荷電実体及び荷電実体と平衡状態で存在し得る、式Iの化合物のあらゆる互変異性型ならびにその混合物を包含する。

【0121】

化合物が十分に塩基性または酸性の場合には、式Iの化合物の塩は、式Iの化合物を単離または精製するための中間体として有用であり得る。さらに、薬理的に許容される酸または塩基の塩として式Iの化合物を投与することが適切な場合がある。薬理的に許容される塩の例は、生理学的に許容される陰イオンを形成する、酸で形成される有機酸付加塩であり、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタン酸塩、及び β -グリセロリン酸塩などである。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、及び炭酸塩など、適切な無機塩も形成されてよい。塩は、例えば、アミンのような十分に塩基性の化合物と、対応する陰イオンが得られる適切な酸との反応によってなど、当該技術分野で周知の標準的な手順を使用して得てよい。カルボン酸のアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム)塩またはアルカリ土類金属(例えばカルシウム)の塩を作製することもできる。

10

【0122】

薬理的に適切な対イオンには、当該技術分野で周知の薬理的に適切な陽イオン及び薬理的に適切な陰イオンが含まれる。薬理的に適切な陰イオンの例には、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $CH_3SO_3^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $p-CH_3C_6H_4SO_3^-$ 、クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、リンゴ塩酸、フマル酸塩、ギ酸塩、または酢酸塩を含め、上記のもの(例えば、生理学的に許容される陰イオン)が挙げられるが、これに限定されるものではない。

20

【0123】

対イオンを含む本発明の化合物は、異なる対イオンを含む本発明の化合物に変換可能であることは当業者に理解されるであろう。そのような変換は、イオン交換樹脂、イオン交換クロマトグラフィー及び選択的結晶化が挙げられるがこれに限定されないさまざまな周知の技術及び材料を使用して達成することができる。

【0124】

式Iの化合物は、医薬組成物として製剤化してヒト患者などの哺乳類宿主に選択投与と経路、すなわち、経口もしくは非経口の経路、静脈内経路、筋肉内経路、局所もしくは皮下経路に適応した多種多様な形態で投与することができる。経口投与の場合、化合物は、腸溶コーティングの有無を問わず固形製剤として製剤化することができる。

30

【0125】

したがって、本願化合物を、不活性な希釈剤、添加剤または消化吸収され得る食用担体などの薬理的に許容されるビヒクルと組み合わせて全身投与、例えば、経口投与してよい。それらをハードシェルもしくはソフトシェルのゼラチンカプセルに密封しても、打錠しても、または患者の食事の食べ物と直接合せてもよい。治療のための経口投与の場合、活性化合物を1つ以上の添加剤と組み合わせて飲み込み可能な錠剤、バツカル錠、トローチ剤、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハース等の形態で使用してよい。そのような組成物及び調製物は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有していなければならない。組成物及び調製物の割合は当然のことながら異なってよく、好都合には、所与の単位剤形の重量の約2%~約90%の間であってよい。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効用量レベルが得られるような量である。

40

【0126】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル等は以下のトラガントガム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤;リン酸二カルシウムなどの添加剤;コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸等などの崩壊剤;ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤;及びショ糖、果糖、乳糖もしくはアスパルタムなどの甘味剤も含有してよく、または

50

ペパーミント、ウィンターグリーン油、もしくはチェリーフレーバーなどの香味剤を加えてもよい。単位剤形がカプセルの場合は、上記種類の材料に加え、植物油またはポリエチレングリコールなどの液状担体を含有してよい。他のさまざまな材料がコーティング剤として、または固形単位剤形の物理的形態を他の形態に変更するために存在してよい。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセルをゼラチン、ワックス、セラックまたは糖等でコートしてよい。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化化合物、甘味剤としてのショ糖または果糖、保存剤としてのメチル及びプロピルパラベン、色素ならびにチェリーフレーバーまたはオレンジフレーバーなどの矯味剤を含有してよい。当然のことながら、いかなる単位剤形の調製に使用するいかなる材料も薬理的に許容され、かつ、用いる量において実質的に無毒でなければならない。さらに、活性化化合物を、徐放性調製物、粒子、及びデバイス

10

【0127】

活性化化合物を注入または注射によって静脈内投与または筋肉内投与してもよい。活性化化合物またはその塩の溶液は水に調製可能であり、任意選択で無毒な界面活性剤と混合可能である。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びその混合物中ならびに油中に調製することもできる。通常の保存条件及び使用条件下では、これらの調製物は、微生物の発育を防ぐため保存剤を含有する。

【0128】

注射または注入に好適な投与剤形には、無菌注射液もしくは無菌注入液または分散液の用時調製用に適合し、任意選択でリポソーム内に封入された、活性成分を含む無菌水溶液または分散液または無菌粉末が含まれ得る。いずれの場合にも、最終的な剤形は、製造条件下及び保存条件下で無菌、流動的、かつ安定でなければならない。液状担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、植物油、無毒グリセリルエステル、及びその適切な混合物などを含む、溶媒または液体分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成、分散液の場合は必要粒径の維持、または界面活性剤の使用などによって維持することができる。微生物作用の予防は、さまざまな抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等によってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝剤または塩化ナトリウムを含めることが好ましいであろう。注射用組成物の持続吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどを組成物中に使用することによってもたらされ得る。

20

30

【0129】

無菌注射液は、適切な溶媒に入れた必要量の活性化化合物を他の上掲成分各種と必要に応じて組み合わせ、その後、ろ過滅菌することにより調製される。無菌注射液調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、先の滅菌ろ過溶液中に存在するさらなる所望成分が加わった活性成分の粉末が得られる、真空乾燥法及び凍結乾燥法である。

【0130】

局所投与の場合、本願化合物は純粋な形態で、すなわち、液体状態にある時に適用され得る。しかしながら、それらは一般に、皮膚科の見地から許容される担体と組み合わせて固体または液体のいずれであり得る組成物または製剤として皮膚に投与することが望ましい。

40

【0131】

有用な固体担体には、タルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナ、ナノ粒子等などの微粉化固形担体が含まれる。有用な液状担体には、水、アルコールもしくはグリコールまたは水とアルコール/グリコールとのブレンドが含まれ、その中に、任意選択で無毒な界面活性剤を用いて、本願化合物を有効レベルで溶解または分散させることができる。所与の使用に合わせて特性を最適化するため、着香剤などのアジュバント及びさらなる抗菌剤を加えることができる。得られた液体組成物を吸収性パッドにより塗布すること、包帯及び他の被覆材の含浸に使用すること、またはポンプ式噴霧器もしくはエアロゾル

50

噴霧器を使用して患部にスプレーすることが可能である。

【0132】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸の塩及びエステル、脂肪族アルコール、変性セルロースまたは改変鉱物材料などの粘稠剤を液状担体と共に用いて、使用者の皮膚に直接塗布するための塗り用ペースト、ゲル、軟膏、石鹸等を形成することができる。

【0133】

式Iの化合物の有用な用量は、それらのインビトロ活性と動物モデルにおけるインビボ活性とを比較することにより決定することができる。マウス及び他の動物での有効用量をヒトに外挿する方法は当該技術分野で公知であり、例えば、米国特許第4,938,949号を参照されたい。

10

【0134】

治療において使用するために必要とされる、化合物、または活性塩もしくはその誘導体の量は、選択した特定の塩によって異なるばかりではなく、投与経路、治療される病態の性質及び患者の年齢と病態によっても異なり、最終的には付添い医師または臨床医の判断に委ねられる。

【0135】

しかしながら、適切な用量は一般に1日あたり約1～約500mg/kg体重の範囲内、例えば、約5～約400mg/kg体重の範囲内であり、例えば、1日あたり被投与者の体重1キログラムにつき1～約250mgの範囲である。

【0136】

化合物は単位剤形で好都合に製剤化され、例えば、単位剤形あたり5～500mg、10～400mg、または5～100mgの活性成分を含有する。一実施形態では、本発明は、そのような単位剤形に製剤化された、本発明の化合物を含む組成物を提供する。

20

【0137】

所望用量は、好都合に、1回量で提示されても、または適切な間隔で投与される分割量、例えば、1日に2つ、3つ、4つまたはそれ以上の分割用量で提示されてもよい。分割用量それ自体をさらに、例えば、大まかな間隔の多数回の個別投与に分割してよい。

【0138】

本明細書に開示の化合物と1つ以上の他の活性治療剤（例えば、抗菌剤）の同時投与とは一般に、治療的有效量の本明細書に開示の化合物と1つ以上の他の活性治療剤の両方が患者の体内に存在するよう、本明細書に開示の化合物及び1つ以上の他の活性治療剤を同時または順次に投与することを指す。

30

【0139】

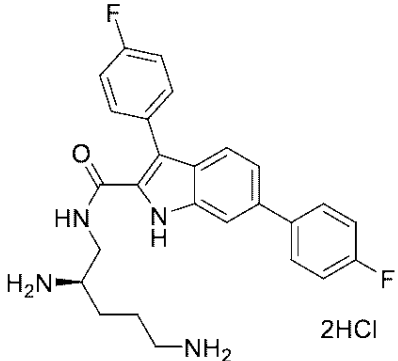
本明細書に開示の化合物が細菌の排出ポンプを阻害する能力は、実施例12に記載され表1に示される方法を用いて決定することができる。

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	構造	*E. coli での増強され た活性 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (増加倍率)	**P. aer uginosa での増強さ れた活性 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (増加倍率)
1		12.5 (16 倍)	12.5 (2倍)

10

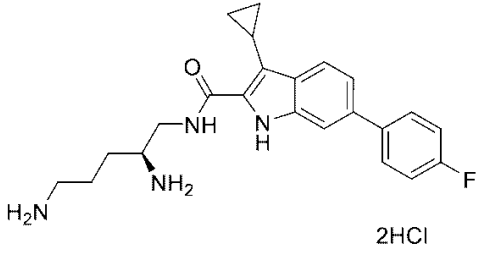
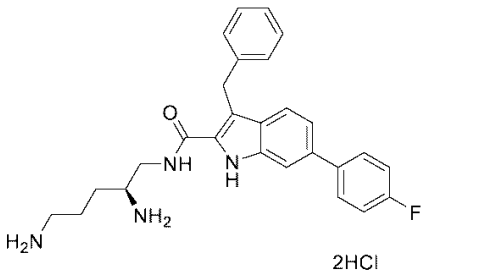
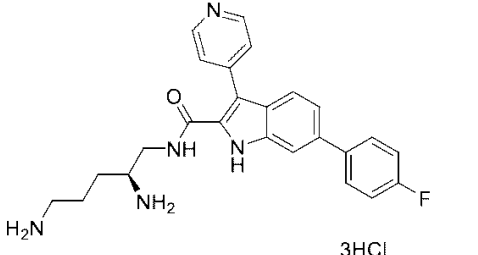
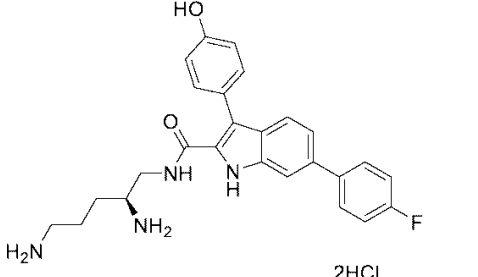
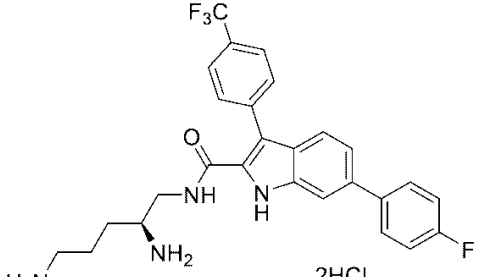
20

30

40

50

【表 1 - 2】

2	 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	6. 2 5 (3 2 倍)	6. 2 5 (3 2 倍)
3	 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	3. 1 3 (3 2 倍)	6. 2 5 (4 倍)
4	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>	6. 2 5 (8 倍)	1 2. 5 (3 2 倍)
5	 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	3. 1 3 (4 倍)	1 2. 5 (1 倍)
6	 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	3. 1 3 (2 倍)	6. 2 5 (1 倍)

10

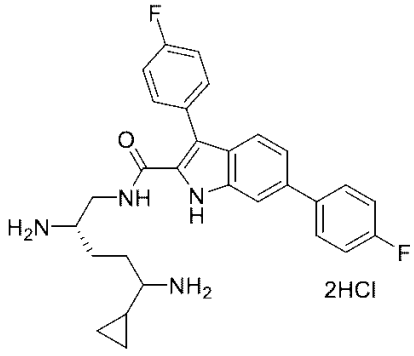
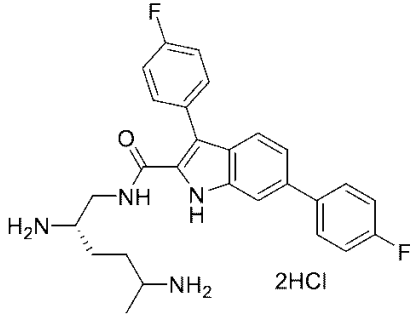
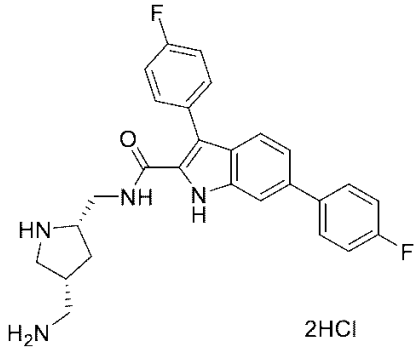
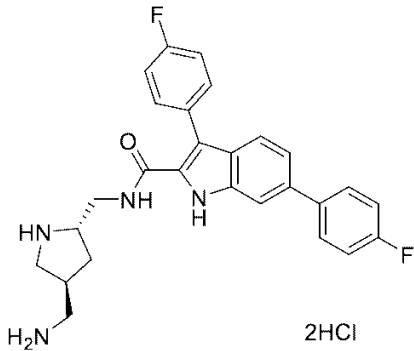
20

30

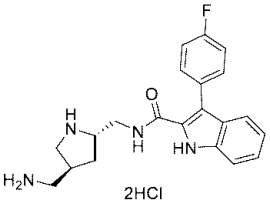
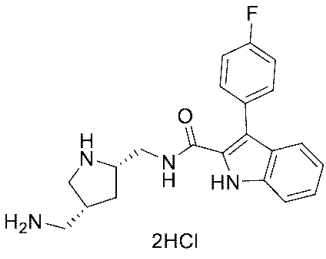
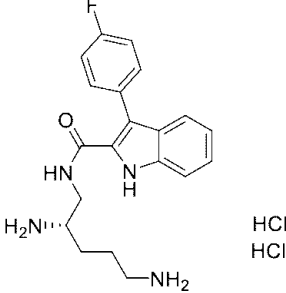
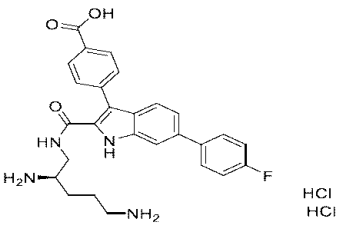
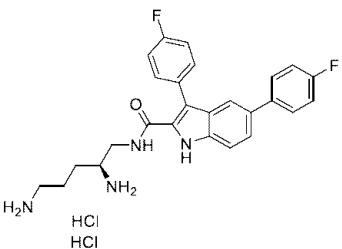
40

50

【表 1 - 3】

7		3.13 (2倍)	6.25 (1倍)	10
8		3.13 (8倍)	6.25 (2倍)	20
9		3.13 (64倍)	6.25 (32倍)	30
10		6.25 (512倍)	6.25 (1倍)	40

【表 1 - 4】

1 1	 <p>2HCl</p>	1 2 . 5 (1 6 倍)	1 2 . 5 (1 6 倍)
1 2	 <p>2HCl</p>	6 . 2 5 (4 倍)	6 . 2 5 (8 倍)
1 3	 <p>HCl HCl</p>	6 . 2 5 (1 6 倍)	6 . 2 5 (8 倍)
1 4	 <p>HCl HCl</p> <p>MW: 510.99</p>	1 2 . 5 (8 倍)	1 2 . 5 (1 倍)
1 5	 <p>HCl HCl</p> <p>MW: 521.43</p>	6 . 2 5 (2 5 6 倍)	3 . 1 3 (1 倍)

10

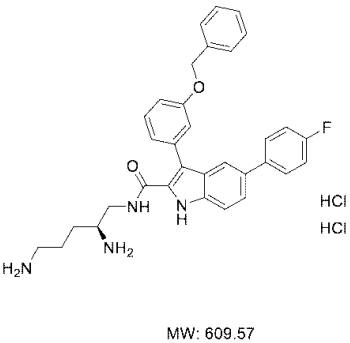
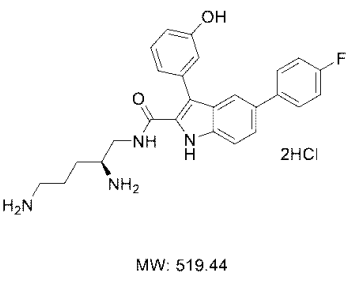
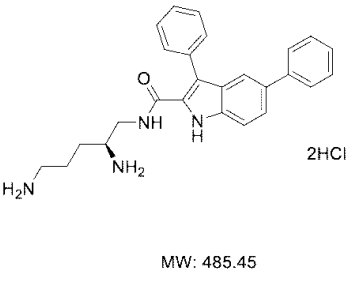
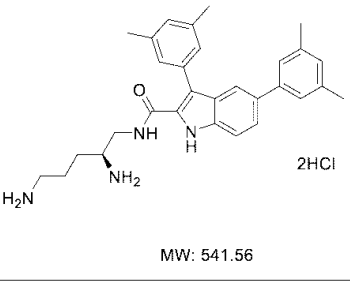
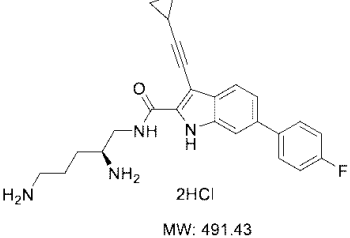
20

30

40

50

【表 1 - 5】

16	 <p>MW: 609.57 HCl HCl</p>	12.5 (2.5 6倍)	2.5 (2倍)
17	 <p>MW: 519.44 2HCl</p>	3.13 (8倍)	3.13 (1倍)
18	 <p>MW: 485.45 2HCl</p>	3.13 (8倍)	3.13 (1倍)
19	 <p>MW: 541.56 2HCl</p>	3.13 (1倍)	6.25 (2倍)
20	 <p>MW: 491.43 2HCl</p>	6.25 (8倍)	12.5 (1倍)

10

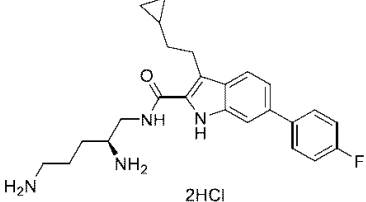
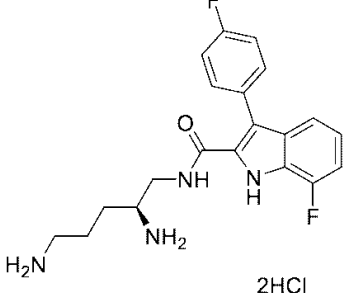
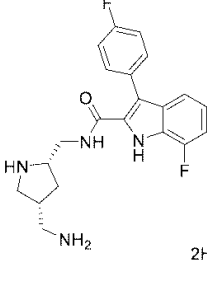
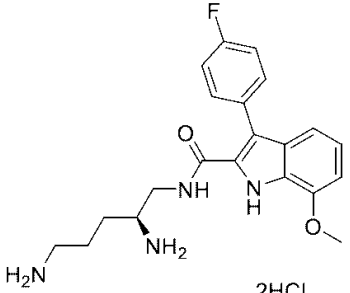
20

30

40

50

【表 1 - 6】

2 1	 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	6.25 (64倍)	12.5 (16倍)
2 2	 <p style="text-align: center;">2HCl</p> <p style="text-align: center;">MW: 445.34</p>	6.25 (8倍)	6.25 (8倍)
2 3	 <p style="text-align: center;">2HCl</p> <p style="text-align: center;">MW: 457.35</p>	6.25 (16倍)	6.25 (16倍)
2 4	 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	6.25 (4倍)	12.5 (8倍)

10

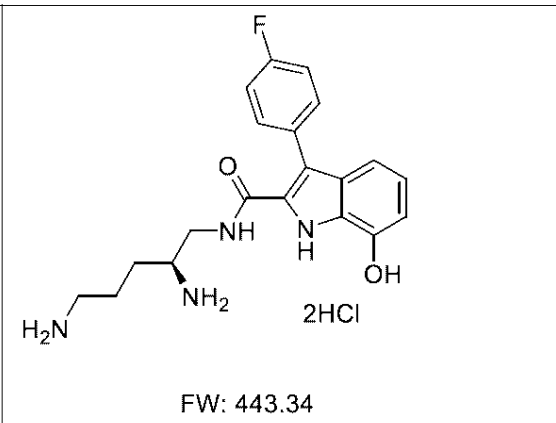
20

30

40

50

【表 1 - 7】

25	 <p style="text-align: center;">2HCl</p> <p style="text-align: center;">FW: 443.34</p>	6.25 (64倍)	6.25 (4倍)
----	---	------------	-----------

10

* これらのデータは、抗生物質としてのクラリスロマイシン及び *Escherichia coli* ATCC 25922 に対するさまざまな EPI を使用して作成された。

** これらのデータは、抗生物質としてのレボフロキサシン及び *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 に対するさまざまな EPI を使用して作成された。

【0140】

20

以下の非限定的な例により本発明を説明する。

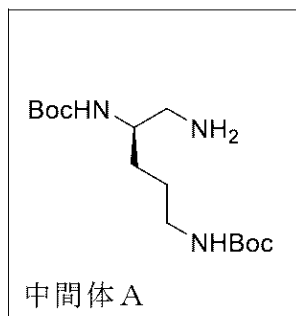
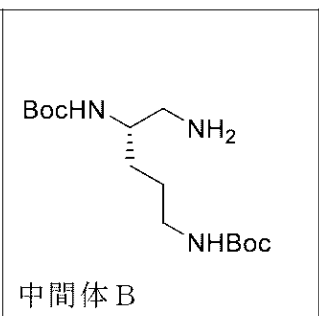
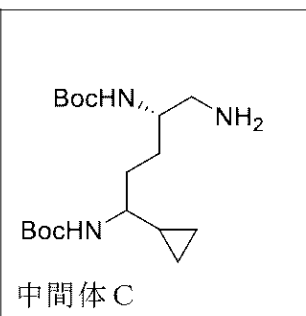
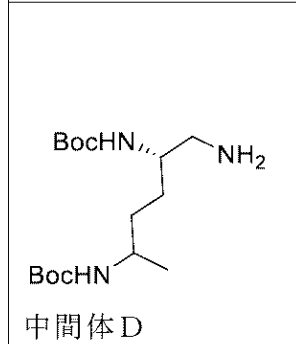
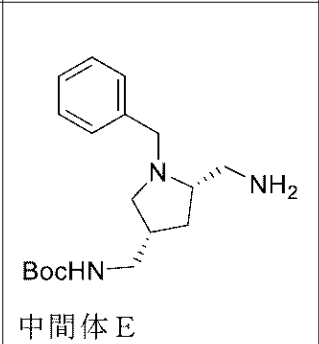
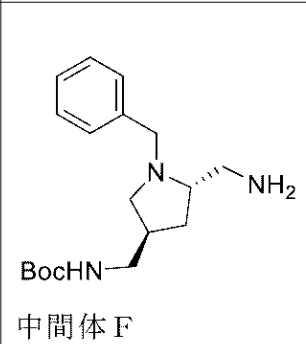
【0141】

中間体の調製。

表 2 は、本明細書に記載する化合物の調製に使用したアミン中間体を示す。

【表 2】

表 2

 <p>中間体 A</p>	 <p>中間体 B</p>	 <p>中間体 C</p>
 <p>中間体 D</p>	 <p>中間体 E</p>	 <p>中間体 F</p>

30

40

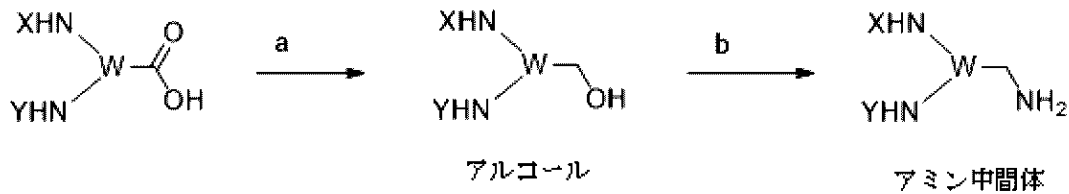
【0142】

スキーム 3 は、特定のアミン中間体を調製するための一般方法を示す。

スキーム 4

50

【化9 - 2】



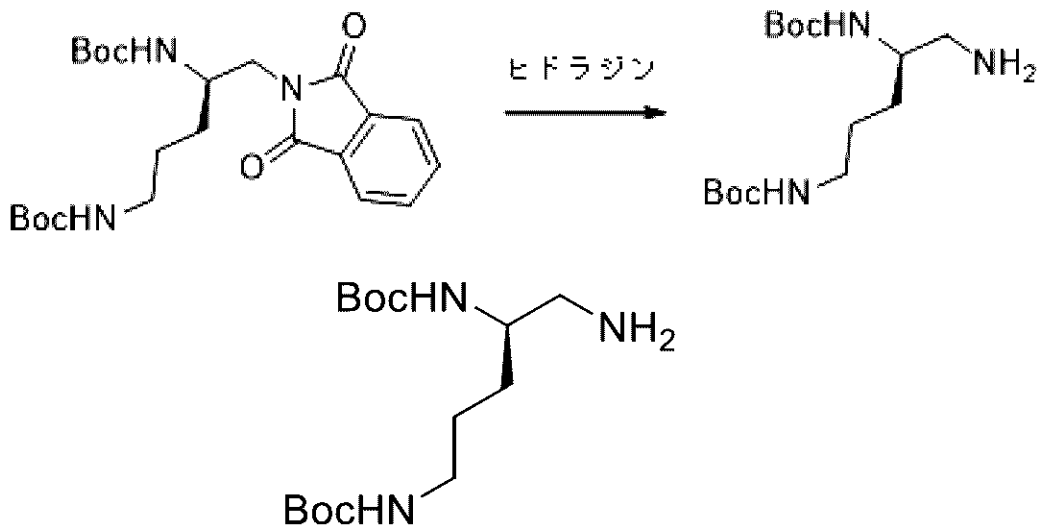
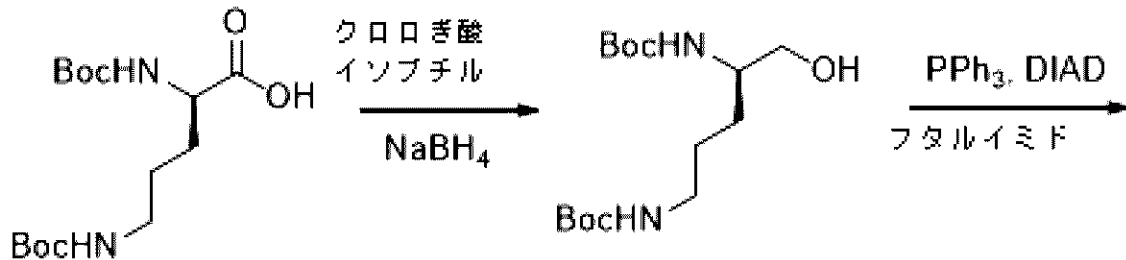
試薬及び条件：a) (i) N-メチルモルホリン、クロロギ酸イソブチル、DME、(ii) NaBH_4 、DME/H₂O；b) (i) フタルイミド、DIAD、PPh₃、THF；(ii) ヒドラジン、メタノール。

変数のX及びYは、必要に応じ、保護基を表す。変数Wは、式Iの化合物のR¹変数に対応する(C₂-C₁₃)アルキルを表す。Wに結合している2個の窒素原子は、Wの異なる炭素原子に結合していることを理解されるべきである。

【0143】

アミン中間体A (ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート)の調製。

【化10】



ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート
ジ-tert-ブチル(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート(1.71 g, 2.24 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解させ、ヒドラジン-水和物(220 μL , 4.47 mmol)を

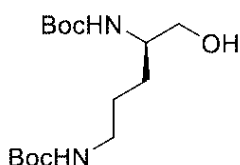
加えた。その後、反応混合物を2時間還流し、室温に冷却した。形成された沈殿をろ過し、メタノールを使用してろ液を洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残存した油を、シリカを用いるISCOのクロマトグラフ(0~10%メタノール/塩化メチレン+1%NH₄OH)を使用して精製し、生成物を黄色油状物として得た。(560mg、79%); ¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 4.62 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.48-1.23 (m, 18H) 【0144】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0145】

ステップ1)

【化11】



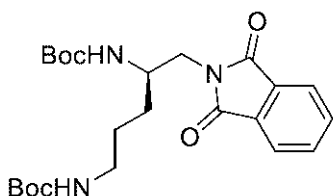
ジ-tert-ブチル(5-ヒドロキシペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート

(R)-2,5-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸(1.70g、5.11mmol)のTHF溶液(30mL、-15)にN-メチルモルホリン(620μL、5.70mmol)及びクロロギ酸イソブチル(668μL、5.11mmol)の溶液を順次加えた。反応物を-15~-10で15分間攪拌した。沈殿したN-メチルモルホリンHClをろ過により除去してTHF(10mL)で洗浄し、合わせたろ液を氷塩浴で-15まで冷却した。その後、水素化ホウ素ナトリウム(580mg、15.33mmol)の水溶液(4mL)を-15で一度に加えた。この反応混合物をこの温度で10分間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を加えて反応を停止させ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、溶液をろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、それ以上精製せずに次ステップに直接使用した。

【0146】

ステップ2)

【化12】



ジ-tert-ブチル(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート

乾燥THF(40mL)が入っているフラスコに、トリフェニルホスフィン(1.61g、6.13mmol)及びフタルイミド(902mg、6.13mmol)を加えた。ジ-tert-ブチル(5-ヒドロキシペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート(1.63g、5.11mmol)を加え、フラスコを0まで冷却した。DIAD(1.24g、6.13mmol)を滴加し、反応物を0で30分間攪拌し、室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカを用いるISCOのクロマトグラフ(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して精製し、生成物を白色固体として得た。(1.71g、74%); ¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz)

10

20

30

40

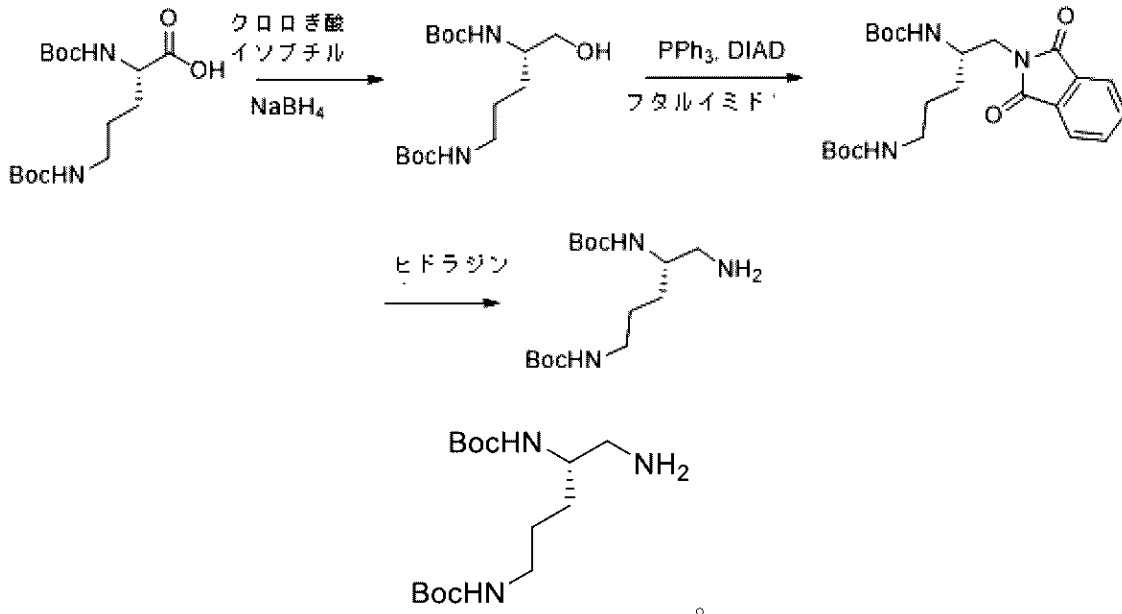
50

7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 4.64 - 4.62 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 1H) 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.15 - 3.13 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 9H), 1.27 - 1.23 (m, 9H)。

【0147】

アミン中間体 B (ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート)の調製。

【化13】



10

20

ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート生成したジ-tert-ブチル(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(760mg、1.70mmol)をメタノール(30mL)に溶解させ、ヒドラジーン水和物(177μL、3.40mmol)を加えた。その後、反応混合物を2時間還流し、室温に冷却した。形成された沈殿をろ過し、メタノールを使用し、ろ液を洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残存した油を、ISCOのシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~10%メタノール/塩化メチレン及び1%NH₃·H₂O)を使用して精製し、生成物を黄色油状物として得た。(450mg、収率83%)；¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 4.63 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 4H), 1.53-1.26 (m, 18H)。

30

【0148】

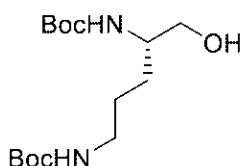
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

40

【0149】

ステップ1)

【化14】



ジ-tert-ブチル(5-ヒドロキシペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマ

50

ート

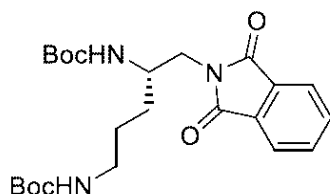
(S)-2,5-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸(1000mg、3.01mmol)のTHF溶液(30mL、-15℃)にN-メチルモルホリン(305μL、3.32mmol)及びクロロギ酸イソブチル(411μL、3.01mmol)の溶液を順次加えた。反応物を-15℃~-10℃で15分間撹拌した。沈殿したN-メチルモルホリンHClをろ過により除去してTHF(10mL)で洗浄し、合わせたる液を氷塩浴で-15℃まで冷却した。その後、水素化ホウ素ナトリウム(342mg、9.03mmol)の水溶液(4mL)を-15℃で一度に加えた。この反応混合液をこの温度で10分間撹拌した。飽和NH₄Cl水溶液を加えて反応を停止させ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、溶液をろ過して減圧下で濃縮し、残渣をカラム(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物を白色粉末として得た(750mg、収率78%); ¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 4.74-4.64 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 3H), 3.14-3.13 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 18H)。

10

【0150】

ステップ2)

【化15】



20

ジ-tert-ブチル(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート

乾燥THF(15mL)が入っているフラスコに、トリフェニルホスフィン(742mg、2.83mmol)及びフタルイミド(417mg、2.83mmol)を加えた。ジ-tert-ブチル(5-ヒドロキシペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(750mg、2.36mmol)を加え、フラスコを0℃まで冷却した。DIAD(573mg、2.83mmol)を滴加し、反応物を0℃で30分間撹拌し、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルを用いるISCOのクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して精製し、生成物を白色固体として得た。(760mg、収率72%); ¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 7.86-7.83 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 9H), 1.37-1.22 (m, 9H)。

30

40

【0151】

アミン中間体Cの調製。

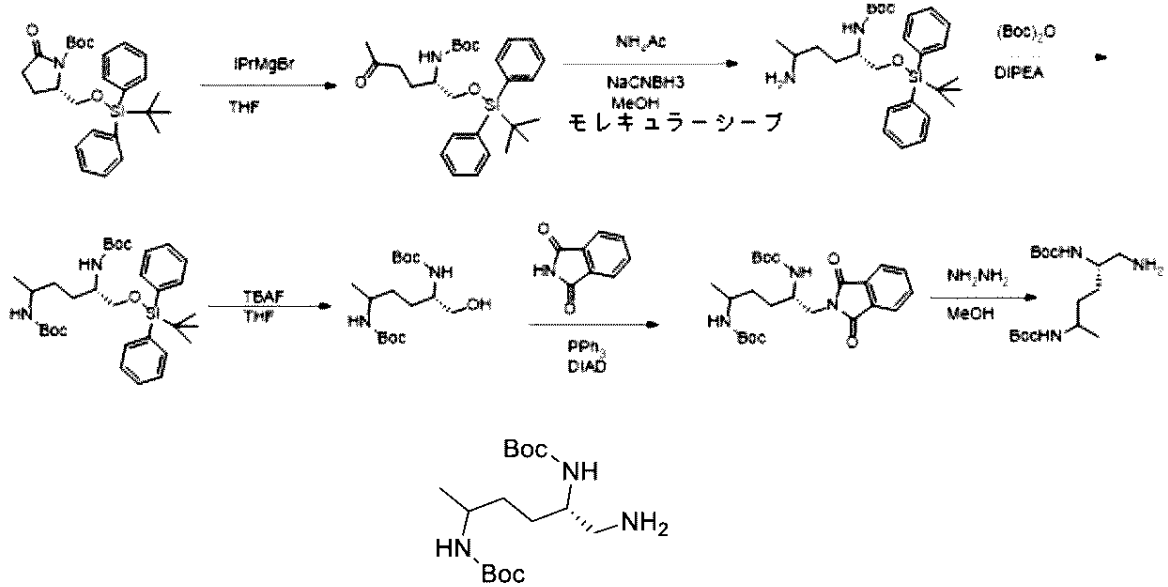
中間体A、B、D、E、及びFの調製で使用した手順と同様の手順を使用して中間体Cを調製した。

【0152】

アミン中間体D(ジ-tert-ブチル((2S)-1-アミノヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート)の調製。

50

【化16】



10

ジ-tert-ブチル((2S)-1-アミノヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート
 ジ-tert-ブチル((2S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート(320 mg、0.694 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解させ、ヒドラジーン水和物(0.136 mL、2.78 mmol)を加えた。その後、反応混合物を2時間還流し、室温に冷却した。形成された沈殿をろ過し、メタノールを使用し、ろ液を減圧下で濃縮した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、飽和塩化アンモニウム及び食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をそれ以上精製せずに直接使用した；¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.72 - 4.41 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 1.48 - 1.021 (m, 25H)。

20

30

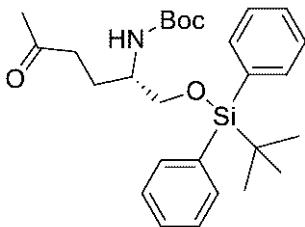
【0153】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0154】

ステップ1)

【化17】



40

(S)-tert-ブチル(1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-オキソヘキサン-2-イル)カルバマート

-78にて、2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(1.8 g、3.97 mmol)のTHF溶液(400 mL)に3Mのメチルマグネシウムクロリド(1.45 mL、4.37 mmol)を滴加した。混合液を-78で2時間攪拌した後、反応物を0まで昇温し、室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧下で濃縮し、水に注ぎ

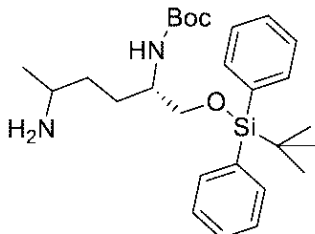
50

、酢酸エチルで抽出した。残渣をISCO (0~70% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物を白色固体として得た。(1.5g、78%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (300 MHz) 7.72 (m, 4H), 7.50 (m, 6H), 4.78 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.16 (s, 9H);

【0155】

ステップ2)

【化18】



10

tert-ブチル((2S)-5-アミノ-1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘキサン-2-イル)カルバマート

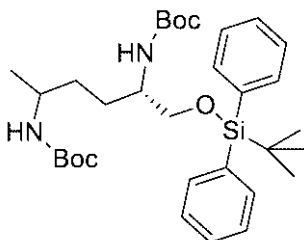
(S)-tert-ブチル(1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-オキソヘキサン-2-イル)カルバマート(0.70mg、9.03mmol)及び酢酸アンモニウム(2.01g、26.1mmol)のMeOH溶液(100mL)にモレキュラーシーブ及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.64g、26.1mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。モレキュラーシーブをろ去し、EtOAcで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、EtOAcと飽和NaHCO₃溶液に分配し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、それ以上精製せずに直接次ステップで使用した。

20

【0156】

ステップ3)

【化19】



30

ジ-tert-ブチル((2S)-1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート

40

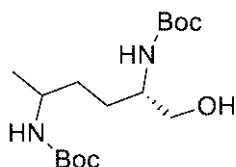
tert-ブチル((2S)-5-アミノ-1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘキサン-2-イル)カルバマート(0.65g、1.34mmol)のDCM溶液(25mL)にDIPEA(0.47mL、2.68mmol)及び(Boc)₂O(0.584g、2.68mmol)を室温で加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧下で濃縮した。残渣をISCO(0~100% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物を白色固体として得た。(586mg、75%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (300 MHz) 7.74 (m, 5H), 7.50 (m, 5H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.69 (m, 5H), 1.54-1.33 (m, 31H), 1.12 (m, 3H);

50

【0157】

ステップ4)

【化20】



ジ-tert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート

10

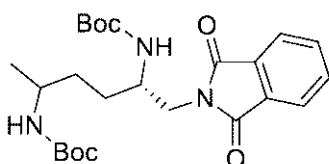
0にて、ジ-tert-ブチル((2S)-1-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート(0.50g、0.86mmol)のTHF溶液(15mL)に1M TBAF(3.43mL、3.43mmol)を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物の反応を飽和塩化アンモニウムで停止させ、EtOAcで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧下で濃縮した。残渣をISCO(0~70% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物を白色固体として得た。(290mg、97%)。¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 4.96-4.86 (m, 1H), 4.55-4.36 (m, 1H), 3.57 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 1.61-1.22 (m, 22H), 1.08 (m, 3H);

20

【0158】

ステップ5)

【化21】



30

ジ-tert-ブチル((2S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート

乾燥THF(50mL)が入っているフラスコに、トリフェニルホスフィン(237mg、0.905mmol)及びフタルイミド(133mg、0.905mmol)を加えた。ジ-tert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート(250mg、0.754mmol)を加え、フラスコを0°Cまで冷却した。DIAD(183mg、0.905mmol)を滴加して反応物を0°Cで30分間撹拌し、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ISCOのクロマトグラフ(0~70% 酢酸エチル/ヘキサン)を使用して精製し、生成物(320mg)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 7.82 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.65 (m, 3H), 1.61-1.11 (m, 26H);

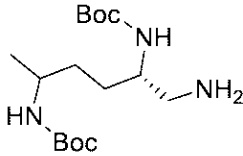
40

【0159】

ステップ6)

50

【化 2 2】



ジ-tert-ブチル((2S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート
 ジ-tert-ブチル((2S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ヘキサン-2,5-ジイル)ジカルバマート(320mg、0.694mmol)をメ
 タノール(20mL)に溶解させ、ヒドラジーン水合物(0.136mL、2.78mmol)を加えた。その後、反応混合物を2時間還流し、室温に冷却した。形成された沈殿
 をろ過し、メタノールを使用し、ろ液を減圧下で濃縮した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、飽和塩化アンモニウム及び食塩水で順次洗浄した。
 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をそれ以上精製せずに直接使用した；¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.72 - 4.41 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 1.48 - 1.021 (m, 25H)。

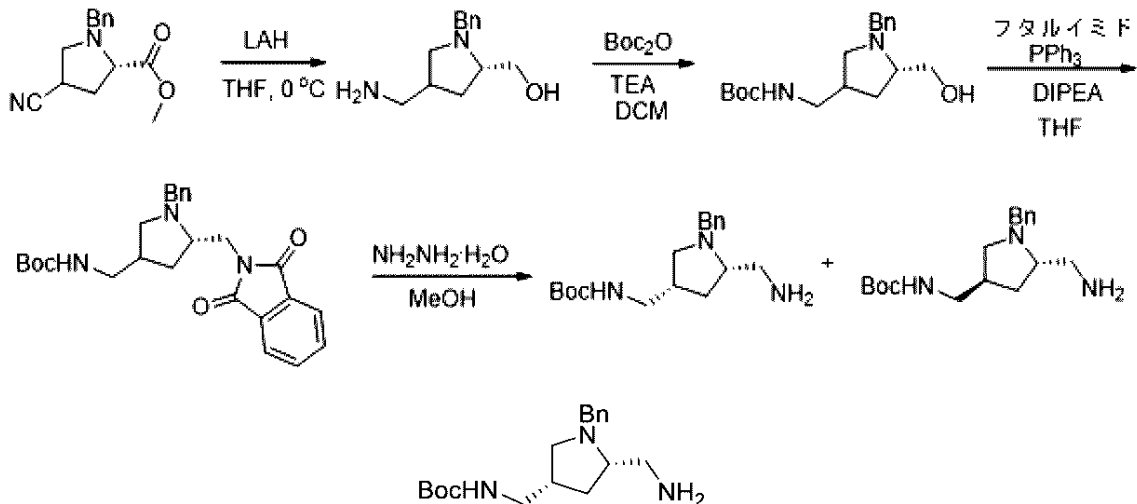
10

【0160】

アミン中間体E及びF(tert-ブチル(((3S,5R)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート及びtert-ブチル(((3R,5S)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート)の調製。

20

【化 2 3】



30

tert-ブチル(((3S,5R)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート

【化 2 4】



tert-ブチル(((3R,5S)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート。

40

50

tert-ブチル(((5S)-1-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート(1.58 g、5.23 mmol)、トリフェニルホスフィン(1.51 g、5.75 mmol)及びフタルイミド(846 mg、5.75 mmol)のTHF溶液(20 mL)にDIAD(1.16 mL、5.75 mmol)を0で加えた。これを0から室温で攪拌し、TLCによりモニタリングした。反応終了後、減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンに酢酸エチルを50~90%で用いたシリカゲルクロマトグラフィーカラムで精製し、粗生成物をオフホワイトの固体として得た(2.8 g、純度約80%)。

【0161】

上記の粗生成物(2.8 g、純度約80%、約5.2 mmol)のMeOH溶液(30 mL)にヒドラジン-水和物(1.8 mL、36.0 mmol)を加えた。混合物を80で1時間攪拌した後、室温に冷却した。溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂でトリチュレートした。白色固体をろ過により除去し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。EtOAcで溶出し、その後1%NH₃・H₂O含有10%MeOH/CH₂Cl₂で溶出することにより、上部スポット(386 mg、黄色油状物、収率25%を2段階で得た)をtert-ブチル(((3S,5R)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマートとして得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.30 (m, 5H), 5.28 (br. s, 1H), 3.99 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.04-2.34 (m, 3H), 1.36-1.50 (m, 10H)、及び下部スポット(498 mg、白色固体、収率32%を2段階で得た)をtert-ブチル(((3S,5R)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマートとして得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.30 (m, 5H), 4.52 (br. s, 1H), 3.57 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.81-3.02 (m, 5H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.70 (m, 1H)。

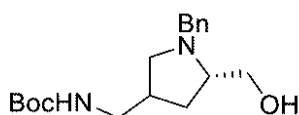
【0162】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0163】

ステップ1)

【化25】



tert-ブチル(((5S)-1-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート

N₂下、0にて1-ベンジル-4-シアノピロリジン-2-カルボン酸(2S)-メチル(2.37 g mg、9.72 mmol)の乾燥THF溶液(50 mL)にLAH(730 mg、19.4 mmol)を数回に分けて加えた。反応混合物を0で30分間攪拌し、その後、室温で1時間攪拌した。

その後、反応混合物を0に冷却し、H₂O(0.7 mL)、15%NaOH溶液(0.7 mL)、EtOAc、及びH₂O(2.8 mL)をゆっくりと加えた。室温で30分間攪拌した後、Na₂SO₄を加えた。攪拌を30分間継続し、その後、セライトパッドに通して固体を除去した。ろ液を濃縮して粗中間体((2S)-4-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メタノールを得た。粗中間体はそれ以上精製も同定も行わなかった。これを直接次ステップで使用した。上記中間体をDCM(30 mL)に溶

解させ、その後、 Boc_2O (2.54 g、11.7 mmol) 及び TEA (2.02 mL、14.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水、食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣を、EtOAc を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物 (1.58 g、収率 54%) を淡黄色油状物として回収した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.30 (m, 5H), 4.84 (br. s, 1H), 3.98 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

10

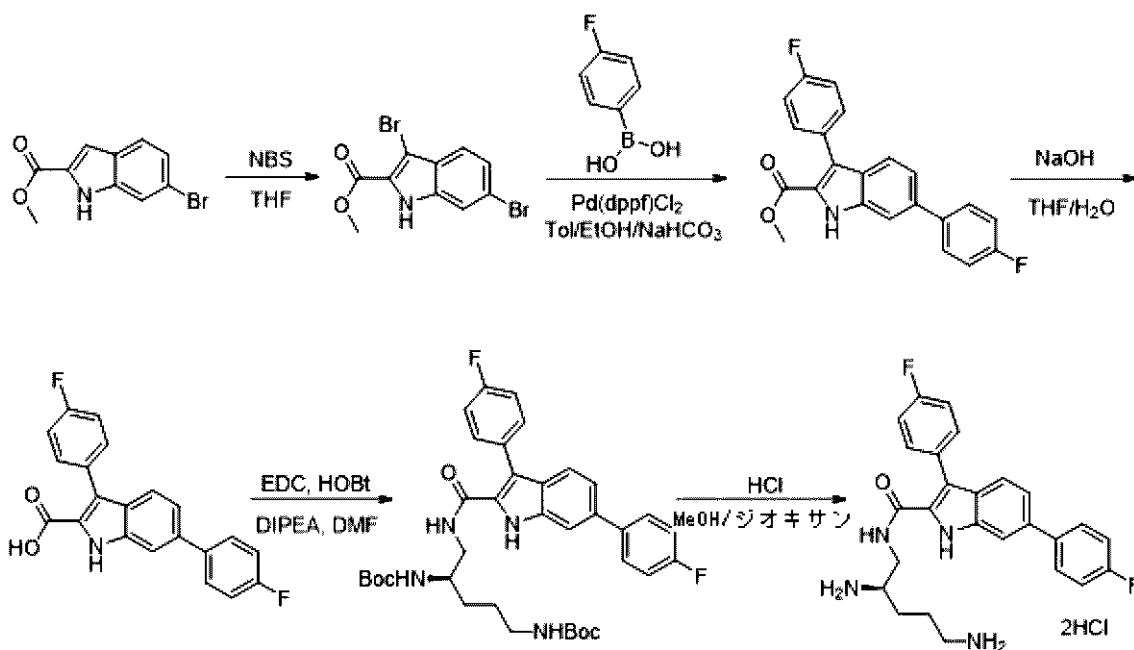
【実施例】

【0164】

実施例 1。

(R)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

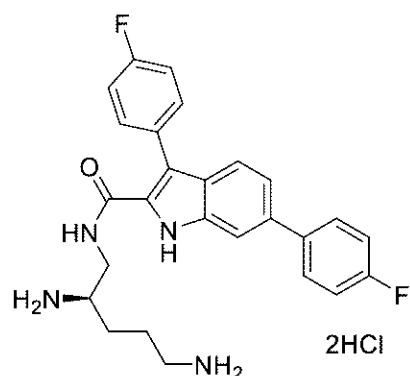
【化26-1】



20

30

【化26-2】



40

(R)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

50

ジ - tert - ブチル (5 - (3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (R) - ジカルバマート (16 mg、0.03 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に HCl 溶液 (4 M 含有ジオキサン溶液、0.1 mL、0.4 mmol) を加えた。それを出発原料が消失するまで室温で撹拌した。その後、溶媒を真空下で除去した。残渣を EtOAc でトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末 (18 mg、収率 65%) として回収した。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 7.68 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。MS : C₂₆H₂₆F₂N₄O に対する計算値 449.21 [M + H]⁺, 実測値 449.25 [M + H]⁺。

10

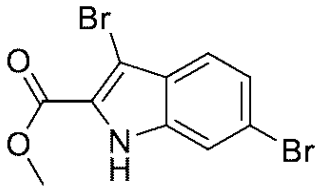
【0165】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0166】

ステップ 1)

【化27】



20

3,6-ジブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

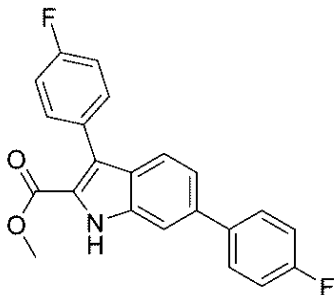
6 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (1.02 g、4 mmol) の乾燥 THF 溶液 (25 mL) に NBS (783 mg、4.4 mmol) を加えた。反応混合物を、TLC で出発原料の消失が示されるまで 70 ° で加熱した。その後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。形成された結晶をろ去し、THF で洗浄し、生成物 (1.09 g、収率 82%) を白色結晶として得た。それを、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS : C₁₀H₇Br₂NO₂ に対する計算値 331.88 [M - H]⁻, 実測値 331.75 [M - H]⁻。

30

【0167】

ステップ 2)

【化28】



40

3,6-ビス (4 - フルオロフェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

3,6-ジブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (890 mg、2.5 mmol)、(4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (1.22 g、8.75 mmol) を溶解させた、トルエン (30 mL)、EtOH (6 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 溶液 (6 mL) の混合液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂ (200 mg、0.25 mmol) を加えた。混合液を 105 ° で一晩加熱し、それを EtOAc で抽出した。有機相を合わせて食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮してから残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40

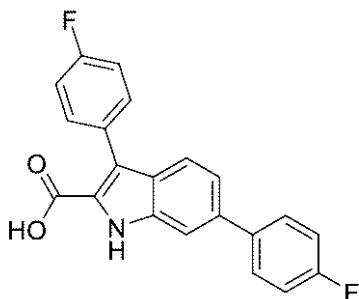
50

~ 60% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(800 mg、収率88%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.98 (br, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (m, 4H), 3.84 (s, 3H)。MS: C₂₂H₁₅F₂NO₂に対する計算値364.11 [M+H]⁺, 実測値364.15 [M+H]⁺。

【0168】

ステップ3)

【化29】



10

3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸

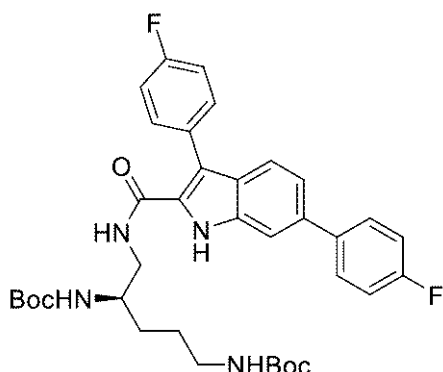
3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(0.80 g、2.2 mmol)のMeOH溶液(10 mL)にNaOH溶液(2 M、10 mL)を加えた。反応混合物を、出発原料が消失するまで室温で撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をHCl溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。固体を乾燥して、生成物をオフホワイトの粉末(600 mg、収率86%)として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.60 (br, 1H), 7.66 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.27 (m, 4H)。MS: C₂₁H₁₃F₂NO₂に対する計算値, 実測値348.09 [M-H]⁻ 実測値697.20 [2M-H]⁻。

20

【0169】

ステップ4)

【化30】



40

ジ-tert-ブチル(5-(3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート

3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(40 mg、0.11 mmol)の無水DMF溶液(1 mL)に、DIPEA(0.05 mL、0.3 mmol)、HOBt(11 mg、0.07 mmol)及びEDC(25 mg、0.13 mmol)を加えた。反応混合物を室温で撹拌し、ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(R)-ジカルバマート(中間体A)(36 mg、0.11 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し続けた。その後、反応混合物をE

50

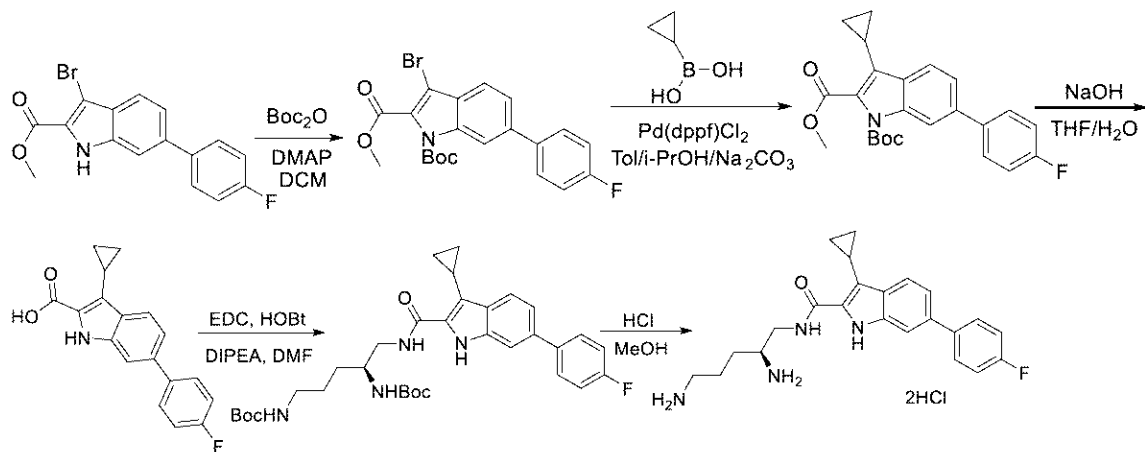
t O A cで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（40～60% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、生成物（35 mg、収率47%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） 9.35（br, 1H）, 7.59（m, 3H）, 7.51（m, 2H）, 7.45（m, 2H）, 7.32（m, 2H）, 7.14（t, J = 8.7 Hz, 2H）, 6.03（br, 1H）, 4.62（br, 1H）, 4.47（br, 1H）, 3.51（m, 2H）, 3.35（m, 1H）, 3.09（m, 2H）, 1.58（m, 4H）, 1.42（s, 9H）, 1.39（s, 9H）。MS：C₃₆H₄₂F₂N₄O₅に対する計算値647.35 [M-H]⁻, 実測値647.35 [M-H]⁻。

【0170】

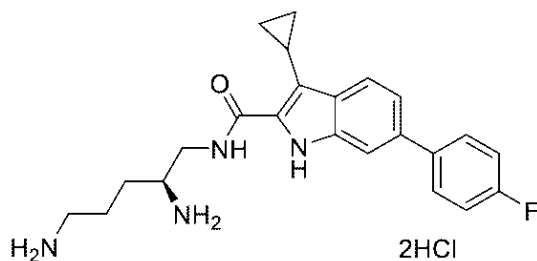
実施例2。

(S)-3-シクロプロピル-N-(2,5-ジアミノペンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

【化31-1】



【化31-2】



(S)-3-シクロプロピル-N-(2,5-ジアミノペンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

ジ-tert-ブチル(5-(3-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(41 mg、0.07 mmol)のMeOH溶液(5 mL)にHClのジオキサン溶液(4 M、0.15 mL、0.6 mmol)を加えた。反応混合物を、TLCで出発原料の消失が示されるまで室温で攪拌した。それを減圧下で濃縮し、EtOAcでトリチュレートして粗生成物を得、それをMeOH/水(0～50%)を用いたC18逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒を減圧下で除去した後、白色粉末を回収した(12 mg、収率37%)。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 7.83(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66(m, 3H), 7.33(d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.83 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)。MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}$ に対する計算値 393.22 [M-H]⁻, 実測値 393.15 [M-H]⁻。

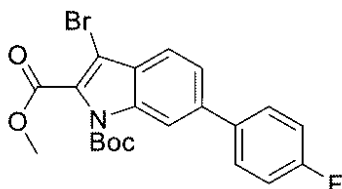
【0171】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0172】

ステップ1)

【化32】



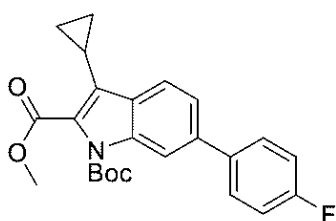
3-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1,2-ジカルボン酸
2-メチル1-(tert-ブチル)

3-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル (348 mg, 1 mmol) のDCM溶液 (15 mL) にBoc₂O (330 mg, 1.5 mmol) 及びDMAP (24 mg, 0.2 mmol) を加えた。それを室温で一晩攪拌し、TLCで出発原料の消失が示された。それをEtOAcで抽出し、NH₄Cl溶液及び食塩水で洗浄した。濃縮後、その白色粉末をそれ以上精製せずに次ステップの反応に使用した (0.42 g, 94%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.35 (m, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)。MS (ESI⁻): $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrFN}_4\text{O}_4$ に対する計算値 446.05 [M-H]⁻, 実測値 491.00 [M+HCOOH-H]⁻。

【0173】

ステップ2)

【化33】



3-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1,2-ジカルボン酸
2-メチル1-(tert-ブチル)

3-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1,2-ジカルボン酸 2-メチル1-(tert-ブチル) (225 mg, 0.5 mmol) 及びシクロプロピルボロン酸 (86 mg, 1 mmol) を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和Na₂CO₃の混合液 (10/2/2 mL) を脱気し、Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0.04 mmol) を加えた。反応混合物を105 °Cで一晩加熱し、それをEtOAcで抽出して食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。その後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、生成物 (45 mg, 収率 22%) をオフホワイトの粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.65 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.60 (s, 9

10

20

30

40

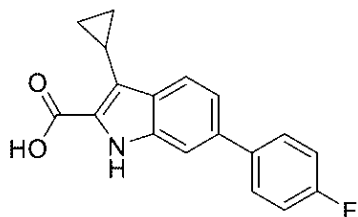
50

H), 0.95 (m, 2H), 0.90 (m, 2H)。

【0174】

ステップ3)

【化34】



10

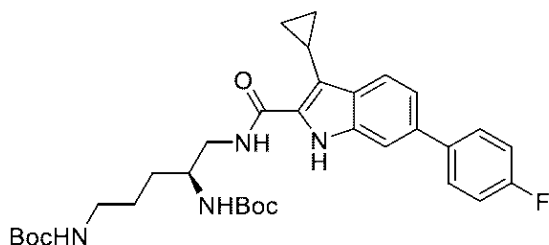
3 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
3 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 1, 2 - ジ
カルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (44 mg、0.11 mmol) の TH
F 溶液 (3 mL) に NaOH 溶液 (2 M、3 mL) を加えた。反応混合物を、出発原料が
消失するまで 70 で加熱した。THF を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化し
た。沈殿をろ過し、水で洗浄した。固体を乾燥して生成物をオフホワイトの粉末 (30 m
g、収率 92%) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS : C
18 H 14 F N O 2 に対する計算値 294.10 [M - H]⁻, 実測値 294.05 [M - H]⁻。

20

【0175】

ステップ4)

【化35】



30

ジ - tert - ブチル (5 - (3 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1
H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1, 4 - ジイル) (S) - ジカルバマ
ート

3 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボ
ン酸 (30 mg、0.09 mmol) の乾燥 DMF 溶液 (1 mL) に DIPEA (0.0
5 mL、0.3 mmol)、HOBt (16 mg、0.1 mmol) 及び EDC (38 m
g、0.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - tert - ブチル (5
- アミノペンタン - 1, 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (32 mg、
0.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを希釈して EtOAc
で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンに EtOAc を 40 ~ 45% で用い
たシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (41 mg、収率 73%) をペ
ールホワイトの粉末として得た。MS : C 33 H 43 F N 4 O 5 に対する計算値 595.3
2 [M + H]⁺, 実測値 595.40 [M + H]⁺。

40

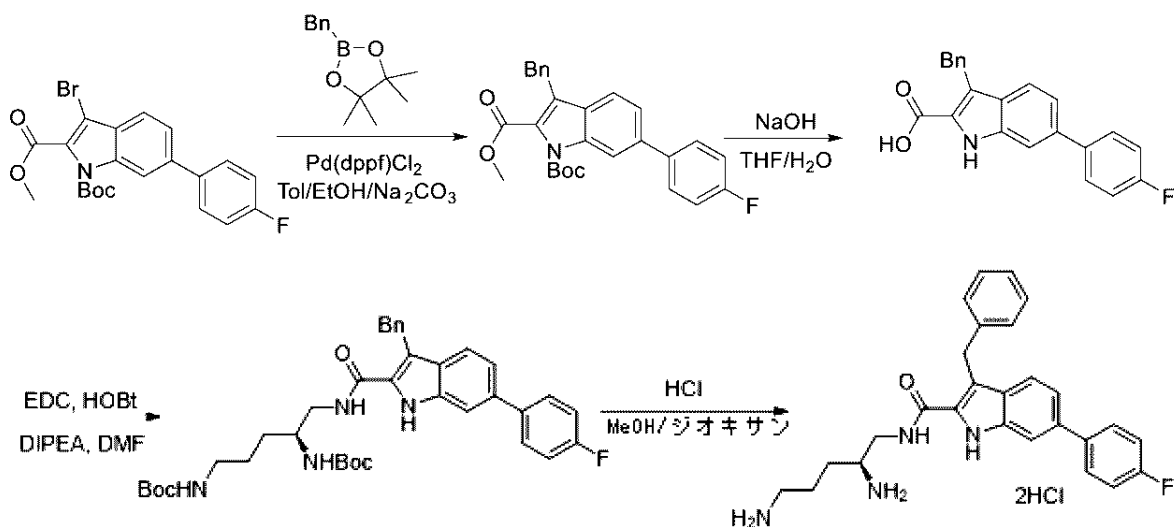
【0176】

実施例3。

(S) - 3 - ベンジル - N - (2, 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニ
ル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

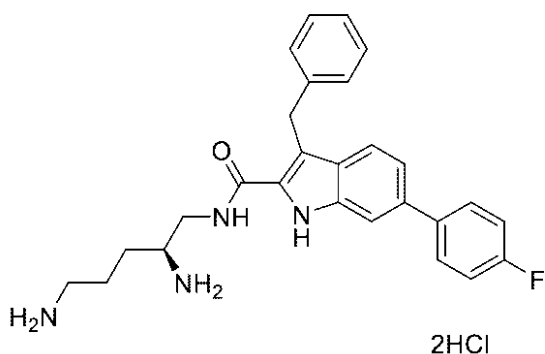
50

【化36-1】



10

【化36-2】



20

(S)-3-ベンジル-N-(2,5-ジアミノペンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

30

ジ-tert-ブチル(5-(3-ベンジル-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(26 mg、0.04 mmol)のMeOH溶液(3 mL)にHCl溶液(4 M含有ジオキササン溶液、0.15 mL、0.6 mmol)を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末(12 mg、収率56%)として回収した。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 7.60(m, 3H), 7.50(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27(m, 3H), 7.16(m, 2H), 7.10(m, 3H), 4.50(s, 2H), 3.67(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.37(m, 1H), 2.91(m, 2H), 1.81(m, 4H)。MS: C₂₇H₂₉FN₄Oに対する計算値443.23 [M-H]⁻, 実測値443.25 [M-H]⁻。

40

【0177】

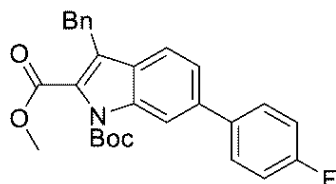
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0178】

ステップ1)

50

【化37】



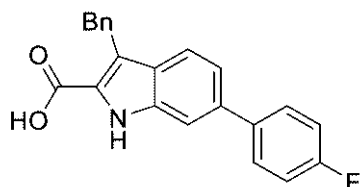
3 - ベンジル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル)

3 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (270 mg、0.6 mmol) 及び 2 - ベンジル - 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン (160 mg、0.72 mmol) を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和 Na_2CO_3 の混合液 (10 / 2 / 2 mL) を脱気し、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70 mg、0.08 mmol) を加えた。反応混合物を 105 で一晩加熱し、それを EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、生成物 (50 mg、収率 18 %) をオフホワイトの粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.58 (m, 3 H), 7.48 (m, 1 H), 7.23 (m, 5 H), 7.14 (m, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H)。

【0179】

ステップ 2)

【化38】



3 - ベンジル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

3 - ベンジル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (50 mg、0.11 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に NaOH 溶液 (2 M、3 mL) を加えた。反応混合物を、出発原料が消失するまで 70 で加熱した。THF を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をオフホワイトの粉末 (34 mg、収率 89 %) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.65 (m, 3 H), 7.55 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.21 (m, 6 H), 4.50 (s, 2 H)。MS : $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ に対する計算値 344.12 [M - H]⁻, 実測値 344.00 [M - H]⁻。

【0180】

ステップ 3)

10

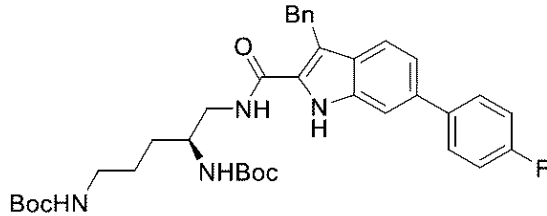
20

30

40

50

【化 3 9】



ジ - t e r t - プチル (5 - (3 - ベンジル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イ
ンドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート

10

3 - ベンジル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (30 mg、0.09 mmol) の乾燥 DMF 溶液 (1 mL) に DIPEA (0.05 mL、0.3 mmol)、HOBt (16 mg、0.1 mmol) 及び EDC (38 mg、0.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - t e r t - プチル (5 - アミノペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (32 mg、0.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを EtOAc で希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンに EtOAc を 20 ~ 40 % で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (26 mg、収率 45 %) を淡黄色の粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.28 (br, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.31 (m, 5H), 7.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.35 (br, 1H), 4.62 (br, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (s, 9H)。MS : $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{FN}_4\text{O}_5$ に対する計算値 643.34 [M - H]⁻, 実測値 643.40 [M - H]⁻。

20

【 0 1 8 1】

実施例 4。

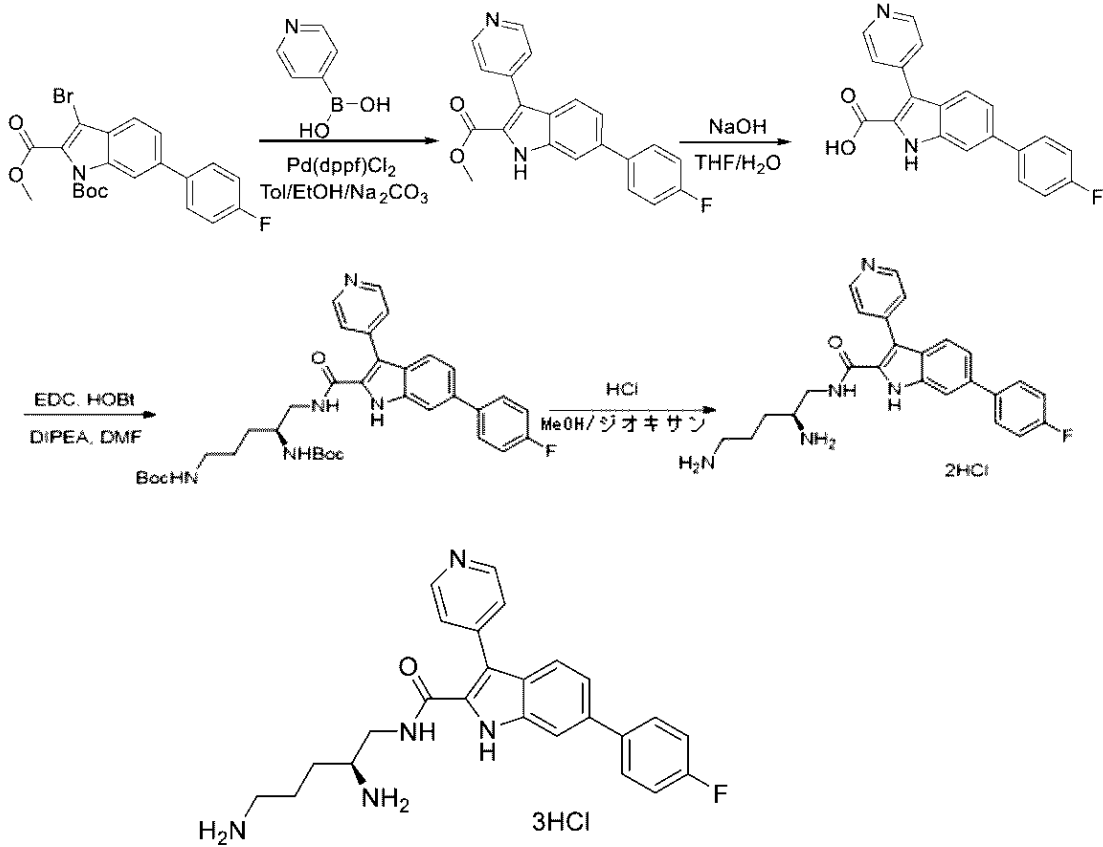
(S) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド三塩酸塩の調製。

30

40

50

【化40】



(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

ジ-tert-ブチル(5-(6-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(26 mg、0.04 mmol)のMeOH溶液(3 mL)にHCl溶液(4 M含有ジオキサン溶液、0.15 mL、0.6 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末(20 mg、収率72%)として回収した。¹H NMR(300 MHz, D₂O) 8.73 (m, 2H), 8.27 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.82 (m, 4H)。MS: C₂₅H₂₆FN₅Oに対する計算値430.21 [M-H]⁻, 実測値430.25 [M-H]⁻。

30

【0182】

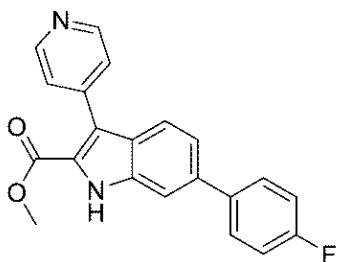
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

40

【0183】

ステップ1)

【化41】



6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

10

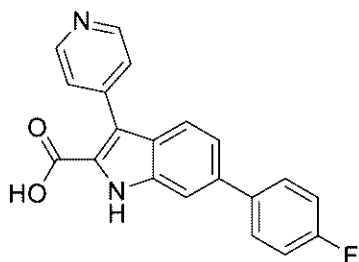
3 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (270 mg , 0 . 6 mmol) 、 ピリジン - 4 - イルボロン酸 (110 mg , 0 . 9 mmol) の混合物を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和 Na_2CO_3 の混合液 (10 / 2 / 2 mL) を脱気し、Pd (dppf) Cl_2 (70 mg , 0 . 08 mmol) を加えた。反応混合物を 110 で一晩加熱し、それを EtOAc で抽出して食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。その後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 30 % MeOH / 酢酸エチル) で精製し、生成物 (120 mg , 収率 58 %) をオフホワイトの粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) 9 . 26 (br , 1H) , 8 . 80 (m , 2H) , 7 . 60 (m , 4H) , 7 . 48 (m , 3H) , 7 . 17 (d , J = 8 . 7 Hz , 2H) , 3 . 86 (s , 3H) 。 MS : $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ に対する計算値 345 . 11 [M - H]⁻ , 実測値 345 . 10 [M - H]⁻ 。

20

【0184】

ステップ 2)

【化42】



6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

30

3 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (120 mg , 0 . 34 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に NaOH 溶液 (2 M , 5 mL) を加えた。反応混合物を、出発原料が消失するまで 70 で加熱した。THF を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で pH 約 5 ~ 6 に酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をオフホワイトの粉末 (108 mg , 収率 94 %) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) 8 . 57 (m , 2H) , 7 . 65 (m , 2H) , 7 . 59 (m , 3H) , 7 . 51 (m , 2H) , 7 . 32 (m , 2H) 。 MS : $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ に対する計算値 331 . 510 [M - H]⁻ , 実測値 331 . 05 [M - H]⁻ 。

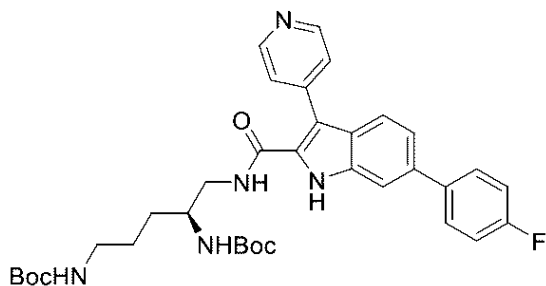
40

【0185】

ステップ 3)

50

【化 4 3】



10

ジ - tert - ブチル (5 - (6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (50 mg、0.15 mmol) の乾燥 DMF 溶液 (1.5 mL) に DIPEA (0.05 mL、0.3 mmol)、HOBT (16 mg、0.1 mmol) 及び EDC (35 mg、0.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - tert - ブチル (5 - アミノペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (57 mg、0.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを EtOAc で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンに EtOAc を 50 ~ 100 % で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (36 mg、収率 38 %) をペールブラウンの粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

20

9.46 (br, 1H), 8.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.28 (br, 1H), 4.64 (br, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。MS : C₃₅H₄₂FN₅O₅ に対する計算値 632.32 [M + H]⁺, 実測値 632.55 [M + H]⁺。

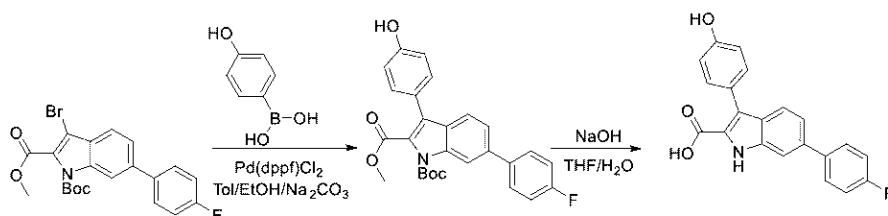
30

【 0 1 8 6 】

実施例 5。

(S) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

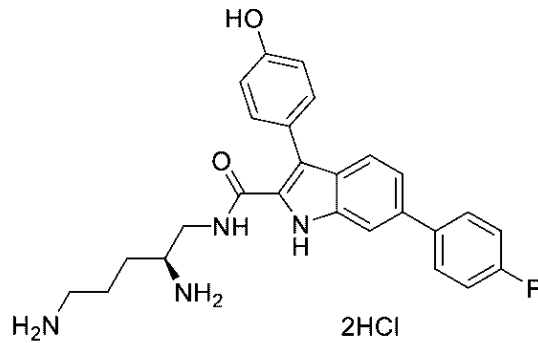
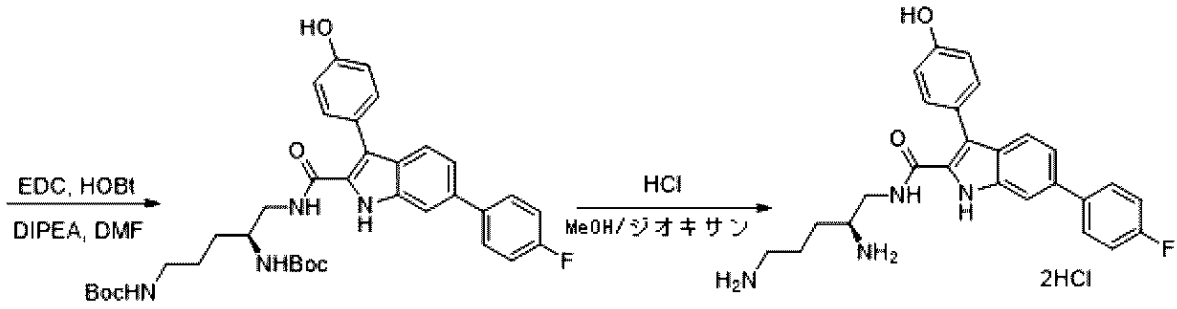
【化 4 4 - 1】



40

50

【化 4 4 - 2】



(S) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

ジ - tert - ブチル (5 - (6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (61 mg、0.095 mmol) の MeOH 溶液 (3 mL) に HCl 溶液 (4 M 含有ジオキサン溶液、0.25 mL、1 mmol) を加えた。それを室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc でトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末 (40 mg、収率 81%) として回収した。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 8.29 (br, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。MS: C₂₆H₂₇FN₄O₂ に対する計算値 445.21 [M - H]⁻, 実測値 445.20 [M - H]⁻。

30

【 0 1 8 7 】

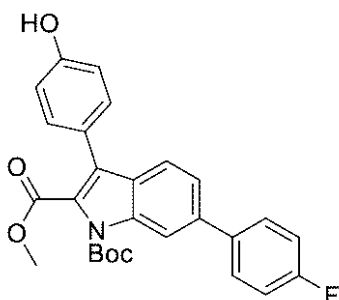
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【 0 1 8 8 】

ステップ 1)

40

【化 4 5】



6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル)

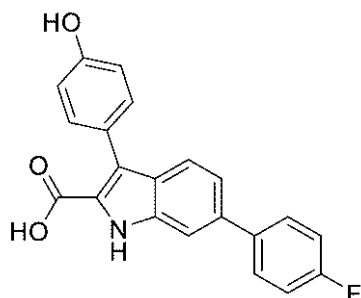
3 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - インドール - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (270 mg, 0.6 mmol) 及び (4 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (138 mg, 0.9 mmol) を、トルエン、エタノール及び飽和 Na_2CO_3 の混合液 (10 / 4 / 2 mL) に加え、脱気し、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70 mg, 0.08 mmol) を加えた。反応混合物を 105 で一晩加熱し、それを EtOAc で抽出して食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 ~ 60% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、生成物 (150 mg, 収率 54%) をオフホワイトの粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.39 (br, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.47 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.97 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)。MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FNO}_5$ に対する計算値 460.16 [M - H]⁻, 実測値 460.15 [M - H]⁻。

10

【0189】

ステップ 2)

【化 46】



20

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (150 mg, 0.33 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に NaOH 溶液 (2 M, 3 mL) を加えた。反応混合物を、出発原料が消失するまで 70 で加熱した。THF を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。固体を乾燥して、生成物をオフホワイトの粉末 (104 mg, 収率 92%) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.73 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)。MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ に対する計算値 348.10 [M + H]⁺, 実測値 348.10 [M + H]⁺。

30

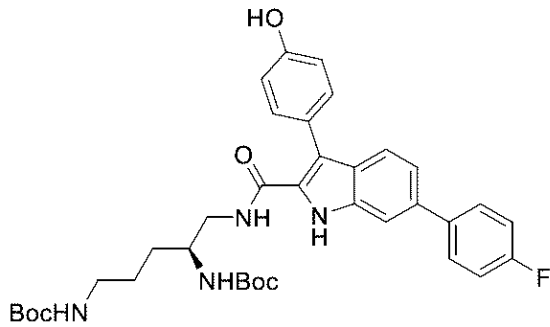
40

【0190】

ステップ 3)

50

【化 4 7】



10

ジ - t e r t - ブチル (5 - (6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (50 mg、0.15 mmol) の乾燥 DMF 溶液 (1 mL) に D I P E A (0.05 mL、0.3 mmol)、H O B t (27 mg、0.15 mmol) 及び E D C (35 mg、0.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - t e r t - ブチル (5 - アミノペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (46 mg、0.15 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを E t O A c で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンに E t O A c を 20 ~ 80 % で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (62 mg、収率 67 %) を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 9.41 (b r , 1 H) , 8.18 (b r , 1 H) , 7.61 (m , 1 H) , 7.58 (m , 3 H) , 7.52 (d , J = 8.4 Hz, 1 H) , 7.37 (m , 2 H) , 7.33 (m , 1 H) , 7.14 (m , 3 H) , 6.00 (b r , 1 H) , 4.81 (b r , 1 H) , 4.59 (b r , 1 H) , 3.50 (m , 2 H) , 3.30 (m , 1 H) , 3.13 (m , 1 H) , 2.99 (m , 1 H) , 1.50 (m , 4 H) , 1.49 (s , 9 H) , 1.41 (s , 9 H) 。 M S : C ₃₆ H ₄₃ F N ₄ O ₆ に対する計算値 647.32 [M + H] ⁺ , 実測値 647.45 [M + H] ⁺ 。

20

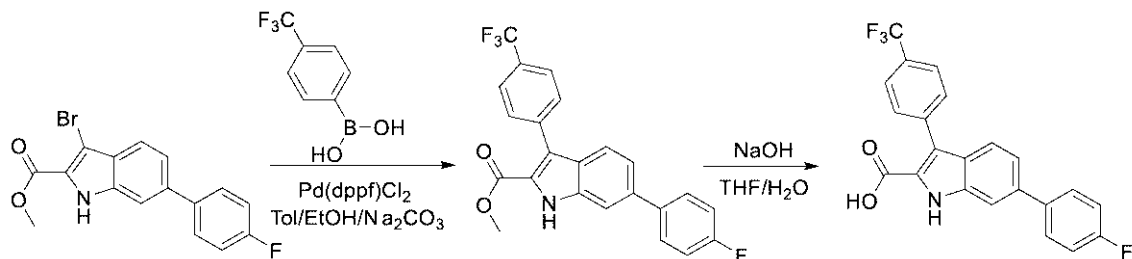
30

【 0 1 9 1】

実施例 6。

(S) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

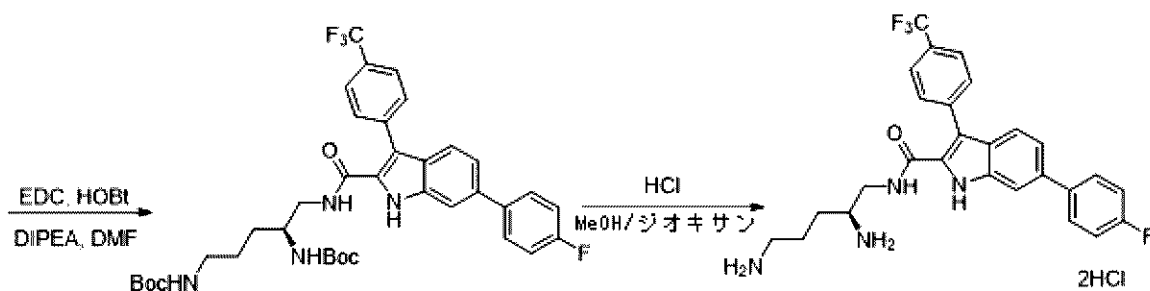
【化 4 8 - 1】



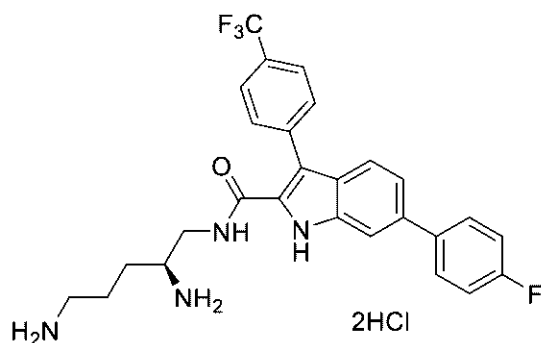
40

50

【化48-2】



10



20

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩ジ-tert-ブチル(5-(6-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(50 mg、0.072 mmol)のMeOH溶液(3 mL)にHCl溶液(4 M含有ジオキサン溶液、0.2 mL、0.8 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末(27 mg、収率66%)として回収した。¹H NMR(300 MHz, D₂O) 7.86(d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.69(m, 4H), 7.61(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.20(d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.58(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.97(m, 2H), 1.67(m, 4H)。MS:C₂₇H₂₆F₄N₄Oに対する計算値499.20 [M+H]⁺, 実測値499.25 [M+H]⁺。

30

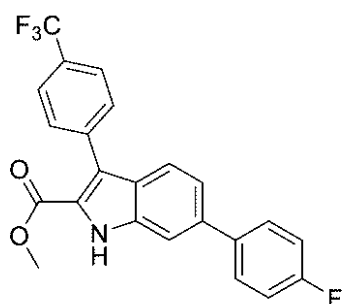
【0192】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0193】

ステップ1)

【化49】



40

6-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル

50

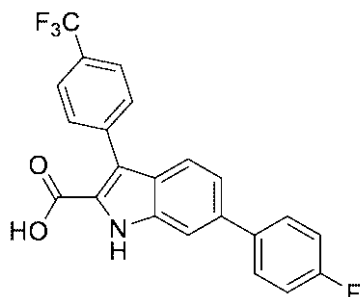
3 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - メチル 1 - (tert - ブチル) (140 mg、0.4 mmol)、(4 - トリフルオロフェニル) ボロン酸 (115 mg、0.6 mmol) の混合物を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和 Na_2CO_3 の混合液 (10 / 3 / 2.5 mL) を脱気し、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70 mg、0.08 mmol) を加えた。反応混合物を 110 で一晩加熱した。冷却した反応混合物を EtOAc で抽出して食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、生成物 (130 mg、収率 79 %) をオフホワイトの粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.08 (br, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.38 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)。MS : $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$ に対する計算値 412.10 [M - H]⁻, 実測値 412.00 [M - H]⁻。

10

【0194】

ステップ 2)

【化50】



20

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (130 mg、0.31 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に NaOH 溶液 (2 M、5 mL) を加えた。反応混合物を、出発原料が消失するまで 65 で加熱した。THF を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をオフホワイトの粉末 (100 mg、収率 80 %) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.88 (s, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.68 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)。MS : $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$ に対する計算値 398.09 [M - H]⁻, 実測値 397.30 [2M - H]⁻。

30

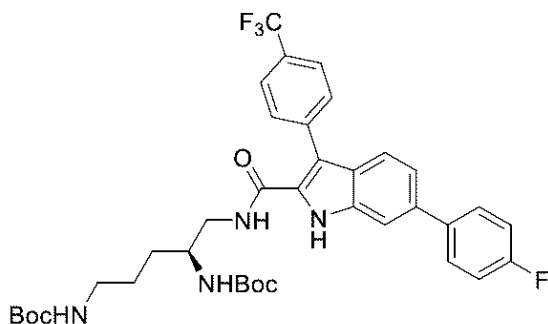
【0195】

ステップ 3)

40

50

【化 5 1】



10

ジ - tert - ブチル (5 - (6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (50 mg、0.125 mmol) の乾燥 DMF 溶液 (1 mL) に DIPEA (0.07 mL、0.4 mmol)、HOBT (19 mg、0.125 mmol) 及び EDC (36 mg、0.19 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - tert - ブチル (5 - アミノペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (40 mg、0.125 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンに EtOAc を 20 ~ 80 % で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (50 mg、収率 57 %) をパールブラウンの粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.47 (br, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.74 Hz, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H)。MS : C₃₇H₄₂F₄N₄O₅ に対する計算値 697.31 [M - H]⁻, 実測値 697.40 [M - H]⁻。

20

30

【 0 1 9 6 】

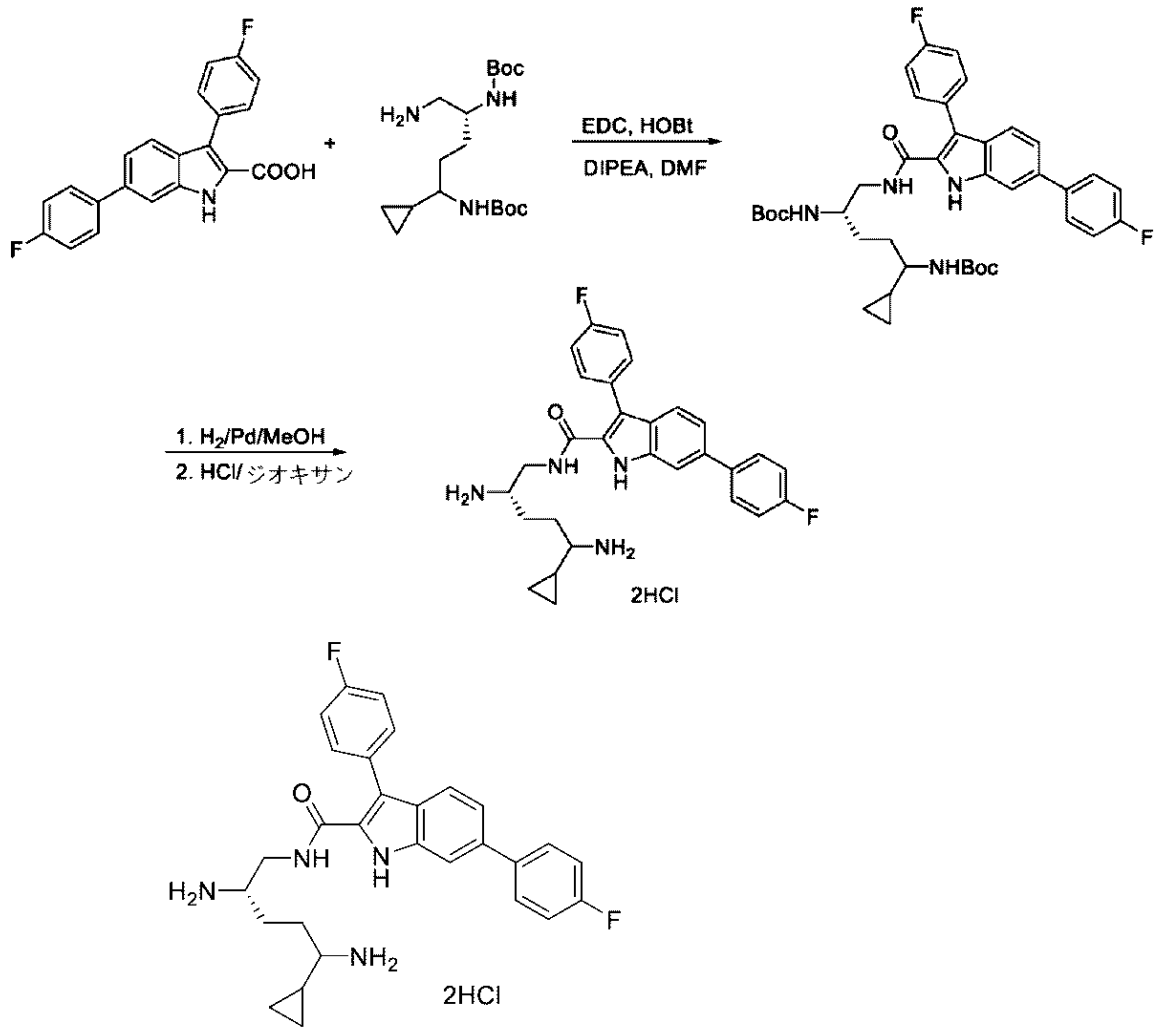
実施例 7。

N - ((2 S) - 2 , 5 - ジアミノ - 5 - シクロプロピルペンチル) - 3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

40

50

【化52】



N - ((2 S) - 2 , 5 - ジアミノ - 5 - シクロプロピルペンチル) - 3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

ジ - tert - プチル ((4 S) - 5 - (3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) - 1 - シクロプロピルペンタン - 1 , 4 - ジイル) ジカルバマート (33 mg、0.048 mmol) の MeOH 溶液 (1 mL) に 0.3 mL 4 N の HCl のジオキササン溶液を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。残渣を減圧下で濃縮して EtOAc でトリチュレートし、生成物 (9 mg、収率 33%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.21 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.16 (s, 3H), 8.06 (s, 3H), 7.74 - 7.56 (m, 6H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 3.67 - 3.15 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.22 (m, 1H), 0.86 - 0.40 (m, 4H)。

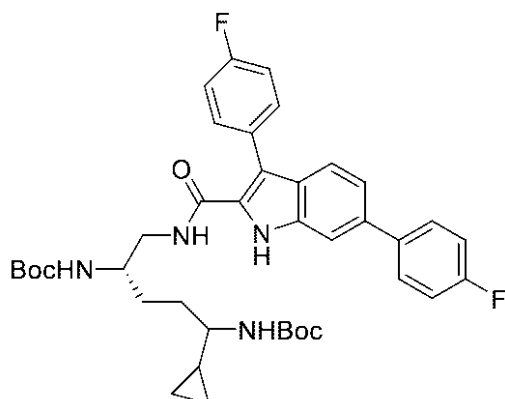
40

【0197】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0198】

【化53】



10

ジ-tert-ブチル((4S)-5-(3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)-1-シクロプロピルペンタン-1,4-ジイル)ジカルバマート

3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(38 mg、0.11 mmol)のDMF溶液(1 mL)にDIPEA(0.070 mL、0.40 mmol)、HOBT(8 mg、0.06 mmol)、EDC(22 mg、0.11 mmol)を加えた。反応混合物を室温で5分間撹拌した。ジ-tert-ブチル((4S)-5-アミノ-1-シクロプロピルペンタン-1,4-ジイル)ジカルバマート(35 mg、0.10 mmol)を加え、反応物を室温で一晩撹拌し続けた。その後、反応混合物をEtOAcで希釈し、15% LiCl及び食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。その後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルを用いるISCOのクロマトグラフィー(0~100% 酢酸エチル/ヘキサン)を使用して精製し、生成物(33 mg、収率44%)を黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 10.05 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.65-7.43 (m, 6H), 7.34-7.11 (m, 5H), 4.57 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.61-1.22 (m, 18H), 0.83 (m, 1H), 0.74-0.20 (m, 4H)。

20

30

【0199】

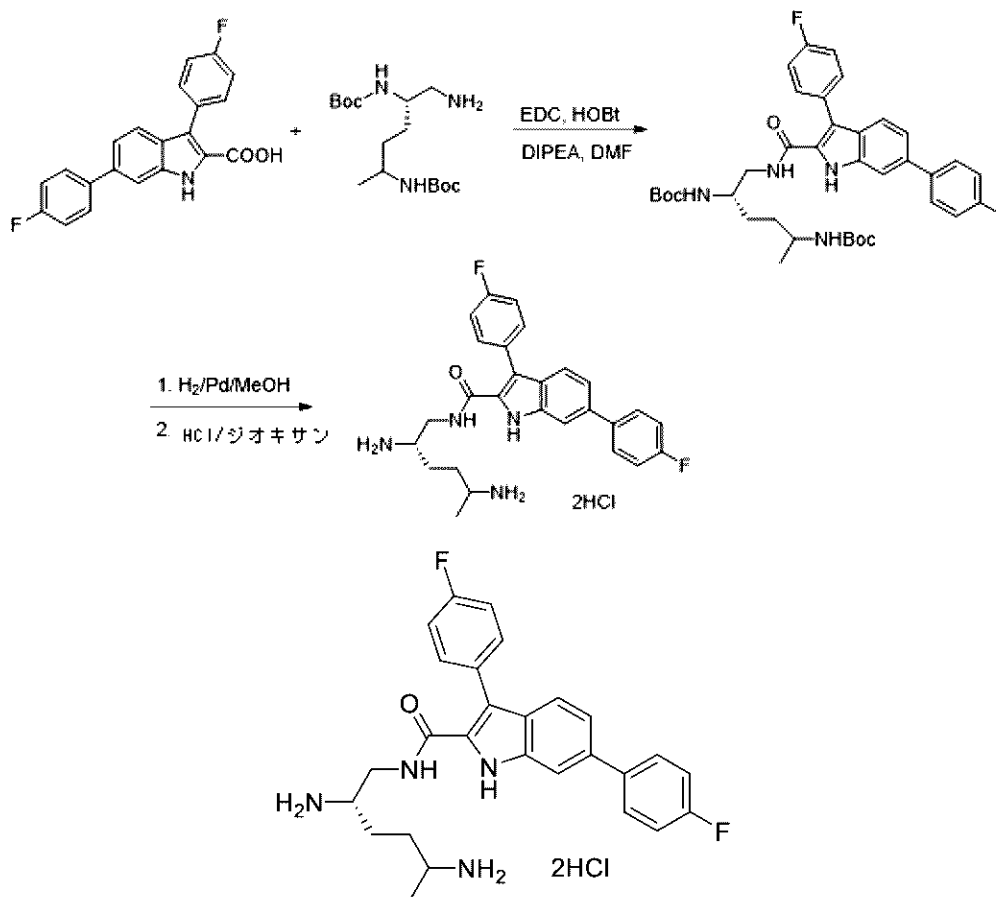
実施例8。

N-((2S)-2,5-ジアミノヘキシル)-3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

40

50

【化54】



10

20

N - ((2 S) - 2 , 5 - ジアミノヘキシル) - 3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル)
- 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

ジ - tert - ブチル ((4 S) - 5 - (3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1
H - インドール - 2 - カルボキサミド) - 1 - シクロプロピルペンタン - 1 , 4 - ジイル
ジカルバマート (63 mg、0.10 mmol) の MeOH 溶液 (1 mL) に 0.3 mL
4 N の HCl のジオキサン溶液を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。残渣を減圧
下で濃縮し、残渣を EtOAc でトリチュレートして生成物 (24 mg、収率 47 %) を
黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 12.3
1 (s , 1 H) , 8.43 (m , 1 H) , 8.26 (s , 3 H) , 8.0
9 (s , 3 H) , 7.70 - 7.55 (m , 6 H) , 7.39 - 7.27 (m
, 5 H) 3.81 - 3.15 (m , 4 H) , 1.69 (m , 4 H) , 1.1
8 (m , 3 H) 。

30

【0200】

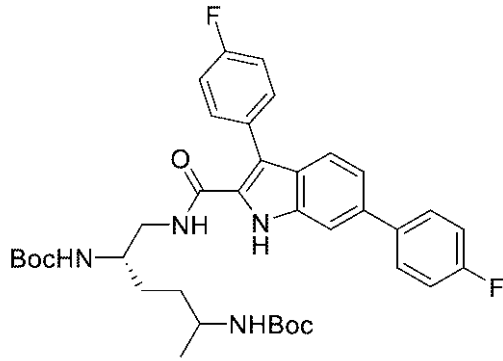
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

40

【0201】

50

【化 5 5】



10

ジ - tert - ブチル ((2 S) - 1 - (3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ヘキサン - 2 , 5 - ジイル) ジカルバマート

3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l) の DMF 溶液 (2 m L) に DIPEA (0 . 0 6 4 m L 、 0 . 3 6 m m o l) 、 HOBt (1 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 EDC (4 2 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。ジ - tert - ブチル ((2 S) - 1 - アミノヘキサン - 2 , 5 - ジイル) ジカルバマート (6 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を加え、反応物を室温で一晩攪拌し続けた。その後、反応混合物を EtOAc で希釈し、15% LiCl 及び食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。その後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルを用いる ISCO のクロマトグラフィー (0 ~ 100% 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して精製し、生成物 (6 3 m g 、 収率 5 3 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃)

20

10 . 0 2 (s , 1 H) , 9 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 4 6 (m , 6 H) , 7 . 3 7 - 7 . 1 1 (m , 5 H) , 4 . 5 3 - 4 . 3 7 (m , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 4 1 (m , 3 H) , 1 . 8 6 - 1 . 2 2 (m , 2 2 H) , 1 . 1 0 - 1 . 0 8 (d , 3 H) 。

【 0 2 0 2 】

実施例 9。

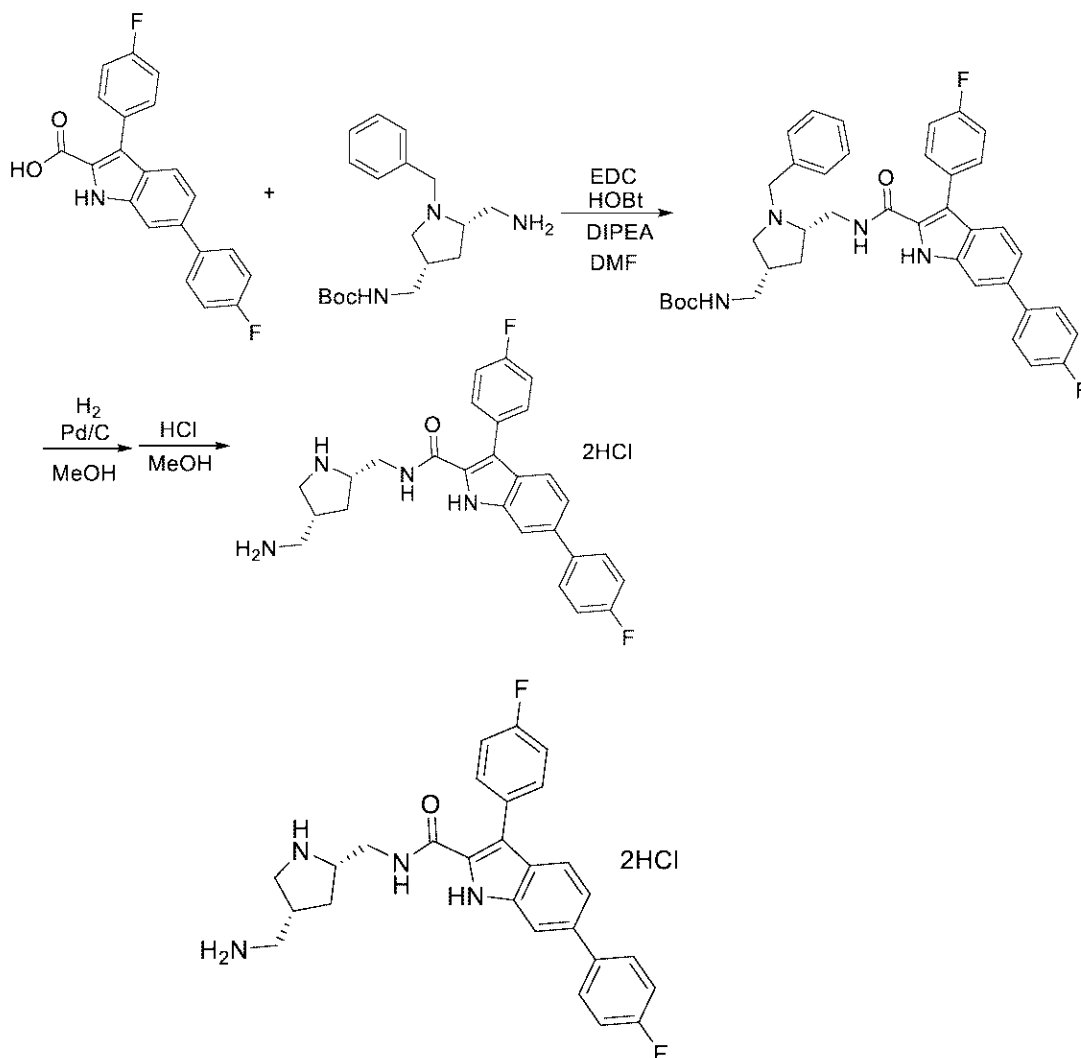
30

N - (((2 S , 4 R) - 4 - (アミノメチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

40

50

【化 5 6】



10

20

30

N - (((2 S , 4 R) - 4 - (アミノメチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩
 tert - ブチル (((3 R , 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - ((3 , 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバマート (25 mg , 0 . 04 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) に Pd / C (10 % , 20 mg) を加えた。反応混合物を H₂ 下で一晩攪拌した。固体をセライトパッドに通してろ去し、ろ液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を MeOH (1 mL) に溶解させ、HCl のジオキサン溶液 (4 M , 0 . 1 mL) を加えて室温で一晩攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。粗生成物を EtOAc でトリチュレートし、白色固体をろ過により回収して表題化合物を得た (10 mg , 収率 55 % を 2 段階で得た) 。
¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) 7 . 55 - 7 . 70 (m , 6 H) , 7 . 15 - 7 . 40 (m , 5 H) , 4 . 29 (m , 1 H) , 3 . 50 (m , 2 H) , 2 . 97 (m , 2 H) , 2 . 74 (m , 2 H) , 2 . 31 (m , 1 H) , 2 . 18 (m , 1 H) , 1 . 29 (m , 1 H) 。

40

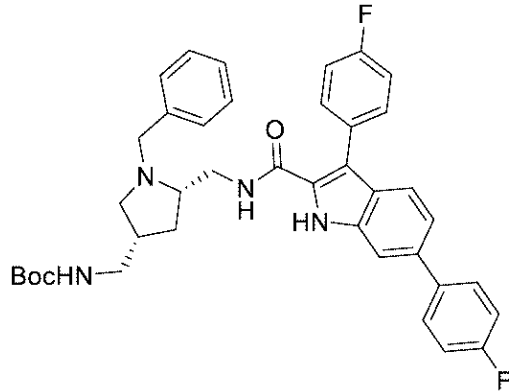
【 0 2 0 3 】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【 0 2 0 4 】

50

【化57】



10

tert-ブチル((3R,5S)-1-ベンジル-5-(3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート

3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(40 mg、0.11 mmol)の乾燥DMF溶液(1.0 mL)にDIPEA(0.04 mL、0.20 mmol)、HOBT(7.0 mg、0.05 mmol)及びEDC(22 mg、0.11 mmol)を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、tert-ブチル((3R,5S)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート(30 mg、0.1 mmol)を加えた。反応を室温で一晩攪拌し続けた。その後、をEtOAcで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルで精製し、生成物(25 mg、収率41%)を黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 9.50 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.45-7.50 (m, 6H), 7.21-7.35 (m, 6H), 7.13 (m, 4H), 5.67 (d, J = 8, 4 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.57 (m, 1H)。

20

30

【0205】

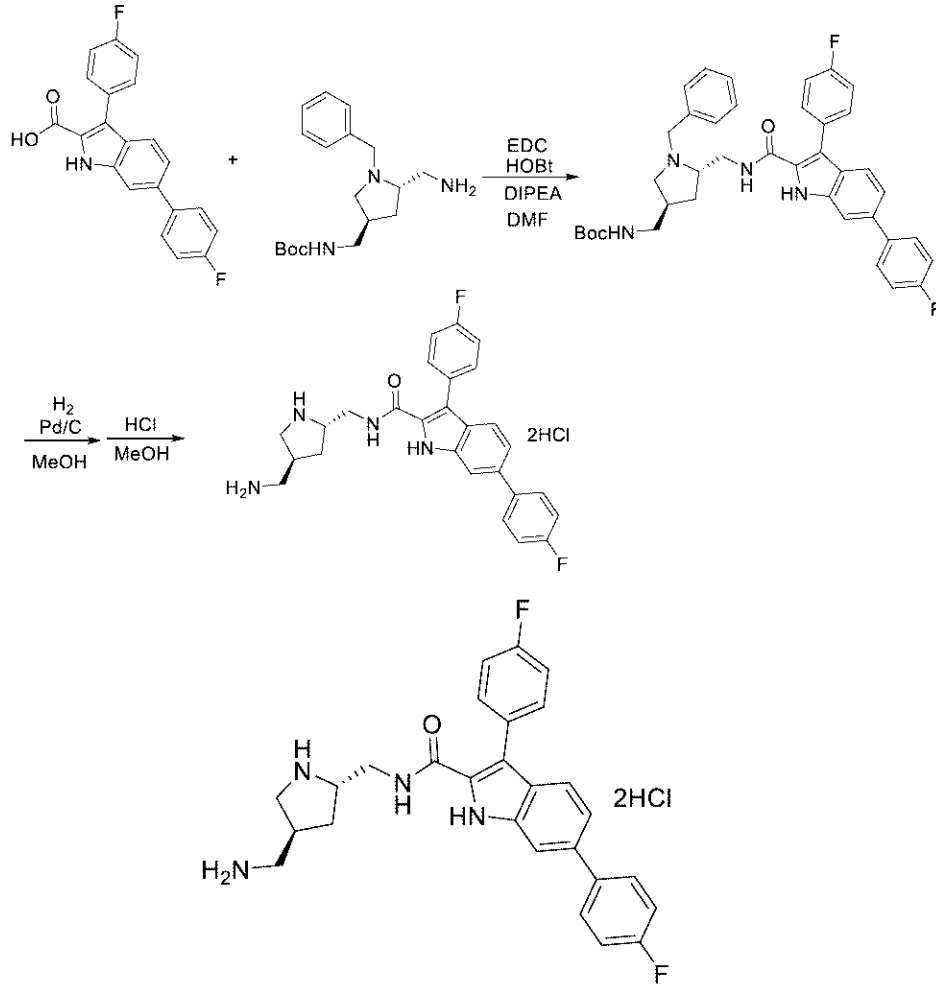
実施例10。

N-(((2S,4S)-4-(アミノメチル)ピロリジン-2-イル)メチル)-3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

40

50

【化 5 8】



10

20

N - (((2 S , 4 S) - 4 - (アミノメチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 3 ,
 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩
 tert - ブチル (((3 S , 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - ((3 , 6 - ビス (4 - フ
 ルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) メチル) ピロリジン - 3 -
 イル) メチル) カルバマート (30 mg 、 0 . 05 mmol) のメタノール溶液 (10 m
 L) に Pd / C (10 % 、 10 mg) を加えた。それを H₂ 下で一晩攪拌した。固体をセ
 ライトパッドに通してろ去し、ろ液を減圧下で濃縮して残渣を得た。MeOH (2 mL)
 に溶解させた残渣に HCl のジオキサン溶液 (4 M 、 0 . 2 mL) を加え、混合物を室温
 で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を EtOAc でトリチュレ
 ートし、ペーパの固体をろ過により回収して表題化合物を得た (9 mg 、 収率 42 % を 2
 段階で得た) 。 ¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) 7 . 53 - 7 . 70
 (m , 6 H) , 7 . 14 - 7 . 40 (m , 5 H) , 3 . 60 (m , 3 H) ,
 3 . 13 (m , 4 H) , 2 . 74 (m , 2 H) , 2 . 40 (m , 1 H) ,
 1 . 60 (m , 1 H) , 1 . 29 (m , 1 H) 。

30

40

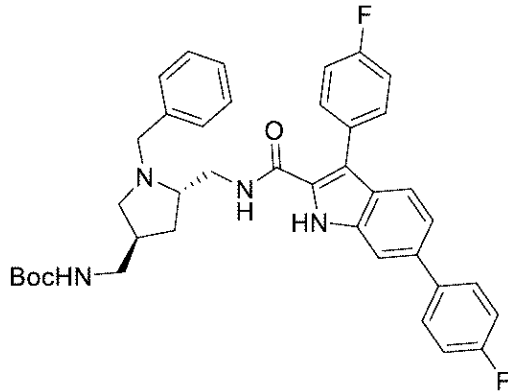
【 0 2 0 6 】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【 0 2 0 7 】

50

【化59】



10

tert-ブチル((3S, 5S)-1-ベンジル-5-(3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート

3,6-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(40mg、0.11mmol)の乾燥DMF溶液(1mL)にDIPEA(0.04mL、0.2mmol)、HOBT(7mg、0.05mmol)及びEDC(22mg、0.11mmol)を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、tert-ブチル((3S, 5S)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート(30mg、0.1mmol)を加えた。反応を室温で一晩攪拌し続けた。その後、をEtOAcで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルで精製し、生成物(30mg、収率51%)を黄色固体として得た。LC-MS:C₃₉H₄₀F₂N₄O₃に対する計算値650.31[M+1]⁺, 実測値651.40[M+1]⁺。

20

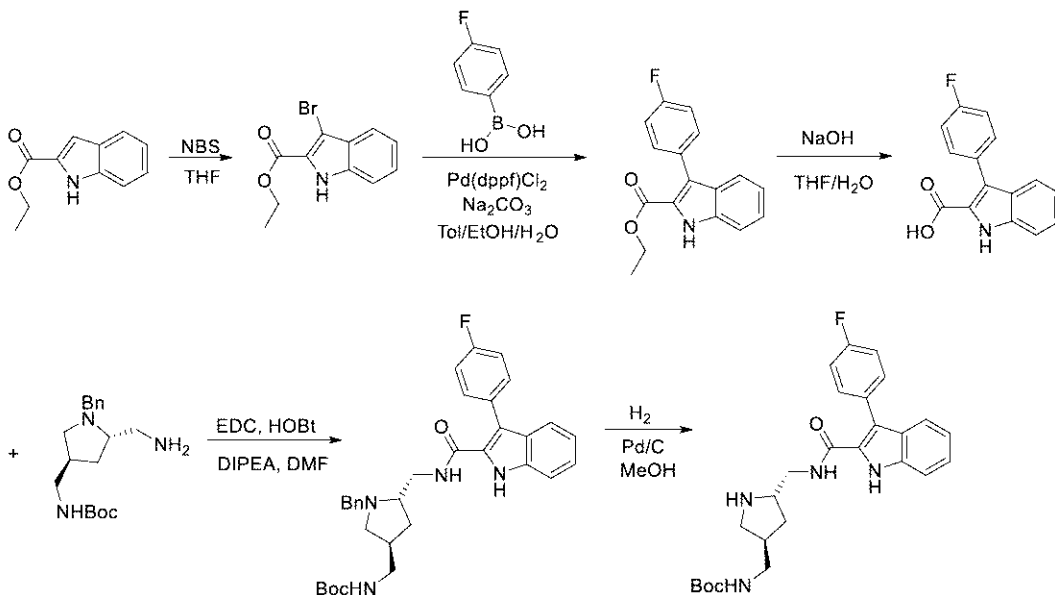
【0208】

実施例11。

N-((2S, 4S)-4-(アミノメチル)ピロリジン-2-イル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

30

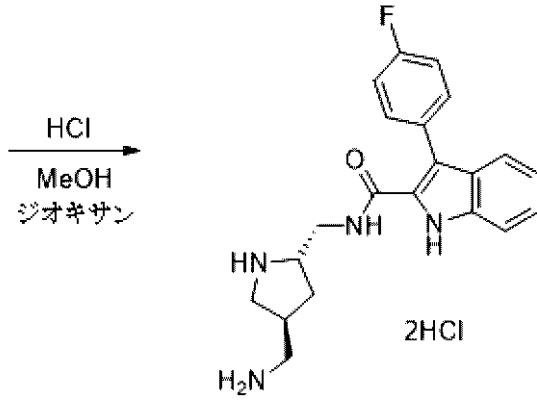
【化60-1】



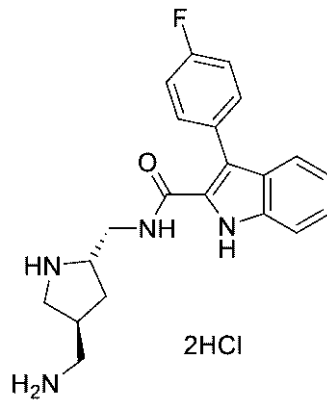
40

50

【化60-2】



10



20

N - (((2 S , 4 S) - 4 - (アミノメチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

tert - ブチル (((3 R , 5 S) - 5 - ((3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバマート (30 mg 、 0 . 064 mmol) の MeOH 溶液 (1 mL) に HCl のジオキサン溶液 (4 M 、 0 . 3 mL 、 1 . 2 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。残渣を減圧下で濃縮して EtOAc でトリチュレートし、生成物 (29 mg 、 収率 81%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 12 . 05 (br , 1H) , 9 . 75 (br , 1H) , 9 . 19 (br , 1H) , 8 . 31 - 8 . 20 (br , 3H) , 7 . 54 - 7 . 46 (m , 4H) , 7 . 29 - 7 . 27 (m , 3H) , 7 . 16 - 7 . 04 (m , 1H) , 3 . 65 - 3 . 44 (m , 3H) , 3 . 10 - 2 . 92 (m , 2H) , 2 . 55 (m , 2H) , 2 . 24 (m , 2H) , 1 . 44 - 1 . 41 (m , 1H) 。 MS : C₂₁H₂₃FN₄O に対する計算値 367 . 19 [M + H]⁺ , 実測値 367 . 25 [M + H]⁺。

30

【0209】

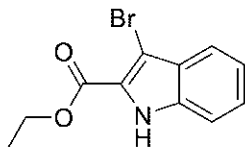
40

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0210】

ステップ 1)

【化61】



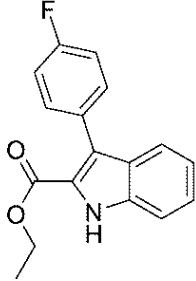
50

3 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (5 0 0 m g 、 2 . 6 5 m m o l) 及び N - ブロモスクシンイミド (4 9 4 m g 、 2 . 7 8 m m o l) を T H F (1 0 m L) に溶解させた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後、T H F を減圧下で除去し、ジクロロメタンで置換した。得られた残渣をジクロロメタンに懸濁させた。懸濁液をろ過し、生成物を白色固体 (5 9 7 m g 、 8 4 %) として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 1 6 (b r , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 6 6 (d , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 2 4 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 5 0 (q , 2 H) , 1 . 4 3 - 1 . 4 8 (t , 3 H) 。

ステップ 2)

【化 6 2】



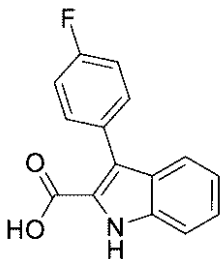
3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

3 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (5 3 7 m g 、 2 m m o l) 、 (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (4 2 0 m g 、 3 m m o l) の混合物を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和 N a ₂ C O ₃ の混合液 (1 0 / 3 / 3 m L) を脱気し、P d (d p p f) C l ₂ (1 2 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 0 ° C で一晩加熱し、それを E t O A c で抽出して食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、生成物 (4 2 0 m g 、 収率 7 4 %) をオフホワイトの粉末として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 9 3 (b r , 1 H) , 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (m , 3 H) , 4 . 3 0 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 1 . 2 5 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。 M S : C ₁₇ H ₁₄ F N O ₂ に対する計算値 2 8 2 . 1 0 [M - H] ⁻ , 実測値 2 8 1 . 9 5 [M - H] ⁻ 。

【 0 2 1 1】

ステップ 3)

【化 6 3】



3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

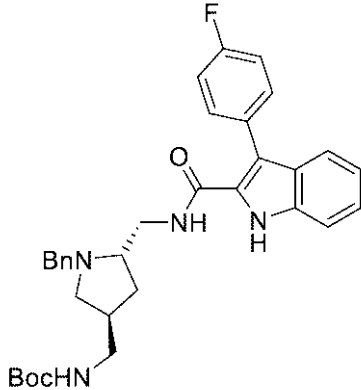
3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (3 5 0 m g 、 1 . 2 m m o l) の T H F 溶液 (1 0 m L) に N a O H 溶液 (5 0 % 、 1 0 m L) を加えた。それを出発原料が消失するまで 9 0 ° C で加熱した。T H F を減圧下で除去し、残渣を H C l 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をオフホワイトの粉末 (3 0 0 m g 、 収率 9 8 %) として得、それ以上精製せずに次ステップの

反応に使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.76 (br, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05 (m, 1H)。MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ に対する計算値 254.07 [M-H] $^-$, 実測値 253.95 [M-H] $^-$ 。

【0212】

ステップ4)

【化64】



10

20

tert-ブチル((3S, 5S)-1-ベンジル-5-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート

3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(46 mg、0.18 mmol)のDMF溶液(3 mL)にDIPEA(0.062 mL、0.36 mmol)、HOBT(15 mg、0.11 mmol)、EDC(42 mg、0.22 mmol)を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した。tert-ブチル((3S, 5S)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート(中間体F)(57 mg、0.18 mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌し続けた。その後、反応混合物をEtOAcで希釈し、15% LiCl及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。その後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルを用いるISCOのクロマトグラフィー(0~100% 酢酸エチル/ヘキサン)を使用して精製し、生成物(65 mg、収率65%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 10.07 (br, 1H), 7.59-7.49 (br, 4H), 7.42-7.39 (d, 1H), 7.39-7.15 (m, 6H) 7.12-7.09 (m, 1H), 6.37-6.36 (br, 1H), 4.80 (br, 1H), 3.89-3.74 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.47-1.29 (m, 9H)。

30

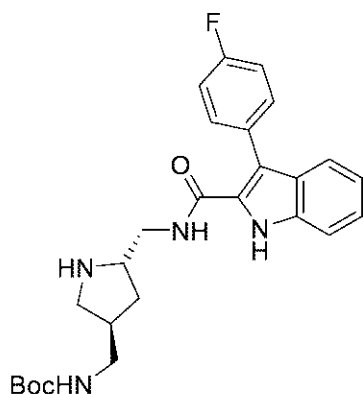
40

【0213】

ステップ5)

50

【化 6 5】



10

tert-ブチル((3R,5S)-5-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート
tert-ブチル((3S,5S)-1-ベンジル-5-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート(60mg、0.12mmol)のMeOH溶液(2mL)にパラジウム炭素(10%、7mg)を加えた。水素ガス風船下、反応物を室温で一晩水素化した。反応物をセライトパッドに通してろ過し、MeOHで洗浄した。その後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ISCOのシリカゲルクロマトグラフ(0~10% 5%アンモニア含有MeOH/CH₂Cl₂)を使用して精製し、生成物(31mg、収率70%)を茶色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 10.47(br, 1H), 7.51(br, 1H), 7.41(m, 3H), 7.32-7.26(m, 2H), 7.19-7.09(m, 3H), 6.75(br, 1H), 4.13-4.08(br, 1H), 3.59-3.47(m, 1H), 3.34(m, 2H), 3.10-2.98(m, 3H), 2.61-2.59(m, 1H), 1.92-1.86(m, 1H), 1.46-1.28(m, 9H), 1.25-1.17(m, 2H)。

20

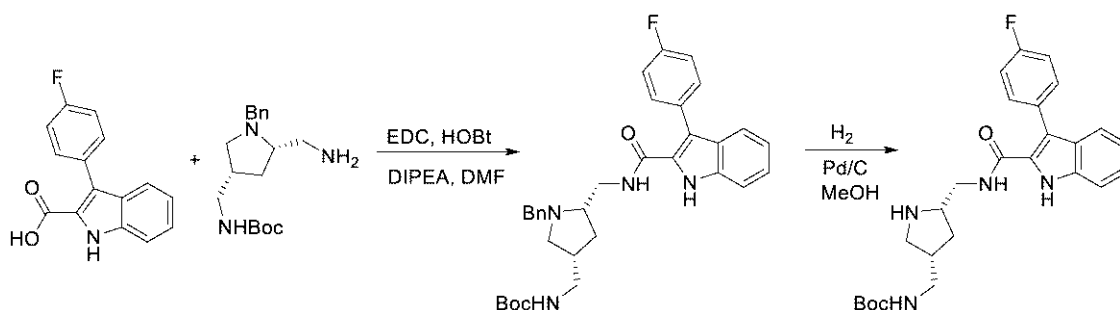
【0214】

30

実施例 12。

N-((2S,4R)-4-(アミノメチル)ピロリジン-2-イル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

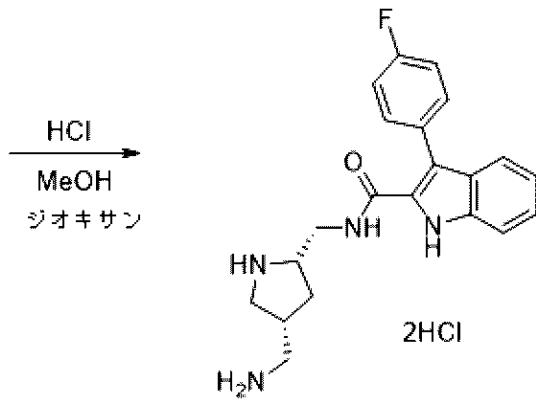
【化 6 6 - 1】



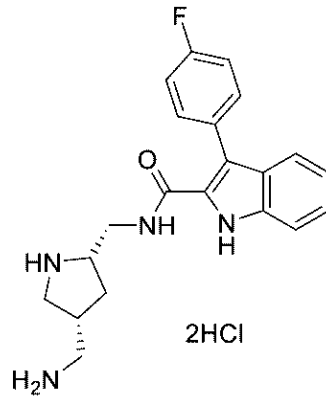
40

50

【化 6 6 - 2】



10



20

N - (((2 S , 4 R) - 4 - (アミノメチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

tert - ブチル (((3 S , 5 S) - 5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバマート (30 mg、0.064 mmol) の MeOH 溶液 (1 ml) に HCl のジオキサン溶液 (4 M、0.3 mL、1.2 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。残渣を減圧下で濃縮して EtOAc でトリチュレートし、生成物 (31 mg、収率 76%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.13 (br, 1H), 9.75 - 9.51 (br, 1H), 8.45 - 8.26 (br, 3H), 7.66 - 7.44 (m, 4H), 7.29 - 7.26 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 1H)。MS: C₂₁H₂₃FN₄O に対する計算値 367.19 [M + H]⁺, 実測値 367.20 [M + H]⁺。

30

40

【 0 2 1 5 】

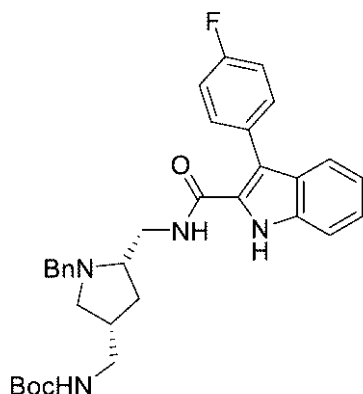
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【 0 2 1 6 】

ステップ 1)

50

【化67】



10

tert-ブチル((3R, 5S)-1-ベンジル-5-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート

3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(56mg、0.22mmol)のDMF溶液(3mL)にDIPEA(0.076mL、0.44mmol)、HOBT(18mg、0.14mmol)、EDC(51mg、0.27mmol)を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した。tert-ブチル((3R, 5S)-5-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート(中間体E)(69mg、0.22mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌し続けた。その後、反応混合物をEtOAcで希釈し、15%LiCl及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。その後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ISCOのシリカゲルクロマトグラフ(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して精製し、生成物(83mg、収率68%)を黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 9.99(br, 1H), 8.01(br, 1H), 7.49-7.32(m, 4H), 7.30-7.17(m, 8H), 7.13-7.08(m, 1H), 5.69-5.67(br, 1H), 3.48(s, 2H), 3.05-2.90(m, 2H), 2.81-2.76(m, 2H), 1.99-1.83(m, 2H), 1.60-1.46(m, 2H), 1.39-1.33(m, 11H)。

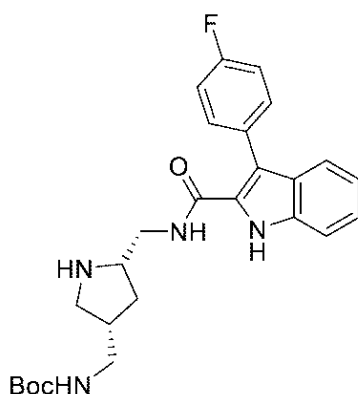
20

30

【0217】

ステップ2)

【化68】



40

tert-ブチル((3S, 5S)-5-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバマート
tert-ブチル((3R, 5S)-1-ベンジル-5-(3-(4-フルオロフ

50

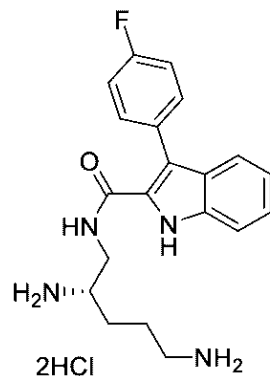
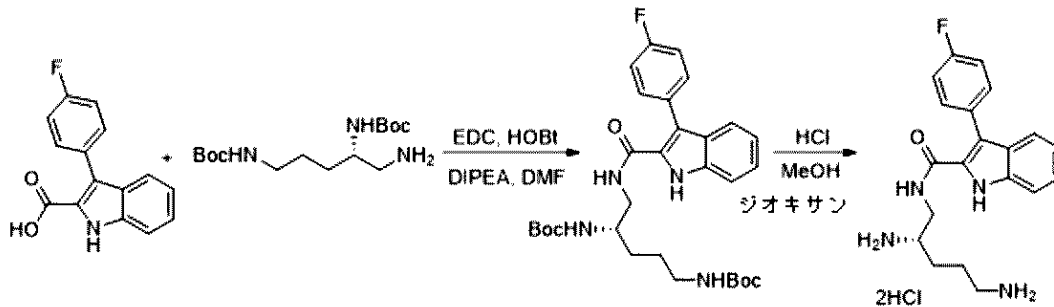
エニル) - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド)メチル)ピロリジン - 3 - イル)メチル)カルバマート (83 mg、0.15 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) にパラジウム炭素 (10%、7 mg) を加えた。水素ガス風船下、反応物を室温で一晩水素化した。反応物をセライトパッドに通してろ過し、MeOH で洗浄した。その後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ISCO のシリカゲルクロマトグラフ (0 ~ 10% 5% アンモニア含有 MeOH / CH₂Cl₂) を使用して精製し、生成物 (46 mg、収率 66%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.75 - 9.68 (br, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.10 (m, 4H), 5.71 (br, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.77 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 9H)。

【0218】

実施例 13。

(S) - N - (2, 5 - ジアミノペンチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

【化69】



(S) - N - (2, 5 - ジアミノペンチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

ジ - tert - ブチル (5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド)ペンタン - 1, 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (45 mg、0.08 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に HCl のジオキサン溶液 (4 M、0.2 mL、0.8 mmol) を加えた。TLC で出発原料が消失したことが示されるまで反応混合物を室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して EtOAc でトリチュレートし、生成物をオフホワイトの粉末 (26 mg、収率 75%) として得た。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 7.62 (m, 4H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。MS: C₂₀H₂₃FN₄O に対す

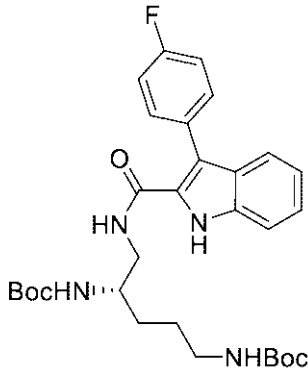
る計算値 355.19 [M+H]⁺, 実測値 355.25 [M+H]⁺.

【0219】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0220】

【化70】



10

ジ-tert-ブチル(5-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート

3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(51mg、0.2mmol)の無水DMF溶液(1.5mL)にDIPEA(0.07mL、0.4mmol)、HOBT(18mg、0.12mmol)及びEDC(46mg、0.24mmol)を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(中間体B)(63mg、0.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを希釈してEtOAcで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、溶離液としてヘキサンにEtOAcを20~50%で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物(45mg、収率41%)をオフホワイトの粉末として得た。MS:C₃₀H₃₉FN₄O₅に対する計算値555.29 [M+H]⁺, 実測値555.40 [M+H]⁺.

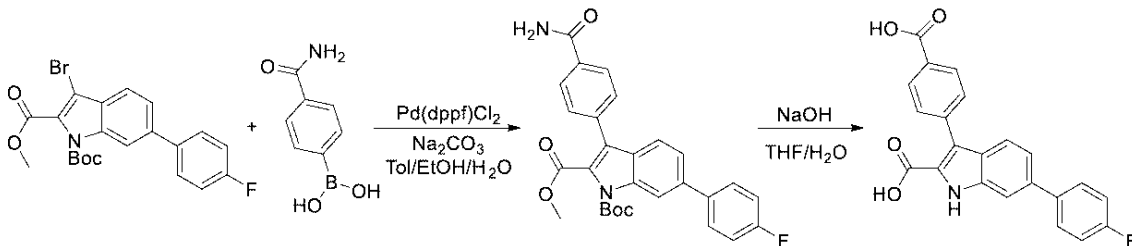
20

【0221】

実施例14。

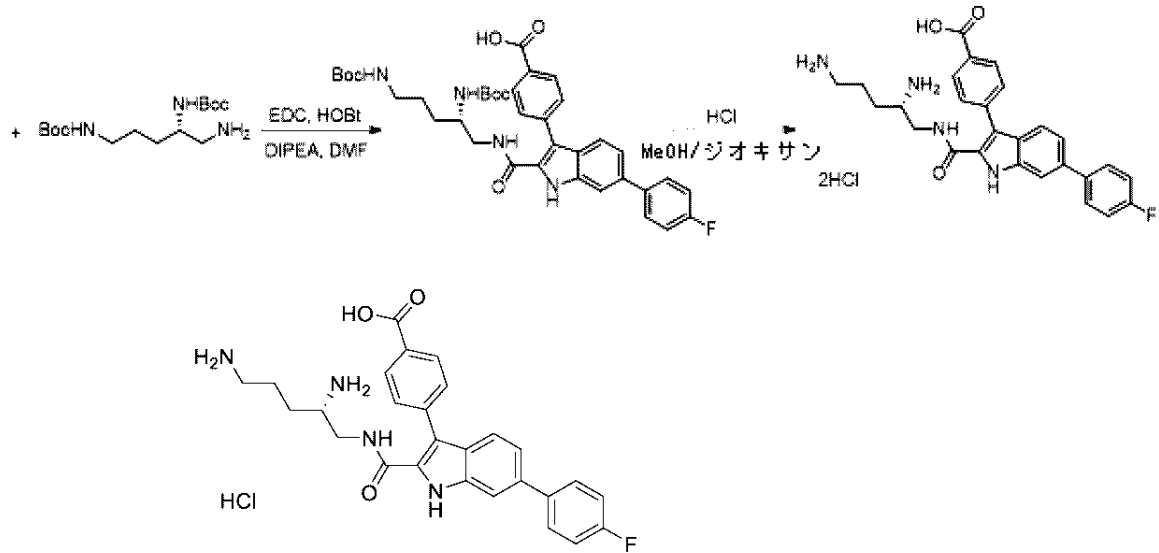
(S)-4-(2-(2,5-ジアミノベンチル)カルバモイル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル)安息香酸塩酸塩の調製。

【化71-1】



40

【化71-2】



10

(S)-4-(2-((2,5-ジアミノペンチル)カルバモイル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル)安息香酸塩酸塩

(S)-4-(2-((2,5-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル)カルバモイル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル)安息香酸(10mg、0.041mmol)のMeOH溶液(3mL)にHCl溶液(4M含有ジオキサン溶液、0.1mL、0.4mmol)を加えた。それを出発原料が消失するまで室温で撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をパールブラウンの粉末(6.5mg、収率85%)として回収した。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) 8.01(m, 2H), 7.70(m, 5H), 7.58(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.18(t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.73(m, 1H), 3.63(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.03(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.83(m, 2H)。MS:C₂₇H₂₇FN₄O₃に対する計算値475.21 [M+H]⁺, 実測値475.25 [M+H]⁺。

20

30

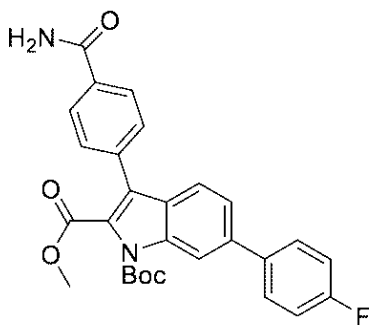
【0222】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0223】

ステップ1)

【化72】



40

3-(4-カルバモイルフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1,2-ジカルボン酸2-メチル1-(tert-ブチル)

3-プロモ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1,2-ジカルボン酸2-メチル1-(tert-ブチル)(200mg、0.45mmol)、(4-カル

50

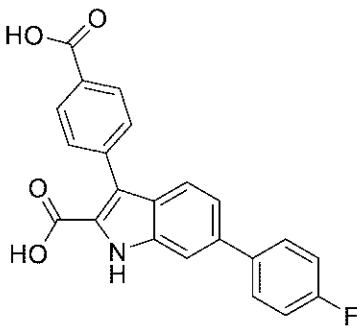
バモイルフェニル) ボロン酸 (110 mg、0.67 mmol) の混合物を溶解させた、トルエン (10 mL)、EtOH (3 mL) 及び飽和 Na₂CO₃ 溶液 (3 mL) の混合液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂ (85 mg、0.10 mmol) を加えた。混合物を 100 で一晩加熱し、EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄して減圧下で濃縮し、それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、生成物 (165 mg、収率 76%) をパールブラウンの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.93 (m, 2H), 7.62 (m, 6H), 7.52 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.66 (s, 9H)。MS: C₂₈H₂₅FN₂O₅ に対する計算値 489.17 [M+H]⁺, 実測値 511.25 [M+Na]⁺。

10

【0224】

ステップ 2)

【化73】



20

3-(4-カルボキシフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸

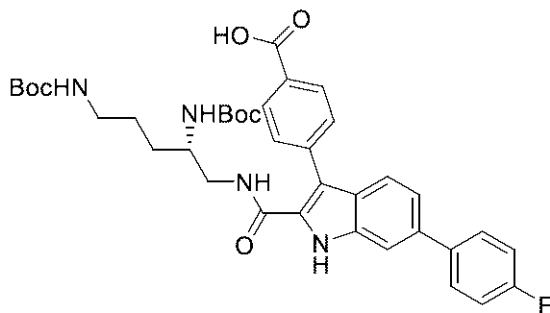
3-(4-カルバモイルフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1,2-ジカルボン酸 2-メチル 1-(tert-ブチル) (0.16 g、0.33 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に NaOH 溶液 (50%、5 mL) を加えた。それを出発原料が消失するまで加熱した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をパールブラウンの粉末 (85 mg、収率 69%) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS: C₂₂H₁₄FN₂O₄ に対する計算値 374.09 [M-H]⁻, 実測値 374.00 [M-H]⁻。

30

【0225】

ステップ 3)

【化74】



40

(S)-4-(2-((2,5-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル)カルバモイル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル)安息香酸

50

3 - (4 - カルボキシフェニル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (75 mg、0.2 mmol) の無水 DMF 溶液 (1.5 mL) に DIPEA (0.07 mL、0.4 mmol)、HOBT (18 mg、0.12 mmol) 及び EDC (46 mg、0.24 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - tert - ブチル (5 - アミノペンタン - 1, 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (63 mg、0.2 mmol) を加えた。その後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。その後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10 % MeOH / 酢酸エチル) で精製し、生成物 (15 mg、収率 11 %) をパールブラウンの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.56 (br, 1H), 7.76 (m, 6H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.06 (br, 1H), 4.67 (br, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)。MS : C₃₇H₄₃FN₄O₇ に対する計算値 675.31 [M + H]⁺, 実測値 675.45 [M + H]⁺。

10

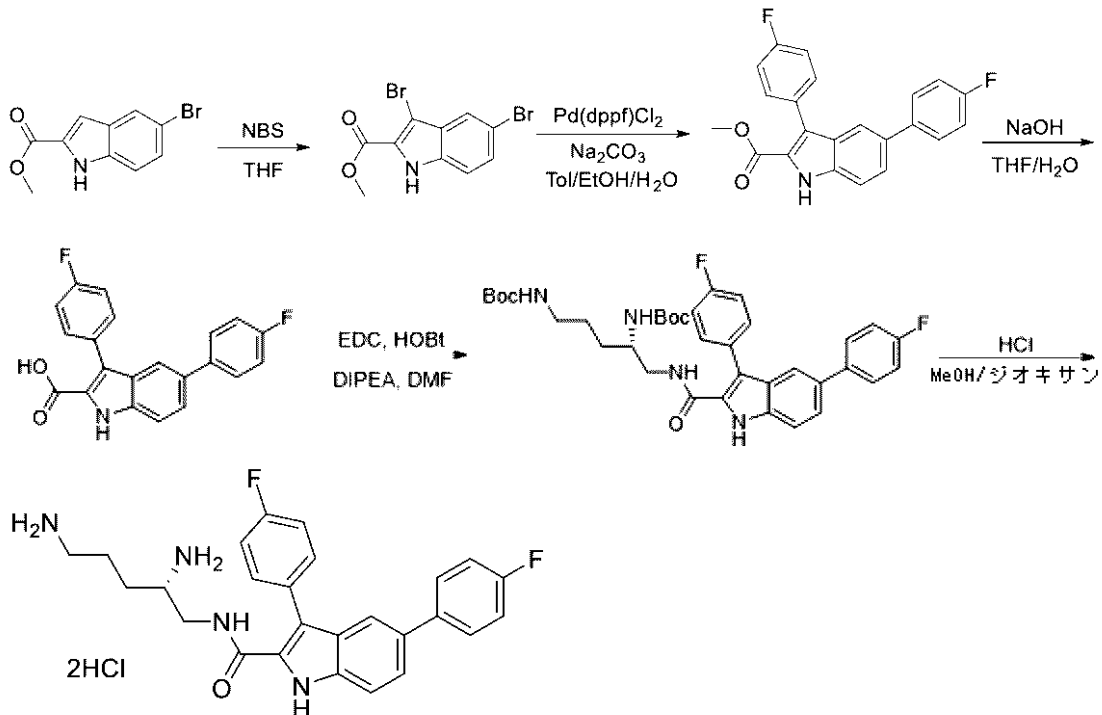
【 0 2 2 6 】

実施例 15。

(S) - N - (2, 5 - ジアミノペンチル) - 3, 5 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

20

【 化 7 5 - 1 】

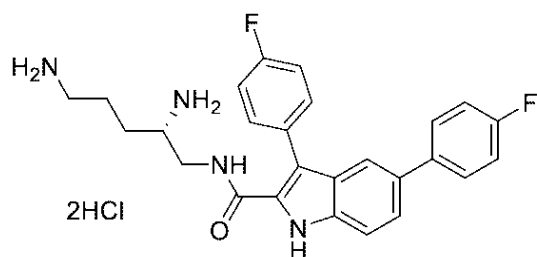


30

40

50

【化75-2】



(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

10

ジ-tert-ブチル(5-(3,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(45 mg、0.07 mmol)のMeOH溶液(5 mL)にHCl溶液(4 M含有ジオキサン溶液、0.2 mL、0.8 mmol)を加えた。それを出発原料が消失するまで室温で撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をペールブラウンの粉末(30 mg、収率82%)として回収した。¹H NMR(300 MHz, D₂O) 7.68 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。MS: C₂₆H₂₆F₂N₄Oに対する計算値449.21 [M+H]⁺, 実測値449.25 [M+H]⁺。

20

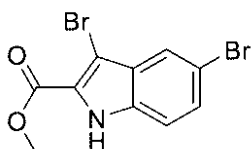
【0227】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0228】

ステップ1)

【化76】



30

3,5-ジブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル

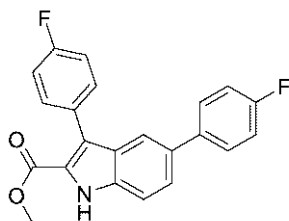
5-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(1.6 g、6.3 mmol)の無水THF溶液(40 mL)にNBS(1.17 g、6.6 mmol)を加えた。反応混合物を、TLCで出発原料の消失が示されるまで室温で撹拌した。その後、減圧下で濃縮した。形成された結晶をろ去してTHFで洗浄し、生成物(1.7 g、収率81%)を白色固体として得た。それを、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS: C₁₀H₇Br₂NO₂に対する計算値331.88 [M-H]⁻, 実測値331.80 [M-H]⁻。

40

【0229】

ステップ2)

【化 77】



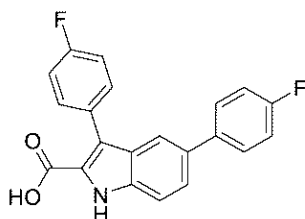
3,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル 10

3,5-ジブromo-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(167mg、0.5mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(0.21g、1.5mmol)の混合物を溶解させた、トルエン(10mL)、EtOH(3mL)及び飽和Na₂CO₃溶液(3mL)の混合液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂(100mg、0.12mmol)を加えた。混合液を105℃で一晩加熱し、それをEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~15% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(145mg、収率80%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.99(br, 1H), 8.22(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.53(m, 4H), 7.19(m, 2H), 7.10(m, 3H), 3.84(s, 3H)。MS: C₂₂H₁₅F₂NO₂に対する計算値364.11 [M+H]⁺, 実測値364.15 [M+H]⁺。 20

【0230】

ステップ3)

【化 78】



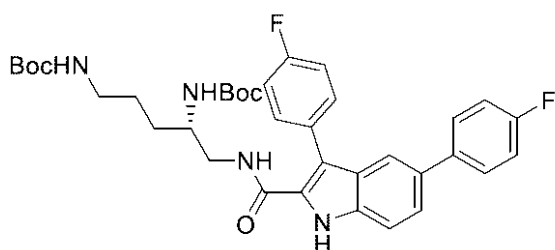
3,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 30

3,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(0.140g、0.39mmol)のMeOH溶液(10mL)にNaOH溶液(2M、10mL)を加えた。それを、出発原料が消失するまで65℃で加熱した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をHCl溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をパールブラウンの粉末(117mg、収率86%)として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS: C₂₁H₁₃F₂NO₂に対する計算値348.09 [M-H]⁻, 実測値348.05 [M-H]⁻。 40

【0231】

ステップ4)

【化 79】



ジ-tert-ブチル(5-(3,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート

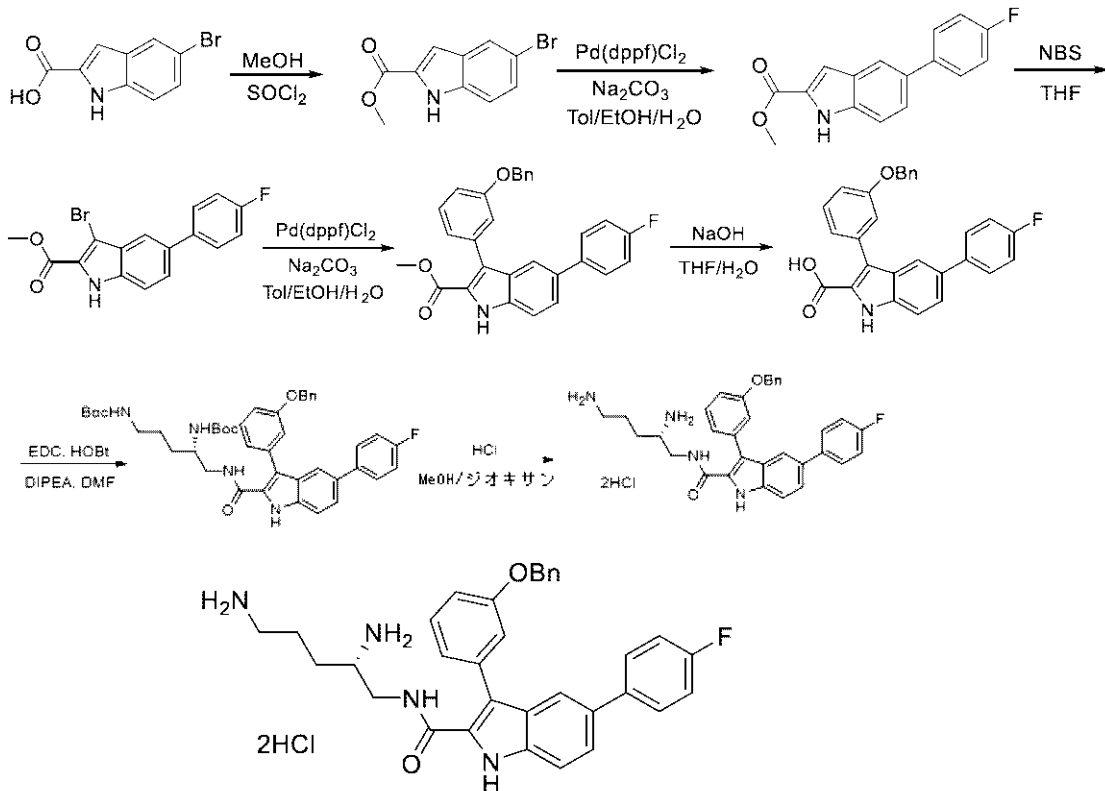
3,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(50 mg、0.14 mmol)の無水DMF溶液(1 mL)に、DIPEA(0.05 mL、0.3 mmol)、HOBt(14 mg、0.09 mmol)及びEDC(33 mg、0.17 mmol)を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(中間体B)(45 mg、0.14 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それをEtOAcで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40~60% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(49 mg、収率53%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 9.51(br, 1H), 7.57(m, 4H), 7.48(m, 3H), 7.31(m, 2H), 7.09(t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.11(br, 1H), 4.66(br, 1H), 4.51(br, 1H), 3.52(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.10(m, 2H), 1.59(m, 4H), 1.42(s, 9H), 1.38(s, 9H)。MS: C₃₆H₄₂F₂N₄O₅に対する計算値647.31 [M-H]⁻, 実測値647.30 [M-H]⁻。

【0232】

実施例16。

(S)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

【化80】



(S)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩
ジ-tert-ブチル(5-(3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-(4-

フルオロフェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1, 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (52 mg, 0.07 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に HCl のジオキササン溶液 (4 M, 0.2 mL, 0.8 mmol) を加えた。反応混合物を、TLC で出発原料の消失が示されるまで室温で撹拌した。それを減圧下で濃縮して EtOAc でトリチュレートし、生成物をパールブラウンの粉末 (26 mg, 収率 59%) として得た。MS: $C_{33}H_{33}FN_4O_2$ に対する計算値 537.26 $[M+H]^+$, 実測値 537.40 $[M+H]^+$ 。

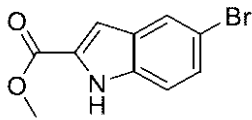
【0233】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0234】

ステップ 1)

【化81】



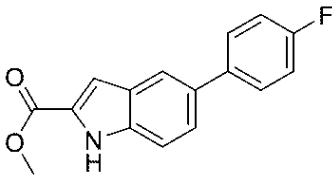
5 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

5 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (1.0 g, 4.17 mmol) の MeOH 懸濁液 (30 mL) に $SOCl_2$ (0.45 mL, 6.2 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を、TLC で出発原料の消失が示されるまで還流下で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥後、粗生成物を茶色粉末 (0.95 g, 収率 90%) として回収した。それを、精製せずに次ステップの反応に使用した。MS: $C_{10}H_8BrNO_2$ に対する計算値 253.97 及び 251.97 $[M-H]^-$, 実測値 253.90 及び 251.90 $[M-H]^-$ 。

【0235】

ステップ 2)

【化82】



5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル

5 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (640 mg, 2.52 mmol)、(4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (530 mg, 3.78 mmol) の混合物を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和 Na_2CO_3 の混合液 (30 / 9 / 9 mL) を脱気し、 $Pd(dppf)Cl_2$ (150 mg, 0.18 mmol) を加えた。反応混合物を 105 °で一晩加熱した。それを EtOAc で抽出して食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 ~ 15% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、生成物 (270 mg, 収率 40%) をオフホワイトの粉末として得た。

【0236】

ステップ 3)

10

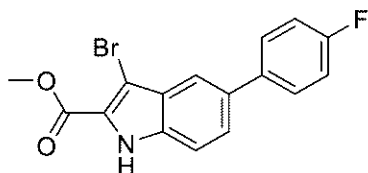
20

30

40

50

【化 8 3】



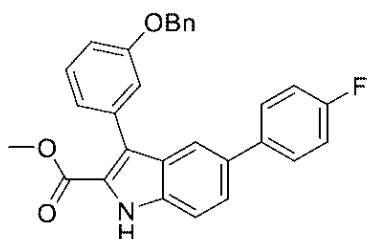
3 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル
 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (1 6 0 m
 g、0 . 6 m m o l) の無水 T H F 溶液 (5 m L) に N B S (1 1 2 m g、0 . 6 3 m m o l) を加えた。反応混合物を、T L C で出発原料の消失が示されるまで室温で撹拌した。その後、それを減圧下で濃縮した。形成された結晶をろ去して T H F で洗浄し、生成物 (0 . 1 6 0 m g、収率 7 7 %) を白色結晶として得た。それを、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。M S : C ₁₆ H ₁₁ B r F N O ₂ に対する計算値 3 4 6 . 0 0 及び 3 4 7 . 9 9 [M - H] ⁻ , 実測値 3 4 6 . 0 0 及び 3 4 8 . 0 0 [M - H] ⁻。

10

【 0 2 3 7】

ステップ 4)

【化 8 4】



20

3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イ
 ンドール - 2 - カルボン酸メチル

3 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (1 5 0 m g、0 . 4 3 m m o l)、(3 - (ベンジルオキシ) フェニル) ボロン酸 (1 4 7 m g、0 . 6 5 m m o l) を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和 N a ₂ C O ₃ の混合液 (1 0 / 3 / 3 m L) を脱気し、P d (d p p f) C l ₂ (3 5 m g、0 . 0 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 5 ° で一晩加熱し、それを E t O A c で抽出して食塩水で洗浄し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (8 0 m g、収率 4 1 %) をパールブラウンの粉末として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 0 5 (b r , 1 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 4 6 (m , 5 H) , 7 . 3 6 (m , 4 H) , 7 . 1 9 (m , 2 H) , 7 . 1 3 (m , 4 H) , 5 . 1 1 (s , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) 。 M S : C ₂₉ H ₂₂ F N O ₃ に対する計算値 4 5 0 . 1 6 [M - H] ⁻ , 実測値 4 5 0 . 2 0 [M - H] ⁻。

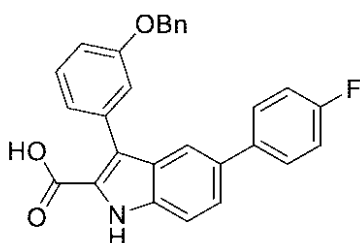
30

40

【 0 2 3 8】

ステップ 5)

【化 8 5】



50

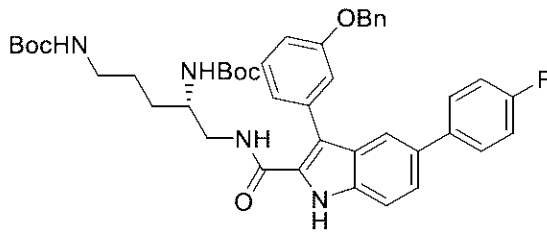
3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (75 mg、0.11 mmol) の THF 溶液 (3 mL) に NaOH 溶液 (2 M、3 mL) を加えた。それを、出発原料が消失するまで 70 で加熱した。THF を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物を茶色粉末 (62 mg、収率 86%) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS : $C_{28}H_{20}FNO_3$ に対する計算値 438.14 [M + H]⁺、実測値 438.25 [M + H]⁺。

【 0 2 3 9 】

ステップ 6)

【 化 8 6 】



ジ - tert - ブチル (5 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート

3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (50 mg、0.12 mmol) の無水 DMF 溶液 (1 mL) に、DIPEA (0.05 mL、0.3 mmol)、HOBt (10 mg、0.07 mmol) 及び EDC (23 mg、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - tert - ブチル (5 - アミノペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (40 mg、0.12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、それを希釈して EtOAc で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキササンに EtOAc を 40 ~ 45% で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (58 mg、収率 66%) を茶色粉末として得た。MS : $C_{43}H_{49}FN_4O_6$ に対する計算値 727.36 [M + H]⁺、実測値 759.30 [M + Na]⁺。

【 0 2 4 0 】

実施例 17。

(S) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

10

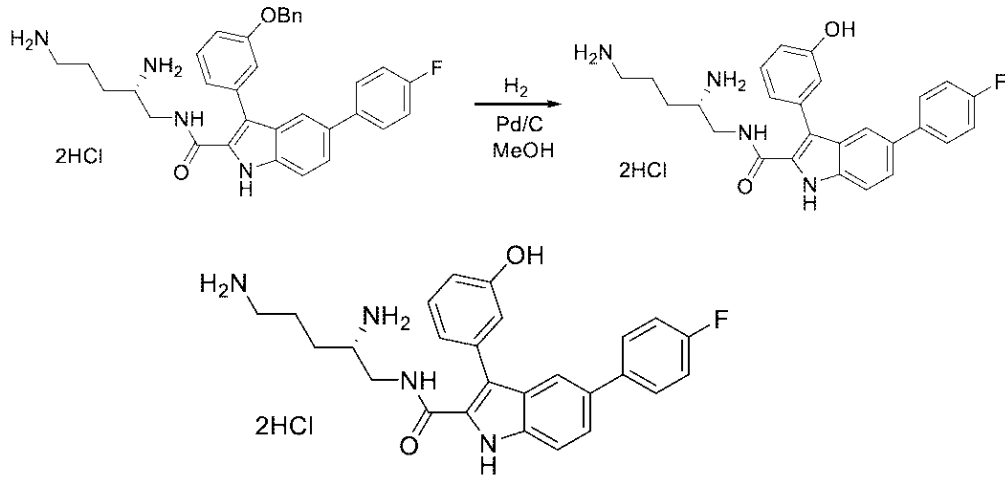
20

30

40

50

【化 8 7】



10

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-5-(4-フルオロフェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

(S)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩 (10 mg、0.016 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に Pd/C (10%、20 mg) を加えた。反応混合物を 50 psi の H₂ 下で一晩攪拌した。それをセライトパッドに通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc でトリチュレートし、沈殿をペールブラウンの粉末 (4.5 mg、収率 54%) として回収した。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 7.65 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。MS: C₂₆H₂₇FN₄O₂ に対する計算値 447.21 [M+H]⁺, 実測値 447.30 [M+H]⁺。

20

30

【0241】

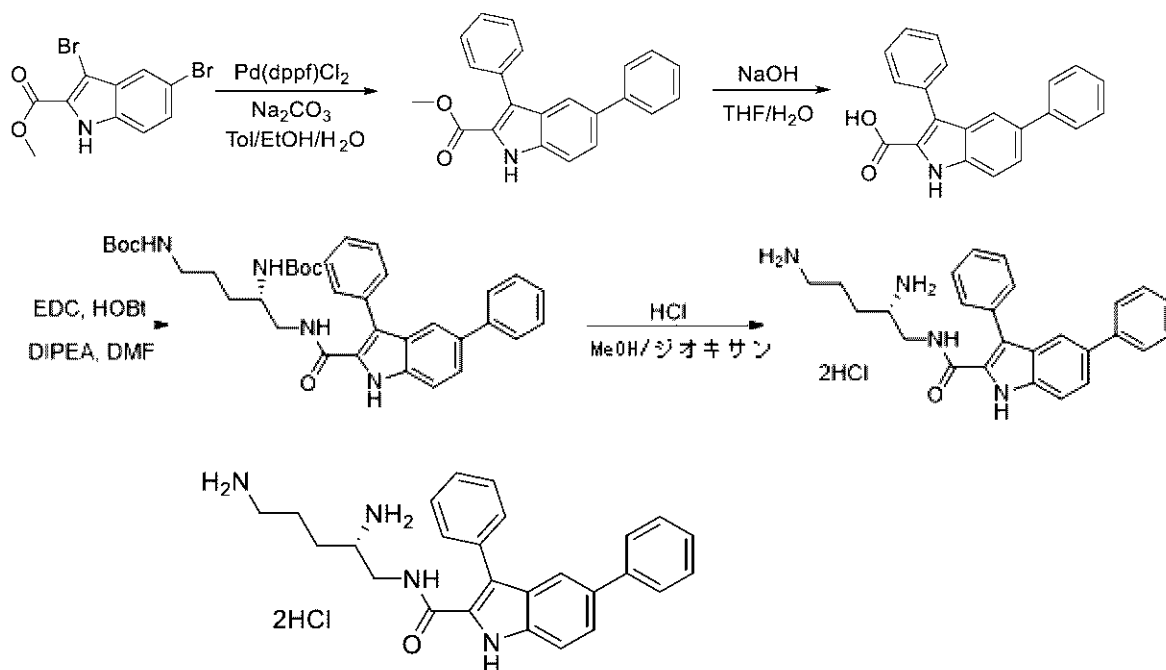
実施例 18。

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

40

50

【化 8 8】



10

20

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

ジ-tert-ブチル(5-(3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(42 mg、0.069 mmol)のMeOH溶液(5 mL)にHCl溶液(4 M含有ジオキサン溶液、0.15 mL、0.6 mmol)を加えた。それを出発原料が消失するまで室温で撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末(26 mg、収率78%)として回収した。¹H NMR(300 MHz, D₂O) 7.30 (m, 2H), 7.16 (m, 8H), 7.13 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。MS: C₂₆H₂₈N₄Oに対する計算値413.23 [M+H]⁺, 実測値413.30 [M+H]⁺。

30

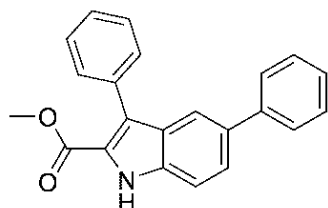
【0242】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0243】

ステップ1)

【化 8 9】



40

3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル

3,5-ジプロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(130 mg、0.4 mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(0.17 g、1.4 mmol)の混合物を溶解させた、トルエン(10 mL)、EtOH(2 mL)及び飽和Na₂CO₃溶液(2 mL)混合液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂(100 mg、0.12 mmol)を

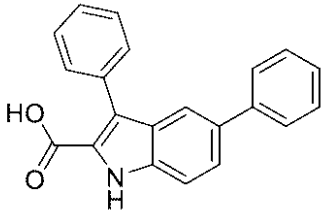
50

加えた。混合物を100 で一晩加熱し、それをEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5~15% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(85 mg、収率65%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.98 (br, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.53 (m, 3H), 7.41 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)。

【0244】

ステップ2)

【化90】



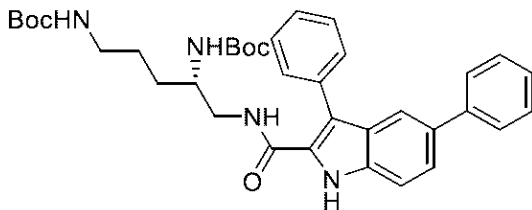
3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボン酸

3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(82 mg、0.39 mmol)のMeOH溶液(10 mL)にNaOH溶液(2 M、10 mL)を加えた。それを、出発原料が消失するまで60 で加熱した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をHCl溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をオフホワイトの粉末(56 mg、収率71%)として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS: C₂₁H₁₅NO₂に対する計算値314.11 [M+H]⁺, 実測値314.10 [M+H]⁺。

【0245】

ステップ3)

【化91】



ジ-tert-ブチル(5-(3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート

3,5-ジフェニル-1H-インドール-2-カルボン酸(31 mg、0.1 mmol)の無水DMF溶液(1 mL)に、DIPEA(0.05 mL、0.3 mmol)、HOBt(9 mg、0.06 mmol)及びEDC(24 mg、0.12 mmol)を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(中間体B)(32 mg、0.1 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し続けた。その後、それをEtOAcで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~30% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(42 mg、収率69%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.22 (br, 1H), 7.59 (m, 9H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.09 (br, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.42 (br, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.33 (

10

20

30

40

50

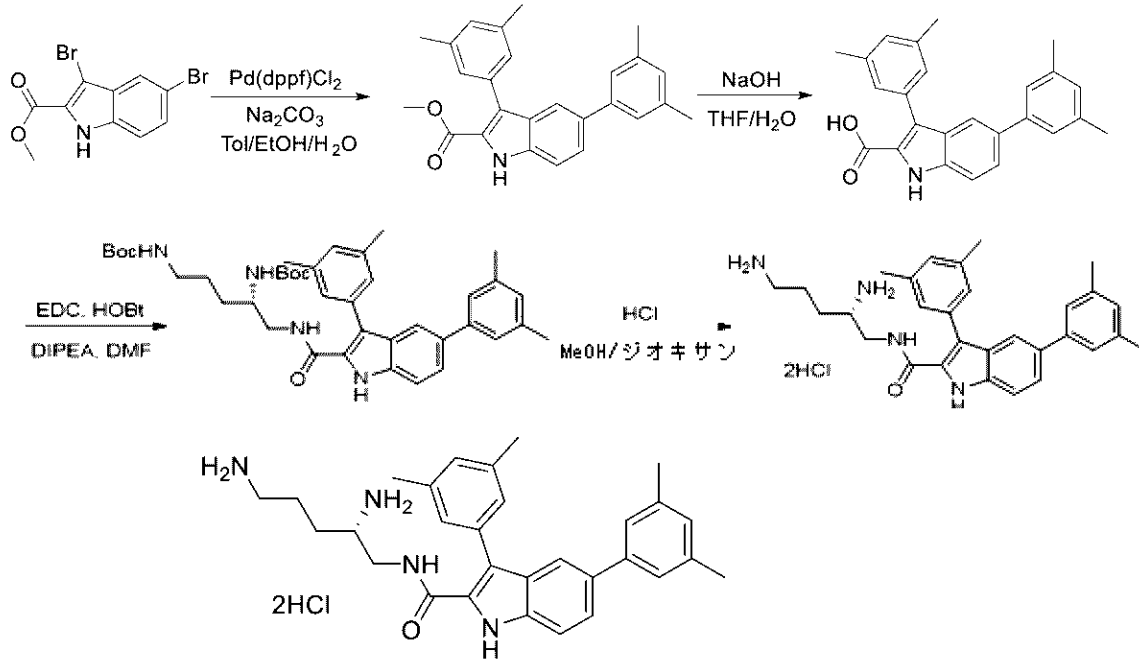
m, 1 H), 3.09 (m, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H), 1.39 (s, 9 H)。MS: C₃₆H₄₄N₄O₅ に対する計算値 613.33 [M+H]⁺, 実測値 613.45 [M+H]⁺。

【0246】

実施例 19。

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

【化92】



10

20

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

ジ-tert-ブチル(5-(3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(48 mg, 0.07 mmol)のMeOH溶液(5 mL)にHCl溶液(4 M含有ジオキサン溶液、0.2 mL, 0.8 mmol)を加えた。それを出発原料が消失するまで室温で撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末(27 mg, 収率78%)として回収した。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 7.55 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.19 (s, 2 H), 7.14 (s, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.41 (s, 6 H), 2.33 (s, 6 H), 1.67 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H)。MS: C₃₀H₃₆N₄O に対する計算値 469.29 [M+H]⁺, 実測値 469.35 [M+H]⁺。

30

40

【0247】

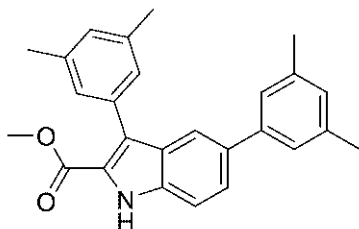
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0248】

ステップ1)

50

【化 9 3】



3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル
 3,5-ジブromo-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(130mg、0.4mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(0.19g、1.27mmol)の混合物を溶解させた、トルエン(10mL)、EtOH(2mL)及び飽和Na₂CO₃溶液(2mL)の混合液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂(80mg、0.1mmol)を加えた。混合物を100℃で一晩加熱し、それをEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5~15% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(115mg、収率77%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.94 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.37 (s, 6H)。MS: C₂₆H₂₅NO₂に対する計算値382.19 [M-H]⁻, 実測値382.10 [M-H]⁻。

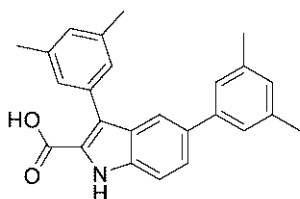
10

20

【0249】

ステップ2)

【化 9 4】



3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸
 3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(110mg、0.29mmol)のTHF溶液(10mL)にNaOH溶液(2M、10mL)を加えた。反応混合物を70℃で1時間加熱し、出発原料が消失した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をHCl溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。固体を乾燥して、生成物をオフホワイトの粉末(82mg、収率77%)として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。MS: C₂₅H₂₃NO₂に対する計算値368.17 [M-H]⁻, 実測値368.05 [M-H]⁻。

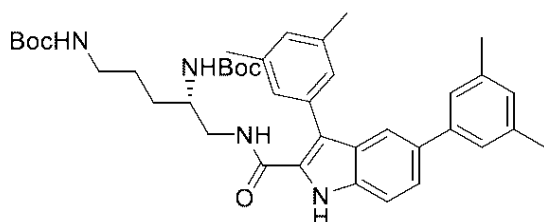
30

40

【0250】

ステップ3)

【化 9 5】



50

ジ-tert-ブチル(5-(3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート

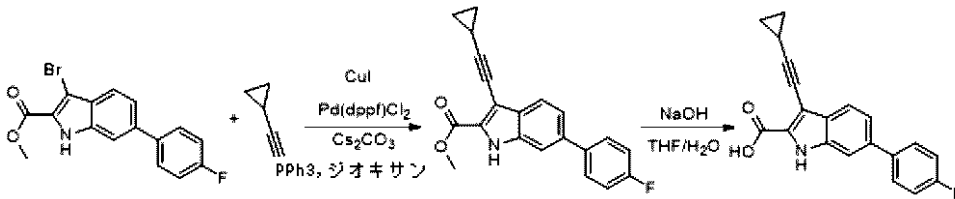
3,5-ビス(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(37mg、0.1mmol)の無水DMF溶液(1mL)に、DIPEA(0.05mL、0.3mmol)、HOBt(9mg、0.06mmol)及びEDC(24mg、0.12mmol)を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(中間体B)(32mg、0.1mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、それをEtOAcで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~35% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(48mg、収率72%)をオフホワイトの固体として得た。MS:C₄₀H₅₂N₄O₅に対する計算値667.39[M-H]⁻、実測値667.45[M-H]⁻。

【0251】

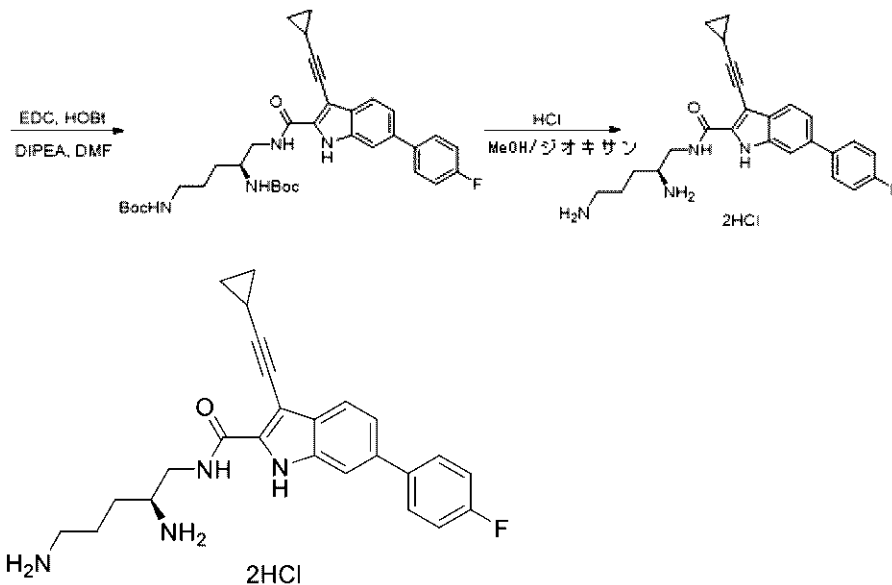
実施例20。

(S)-3-(シクロプロピルエチニル)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

【化96-1】



【化96-2】



(S)-3-(シクロプロピルエチニル)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

ジ-tert-ブチル(5-(3-(シクロプロピルエチニル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(40mg、0.06mmol)のMeOH溶液(5mL)にHClのジオキサン溶液(4M、0.15mL、0.6mmol)を加えた。反応混合物を、TLCで出発原料の消失が示されるまで室温で攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃

10

20

30

40

50

縮してEtOAcでトリチュレートし、生成物をパールブラウンの粉末(26 mg、収率82%)として得た。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 7.84 (m, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.83 (m, 5H), 0.99 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。MS: C₂₅H₂₇FN₄Oに対する計算値419.22 [M+H]⁺, 実測値419.20 [M+H]⁺。

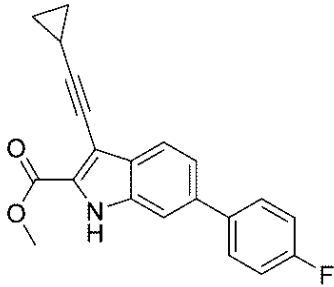
【0252】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0253】

ステップ1)

【化97】



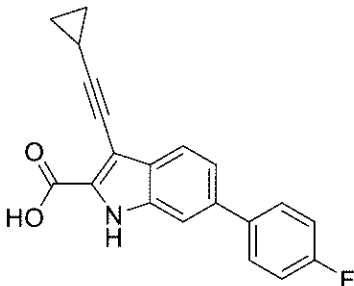
3-(シクロプロピルエチニル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル

3-プロモ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(100 mg、0.3 mmol)、エチニルシクロプロパン(330 mg、5 mmol)、PPh₃(20 mg、0.06 mmol)及びCs₂CO₃(150 mg、0.46 mmol)の混合物を溶解させたジオキサン溶液(10 mL)を脱気し、CuI(20 mg、0.1 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(25 mg、0.03 mmol)を加えた。反応混合物を105 °で一晩加熱し、それをEtOAcで抽出して食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~15% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(75 mg、収率75%)をパールブラウンの粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.82 (br, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.92 (m, 2H)。MS: C₂₁H₁₆FN₂O₂に対する計算値334.12 [M+H]⁺, 実測値334.15 [M+H]⁺。

【0254】

ステップ2)

【化98】



10

20

30

40

50

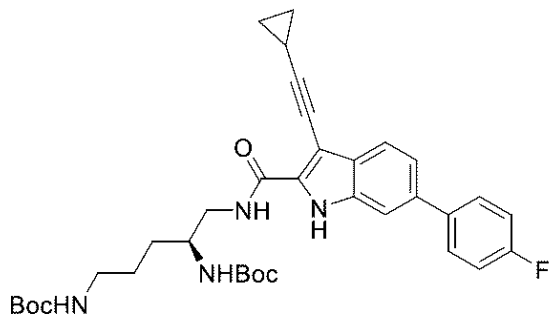
3 - (シクロプロピルエチニル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

3 - (シクロプロピルエチニル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (70 mg、0.11 mmol) の THF 溶液 (3 mL) に NaOH 溶液 (2 M、3 mL) を加えた。それを、出発原料が消失するまで 40 で加熱した。THF を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物をパールブラウンの粉末 (48 mg、収率 72%) として得、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。

【0255】

ステップ 3)

【化99】



10

20

ジ - tert - ブチル (5 - (3 - (シクロプロピルエチニル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1, 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート

3 - (シクロプロピルエチニル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (48 mg、0.15 mmol) の無水 DMF 溶液 (1 mL) に、DIPEA (0.05 mL、0.3 mmol)、HOBT (16 mg、0.1 mmol) 及び EDC (38 mg、0.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ - tert - ブチル (5 - アミノペンタン - 1, 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (48 mg、0.15 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを希釈して EtOAc で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンに EtOAc を 40 ~ 50% で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (43 mg、収率 46%) をオフホワイトの粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.14 (br, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.51 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.02 (m, 2H), 0.95 (m, 2H)。MS: C₃₅H₄₃FN₄O₅ に対する計算値 619.32 [M+H]⁺, 実測値 619.35 [M+H]⁺。

30

40

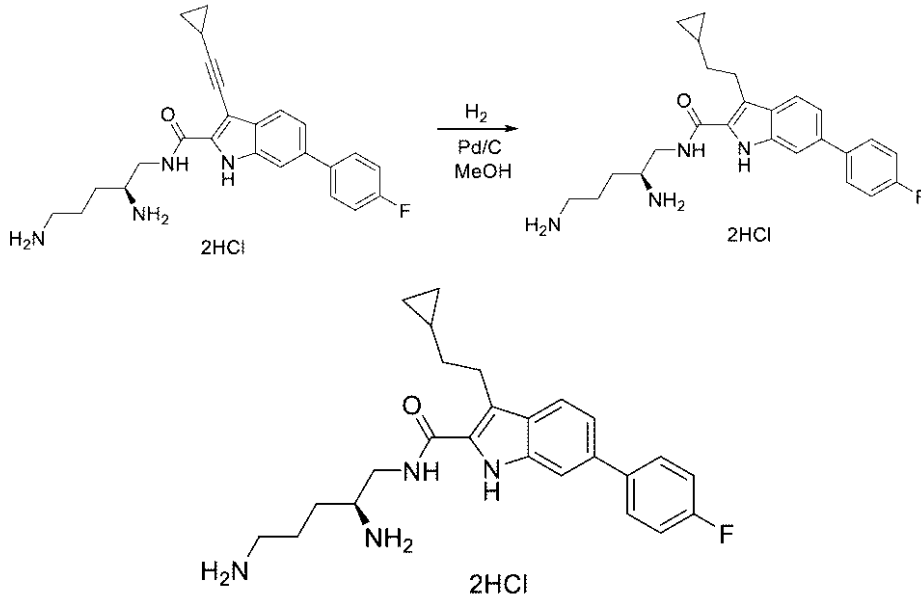
【0256】

実施例 21。

(S) - 3 - (2 - シクロプロピルエチル) - N - (2, 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

50

【化 1 0 0】



10

(S) - 3 - (2 - シクロプロピルエチル) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

20

(S) - 3 - (シクロプロピルエチル) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩 (15 mg 、 0 . 03 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に Pd / C (10 % 、 10 mg) を加えた。反応混合物を 50 psi の H₂ 下で一晩撹拌した。その後、それをセライトパッドに通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc でトリチュレートし、沈殿をペールブラウンの粉末 (9 mg 、 収率 61 %) として回収した。MS : C₂₅H₃₁FN₄O に対する計算値 423 . 25 [M + H]⁺ , 実測値 423 . 25 [M + H]⁺。

【 0 2 5 7】

実施例 2 2。

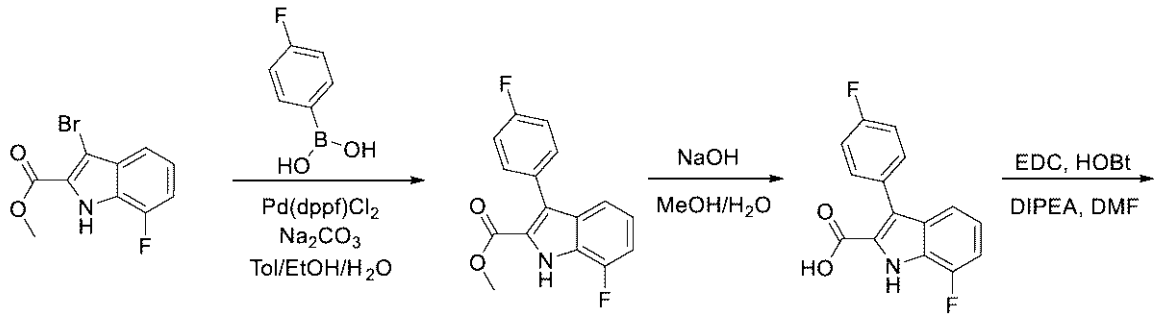
(S) - N - (2 , 5 - ジアミノペンチル) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩の調製。

30

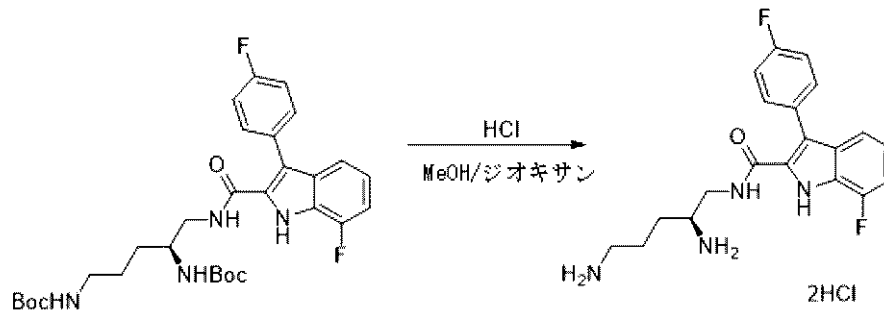
40

50

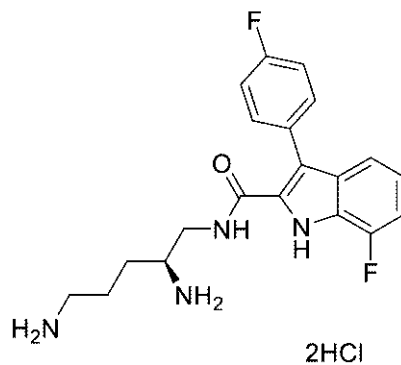
【化101】



10



20



(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-7-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

30

ジ-tert-ブチル(5-(7-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(50 mg、0.09 mmol)のMeOH溶液(5 mL)にHClのジオキサン溶液(4 M、0.2 mL、0.8 mmol)を加えた。反応混合物を、TLCで出発原料の消失が示されるまで室温で攪拌した。その後、それを減圧下で濃縮し、EtOAcでトリチュレートし、粗生成物をオフホワイトの粉末(30 mg、収率77%)として得た。¹H NMR(300 MHz, D₂O) 7.57 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。MS: C₂₀H₂₂F₂N₄Oに対する計算値373.18 [M+H]⁺, 実測値373.20 [M+H]⁺。

40

【0258】

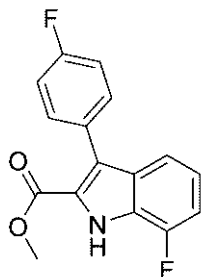
必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0259】

ステップ1)

50

【化102】



10

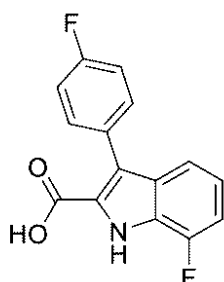
7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル
 7 - フルオロ - 3 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (3 0 0 m g 、
 1 . 1 m m o l) 、 (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (2 4 m g 、 1 . 5 m m o l) の
 混合物を溶解させた、トルエン、エタノール及び飽和 Na_2CO_3 溶液の混合液 (1 0 /
 3 / 3 m L) を脱気し、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を加えた
 。反応混合物を 1 0 5 で一晩加熱し、それを EtOAc で抽出して食塩水で洗浄し、減
 圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 3 0 % 酢酸エチ
 ル / ヘキサン) で精製し、生成物 (2 1 0 m g 、 収率 6 6 %) をオフホワイトの粉末とし
 て得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) 9 . 1 1 (b r , 1 H
) , 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (t , $J =$
 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 0 8 (m , 2 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) 。

20

【0260】

ステップ2)

【化103】



30

7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
 7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メ
 チル (2 0 0 m g 、 0 . 7 m m o l) の MeOH 溶液 (5 m L) に NaOH 溶液 (2 M 、
 5 m L) を加えた。それを、出発原料が消失するまで 5 0 で加熱した。 MeOH を減圧
 下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。固体を乾燥
 して、生成物をオフホワイトの粉末 (1 6 0 m g 、 収率 8 4 %) として得、それ以上精製
 せずに次ステップの反応に使用した。MS : $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ に対する計算値 2 7 2 .
 0 6 [M - H] $^-$, 実測値 2 7 1 . 9 5 [M - H] $^-$ 。

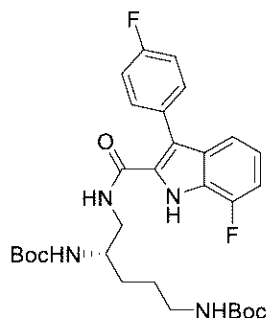
40

【0261】

ステップ3)

50

【化104】



10

ジ-tert-ブチル(5-(7-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート7-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(27mg、0.1mmol)の無水DMF溶液(1mL)に、DIPEA(0.05mL、0.3mmol)、HOBt(9mg、0.06mmol)及びEDC(24mg、0.12mmol)を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(中間体B)(32mg、0.1mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを希釈してEtOAcで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサンにEtOAcを10~30%で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物(50mg、収率87%)をオフホワイトの粉末として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 9.50(br, 1H), 7.50(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.18(m, 1H), 7.03(m, 2H), 6.12(br, 1H), 6.05(br, 1H), 4.63(br, 1H), 4.46(br, 1H), 3.52(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.10(m, 2H), 1.51(m, 4H), 1.41(s, 9H), 1.37(s, 9H)。MS:C₃₀H₃₈F₂N₄O₅に対する計算値573.28[M+H]⁺, 実測値573.35[M+H]⁺。

20

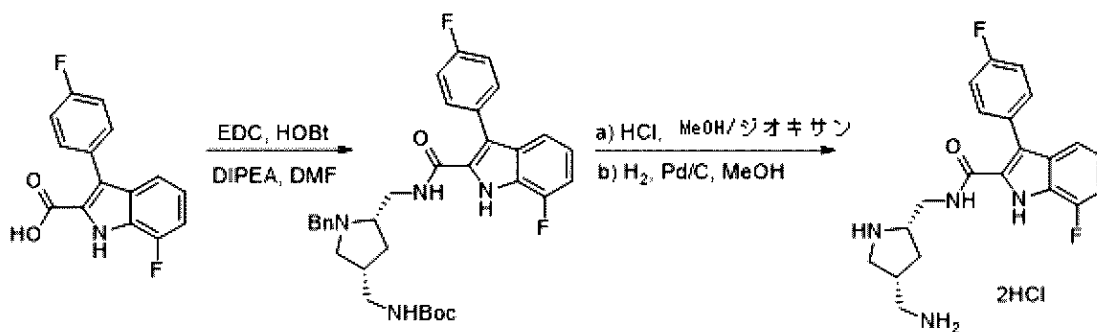
30

【0262】

実施例23。

N-(((2S,4R)-4-(アミノメチル)ピロリジン-2-イル)メチル)-7-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

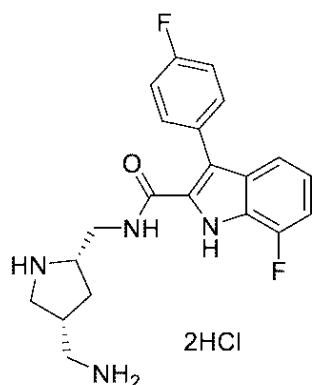
【化105-1】



40

50

【化105-2】



10

N - (((2 S , 4 R) - 4 - (アミノメチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

tert - ブチル (((3 R , 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - ((7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバマート (36 mg , 0.07 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に HCl のジオキサン溶液 (4 M , 0.15 mL , 0.6 mmol) を加えた。反応混合物を、TLC で出発原料の消失が示されるまで室温で撹拌した。その後、Pd/C (10% , 20 mg) を加え、H₂ 下 (55 psi) で一晩撹拌した。それをセライトパッドに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮してEtOAcでトリチュレートし、生成物を茶色粉末 (25 mg , 収率 87%) として得た。MS : C₂₁H₂₂F₂N₄O に対する計算値 385.18 [M + H]⁺ , 実測値 385.15 [M + H]⁺。

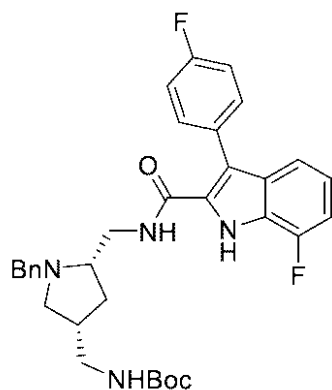
20

【0263】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0264】

【化106】



30

tert - ブチル (((3 R , 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - ((7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバマート

40

7 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (27 mg , 0.1 mmol) の無水DMF溶液 (1 mL) に、DIPEA (0.05 mL , 0.3 mmol) 、HOBt (9 mg , 0.06 mmol) 及びEDC (24 mg , 0.12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で撹拌した及びtert - ブチル (((3 R , 5 S) - 5 - (アミノメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバマート (中間体 E) (32 mg , 0.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。その後、それを希釈してEtOAcで抽出し、有機層を水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、

50

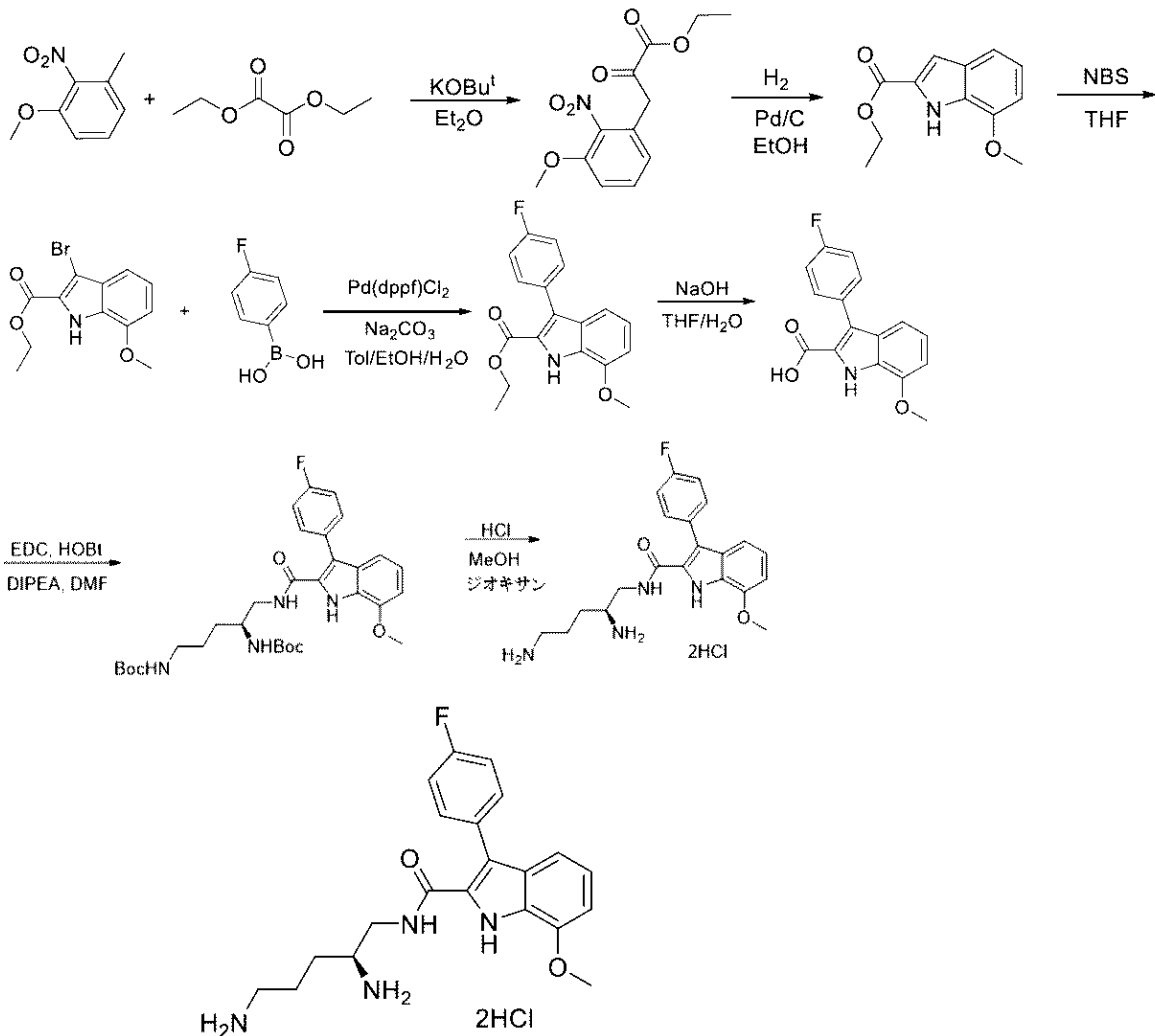
ヘキサンにEtOAcを10~40%で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物(41mg、収率71%)をパールブラウンの粉末として得た。MS: C₃₃H₃₆F₂N₄O₃に対する計算値575.28 [M+H]⁺, 実測値575.35 [M+H]⁺。

【0265】

実施例24。

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

【化107】



(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

ジ-tert-ブチル(5-(3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(38mg、0.03mmol)のMeOH溶液(5mL)にHCl溶液(4M含有ジオキサン溶液、0.1mL、0.4mmol)を加えた。反応混合物を、出発原料が消失するまで室温で撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末(20mg、収率80%)として回収した。MS: C₂₁H₂₅FN₄O₂に対する計算値385.20 [M+H]⁺, 実測値385.25 [M+H]⁺。

【0266】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0267】

10

20

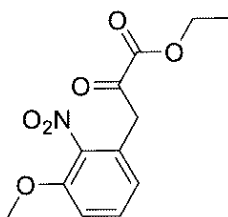
30

40

50

ステップ 1)

【化 108】



3 - (3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソプロパン酸エチル

10

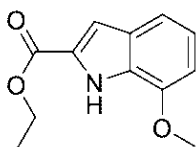
カリウム *tert*-ブトキシド (1 . 8 8 g、1 6 . 7 m m o l) の E t ₂ O 懸濁液 (1 5 0 m L) にシユウ酸ジエチル (2 . 8 m L、2 2 m m o l) を室温で加えた。2 0 分間攪拌した後、1 - メトキシ - 3 - メチル - 2 - ニトロベンゼン (2 . 1 8 g、1 6 . 7 m m o l) を加えた。それを室温で一晩攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N H ₄ C l 溶液で洗浄した後、有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥した。粗混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、1 0 ~ 3 5 % E t O A c / ヘキサンを溶離液として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物を黄色油状物 (3 . 6 g、8 0 %) として得た。

【 0 2 6 8 】

ステップ 2)

20

【化 109】



7 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

3 - (3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソプロパン酸エチル (3 . 5 g、1 3 . 1 0 m m o l) の E t O H 溶液 (5 0 m L) に P d / C (1 0 %、1 5 0 m g) を加え、H ₂ 下 (5 5 p s i) で一晩攪拌した。それをセライトパッドに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、溶離液に E t O A c / ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物をパールブラウンの粉末 (2 . 6 g、収率 9 0 %) として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z、C D C l ₃) 9 . 1 2 (b r、1 H)、7 . 2 8 (d、J = 7 . 8 H z、1 H)、7 . 2 6 (s、1 H)、7 . 1 3 (t、J = 7 . 8 H z、1 H)、6 . 7 2 (d、J = 7 . 8 H z、1 H)、4 . 4 0 (q、J = 7 . 2 H z、2 H)、3 . 9 7 (s、3 H)、1 . 4 1 (t、J = 7 . 2 H z、3 H)。M S : C ₁₂ H ₁₃ N O ₃ に対する計算値 2 2 0 . 0 9 [M + H] ⁺、実測値 2 2 0 . 1 0 [M + H] ⁺。

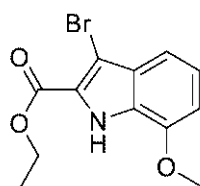
30

【 0 2 6 9 】

ステップ 3)

40

【化 110】



3 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

7 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (2 . 5 6 g、1 1 . 7 m m

50

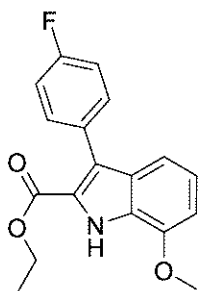
o 1) の無水 THF 溶液 (25 mL) に NBS (2.08 g、11.7 mmol) を加えた。反応混合物を、TLC で出発原料の消失が示されるまで 45 ° で加熱した。その後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。形成された結晶をろ去して THF で洗浄し、生成物 (2.70 g、収率 77%) を白色結晶として得た。それを、それ以上精製せずに次ステップの反応に使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.14 (br, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS: C₁₂H₁₂BrNO₃ に対する計算値 298.00 及び 300.00 [M+H]⁺, 実測値 298.00 及び 300.00 [M+H]⁺。

10

【0270】

ステップ 4)

【化111】



20

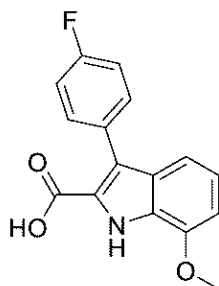
3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル 3-プロモ-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (1.5 g、5 mmol)、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (1.06 g、5.25 mmol) の混合物を溶解させた、トルエン (30 mL)、EtOH (10 mL) 及び飽和 Na₂CO₃ 溶液 (10 mL) の混合液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂ (200 mg、0.25 mmol) を加えた。混合液を 105 ° で一晩加熱し、それを EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、生成物 (1.24 g、収率 79%) をパールブラウンの固体として得た。MS: C₁₈H₁₆FN₃O₃ に対する計算値 314.11 [M+H]⁺, 実測値 314.15 [M+H]⁺。

30

【0271】

ステップ 5)

【化112】



40

3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (510 mg、1.63 mmol) の MeOH 溶液 (10 mL) に NaOH 溶液 (2 M、10 mL) を加えた。それを出発原料が消失するまで室温で撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣を HCl 溶液で酸性化した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。それを乾燥し、生成物を薄灰色の粉末 (430 mg、収率 93%) として得、それ以上精製せずに

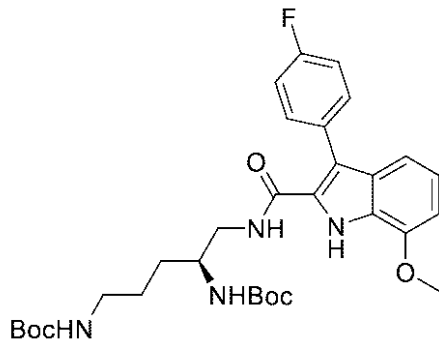
50

次ステップの反応に使用した。MS : $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ に対する計算値 286.08
 $[M+H]^+$, 実測値 286.10 $[M+H]^+$ 。

【0272】

ステップ6)

【化113】



10

ジ-tert-ブチル(5-(3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート
 3-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸
 (29 mg, 0.1 mmol) の無水DMF溶液(1 mL)に、DIPEA(0.05 mL, 0.3 mmol)、HOBt(9 mg, 0.06 mmol)及びEDC(24 mg, 0.12 mmol)を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、ジ-tert-ブチル(5-アミノペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(中間体B)(32 mg, 0.1 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し続けた。その後、それをEtOAcで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30~55%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、生成物(38 mg、収率65%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 9.40(br, 1H), 7.50(m, 2H), 7.23(m, 1H), 7.02(m, 2H), 6.85(m, 1H), 6.74(m, 1H), 6.05(br, 1H), 4.64(br, 1H), 4.47(br, 1H), 3.98(s, 3H), 3.52(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.08(m, 2H), 1.53(m, 4H), 1.42(s, 9H), 1.39(s, 9H)。MS : $C_{31}H_{41}FN_4O_6$ に対する計算値 585.30 $[M+H]^+$, 実測値 585.40 $[M-OMe+H]^+$ 。

20

30

【0273】

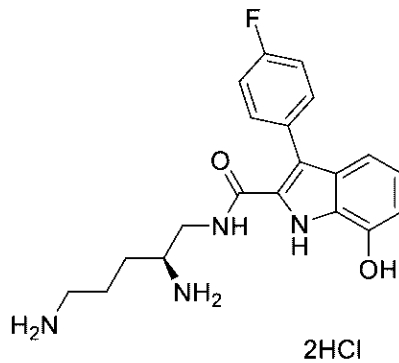
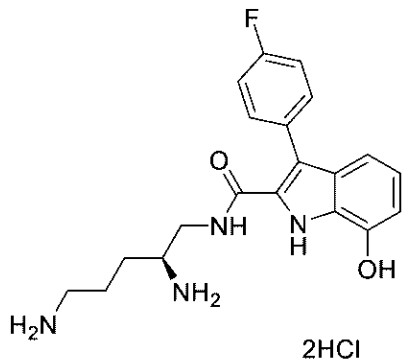
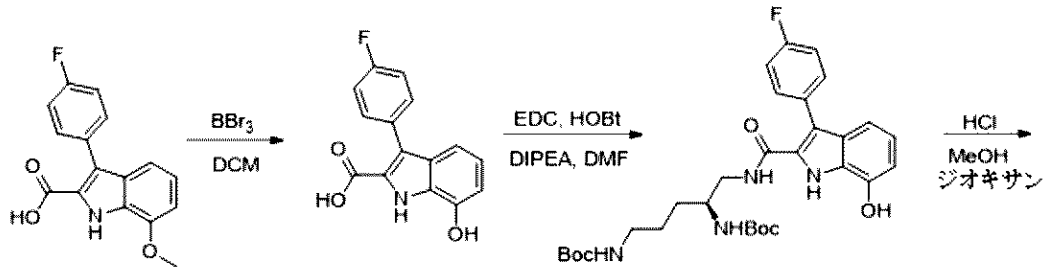
実施例25。

(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩の調製。

40

50

【化 1 1 4】



(S)-N-(2,5-ジアミノペンチル)-3-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド二塩酸塩

ジ-tert-ブチル(5-(3-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド)ペンタン-1,4-ジイル)(S)-ジカルバマート(25 mg、0.04 mmol)のMeOH溶液(5 mL)にHCl溶液(4 M含有ジオキサン溶液、0.1 mL、0.4 mmol)を加えた。反応混合物を、出発原料が消失するまで室温で撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcでトリチュレートし、沈殿をオフホワイトの粉末(15 mg、収率77%)として回収した。¹H NMR(300 MHz, D₂O) 7.55 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 1.66 (m, 4H)。MS(ESI⁺): C₂₀H₂₃FN₄O₂に対する計算値371.18 [M+H]⁺, 実測値371.25 [M+H]⁺。

【0274】

必要な中間体を以下のステップに示すように調製した。

【0275】

ステップ1)

10

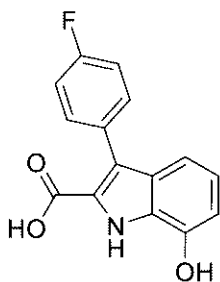
20

30

40

50

【化 1 1 5】



10

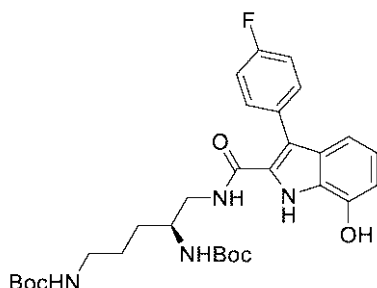
3 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (100 mg、0.35 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に BBr₃ 溶液 (1.0 M、1.5 mL、1.5 mmol) を - 78 から室温まで撹拌した。その後、TLC で出発原料の消失が示されるまで - 78 から室温まで撹拌した。それを減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物をパールブラウンの粉末 (35 mg、37 %) として得た。MS : C₁₅H₁₀FN₄O₃ に対する計算値 270.06 [M - H]⁻、実測値 270.00 [M - H]⁻。

【 0 2 7 6】

ステップ 2)

20

【化 1 1 6】



30

ジ - tert - ブチル (5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) ペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (27 mg、0.1 mmol) の無水 DMF 溶液 (1 mL) に、DIPEA (0.05 mL、0.3 mmol)、HOBt (9 mg、0.06 mmol) 及び EDC (24 mg、0.12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で撹拌し、ジ - tert - ブチル (5 - アミノペンタン - 1 , 4 - ジイル) (S) - ジカルバマート (中間体 B) (33 mg、0.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し続けた。その後、それを EtOAc で抽出し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 ~ 70 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、生成物 (25 mg、収率 44 %) をオフホワイトの固体として得た。MS : C₃₀H₃₉FN₄O₆ に対する計算値 571.29 [M + H]⁺、実測値 571.40 [M + H]⁺。

40

【 0 2 7 7】

ろ液を濃縮してシリカゲルで精製し、生成物 (25 mg、収率 41 %) を黄色固体として得た。3,6 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (40 mg、0.11 mmol) の乾燥 DMF 溶液 (1 mL) に DIPEA (0.04 mL、0.2 mmol)、HOBt (7 mg、0.05 mmol) 及び EDC (22 mg、0.11 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 分間撹拌し、tert - ブチル (((3 S , 5 S) - 5 - (アミノメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) メチル) カ

50

ルバマート (30 mg、0.1 mmol) を加えた。反応を室温で一晩攪拌し続けた。その後、を EtOAc で希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮してシリカゲルで精製し、生成物 (30 mg、収率 51%) を黄色固体として得た。LC-MS (M+H⁺): 651.4。

【0278】

実施例 26。

一般試験方法の詳細：

固有MICアッセイ

微量液体希釈法に関する Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のガイドラインに従って MIC アッセイを行った。化合物の 2 倍系列希釈を含む陽イオン調整ミューラー・ヒントン (CAMH) 液体培地の入った 96 ウェルプレートに対数期細菌を 5 × 10⁵ CFU/mL で植菌した。各ウェルの最終容積は 100 μL であった。各化合物を 2 連で試験した。マイクロタイタープレートを好気性環境で 37 °C にて 18 時間インキュベートした。その後、VersaMax マイクロプレートリーダー (Molecular Devices, Inc.) で 600 nm にてプレートを読み取り、細菌増殖を試験した。MIC は、細菌増殖を 90% 阻害する最低化合物濃度と定義した。

10

【0279】

記載の方法で実験 EPI の固有 MIC を試験した。96 ウェルプレートの 1 列目のカラムに入れた 100 μg/mL の化合物から 2 倍系列希釈を開始する。これらのアッセイには以下のグラム陰性細菌株が含まれた。

20

Escherichia coli ATCC 25922

Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 及び ATCC 10031

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853。

Acinetobacter baumannii ATCC 19606

【0280】

細菌 EPI アッセイ

第 1 段階試験

これらの試験のための EPI アッセイとは MIC アッセイを表し、実験的排出ポンプ阻害剤 (EPI) の存在下で細菌に対する抗生物質の MIC を試験する。アッセイにおいて存在する EPI の最高濃度は典型的に、化合物の固有 MIC の 1/2 である。EPI の固有 MIC が 100 μg/mL より大きい場合は、50 μg/mL で EPI アッセイを検討した。EPI の系列希釈を使用し、その後、抗生物質活性についてその増強作用を評価した。EPI 化合物存在下の抗生物質の MIC と、抗生物質単独の固有 MIC とを比較することにより相対的 EPI 活性を決定した。予め抗生物質に曝露させた細菌に対する EPI の有効性評価の場合、その抗生物質の MIC の 1/2 に曝露された後に (排出ポンプ発現を誘導するため) 単一コロニーとして単離された細菌培養物から形成された使用接種菌を EPI と組み合わせて用いることとした。

30

【0281】

実施例 27。

40

標準 EPI アッセイ。

P. aeruginosa ATCC 27853 に対する 2 つの被験抗生物質 (レボフロキサシン及びセフェピム) の MIC 値に対する実施例 2 の影響を我々の標準的 EPI アッセイを使用して評価した。レボフロキサシン及びセフェピムはいずれも *P. aeruginosa* の排出ポンプの既知の基質であり、そのため、EPI 活性をアッセイするための被験抗生物質として非常に適している。

【0282】

ここでの標準的 EPI アッセイでは、阻止濃度以下の EPI の存在下及び非存在下の被験抗生物質の MIC を決定する。初めに、使用した阻止濃度以下の濃度は EPI の MIC の 1/2 であった。*P. aeruginosa* ATCC 27853 に対する実施例 2 の

50

固有MICが12.5 µg/mLであることから、6.25 µg/mL (MICの1/2)の実施例2を標準的EPIアッセイで使用した。EPI非存在下での*P. aeruginosa* ATCC 27853に対するレボフロキサシンのMICは1 µg/mLである。6.25 µg/mLの実施例2の存在下では、レボフロキサシンのMICは0.032 µg/mLまで顕著に低下し、これはEPI非存在下のレボフロキサシンのMIC (1 µg/mL) に対して32倍の低下である。

【0283】

第2段階試験

細菌を抗生物質にそのMICの1/2で事前曝露した場合にEPI活性を示した化合物について第2段階のインビトロでの評価を実施した。この新規の評価法は、インビトロで抗生物質との相乗効果を示した化合物が感染マウスモデルにおいて同様のインビボ有効性を示すことをよりよく予測する。これらの「事前曝露細菌EPIアッセイ」は、インビボでさらに評価する化合物を選択する優先順位を決めるのに非常に有効な方法であることが証明された。

10

【0284】

実施例28。

事前曝露細菌EPIアッセイ

事前曝露EPIアッセイでは、アッセイに使用する*P. aeruginosa* ATCC 27853細菌をまずCAMH中で被験抗生物質(セフェピムまたはレボフロキサシン)のMICの1/2の存在下、37°Cで一晩増殖させた。この事前曝露の基礎にある原理は、阻止濃度以下の被験抗生物質に細菌を曝露させることにより、排出ポンプが存在する場合にその発現を誘導することであり、これによりインビボでの状況がより正確に表され得る。

20

【0285】

事前曝露EPIアッセイにより、異なる抗生物質に曝露された際に排出ポンプが誘導されるのをEPIが阻害する能力に関する情報を得ることが可能になる。この情報は、インビボでの実験を管理し、特定のEPI-抗生物質対の有効性を予測する上で貴重である。

【0286】

実施例29。

排出阻害についての蛍光系細胞アッセイ

グラム陰性細菌の排出ポンプの基質として既知であるHoechst 33342の排出を測定する蛍光系細胞アッセイを用いて潜在的EPI化合物の排出ポンプ活性に対する影響も評価した。細胞内の細菌DNAに結合するとHoechst 33342は強い蛍光を発するが、細菌細胞の外側の未結合フルオロフォアは蛍光をほとんどまたはまったく示さない。したがって、細菌細胞の内側から外側へのHoechst 33342の排出は、蛍光の実質的な減少と関連する。

30

【0287】

細菌細胞を一晩培養物から遠心分離で回収し、細胞ペレットを1 mM MgCl₂ (PB SM) 含有リン酸緩衝液で洗浄した。細胞を洗浄した後、細胞ペレットPB SMに再懸濁させ、600 nmにおいて0.6 ~ 0.9の最終ODを得た。その後、最終濃度が3 ~ 10 µMの範囲となるようカルボニルシアニド3-クロロフェニルヒドラゾン(CCCP)を加えることにより排出ポンプ機能に必要とされるATPを除去した。その後、Hoechst 33342を加えて最終濃度を10 µMとし、細胞を好氣的に37°Cで0.5 ~ 18時間インキュベートした。細菌懸濁液(200 µL)を、1.6 ~ 25 µg/mLの範囲の濃度の被験EPI化合物または等容積のビヒクル(DMSO)のみが入った黒色平底96ウェルプレートのウェルに加えた。プレートボルテックス装置を使用して、細菌細胞と被験EPI化合物を混合した後、プレートを37°Cで5分間プレインキュベートする。プレインキュベーション後、最終濃度が10 ~ 50 mMとなるようグルコースを加えることによりHoechst 33342排出を開始させた。SpectraMax (登録商標) 2という蛍光マイクロプレートリーダー(Molecular Devices, I

40

50

nc., Sunnyvale, CA) を使用して、各ウェルの蛍光を 37 で 1 分に 1 回、20 ~ 60 分間モニタリングした。励起波長及び発光波長はそれぞれ 355 nm 及び 460 nm に設定された。本アッセイではモデルのグラム陰性細菌株として *E. coli* ATCC 25922、*K. pneumoniae* ATCC 13883、*P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 を使用した。

【0288】

細菌 EPI をインビボで評価する一般方法は、相乗効果を達成させるために抗生物質及び EPI の両方が存在していなければならないという事実があるため複雑である。一般方法は、マウス敗血症モデルにおいて細菌 EPI の相対的有効性を確率する際に有効であることが証明され、発見された。細菌 EPI を初めに敗血症のマウスに静脈内投与し、5 分後、抗生物質の静脈内投与または経口投与を行う。その後、さらに 5 分後に EPI の 2 回目投与を皮下に投与してブースターとして作用させ、その後、EPI の 2 回目投与後の抗生物質最終投与を静脈内にまたは経口で行う。多くの場合において、このレジメンは、相乗効果を示して感染マウスの生存を可能にする上で有効であることが証明されている。少数の例では、治癒作用に、EPI 及び抗生物質の両方を 1 日目に投与する第 2 のレジメンを 24 時間後に必要とした。

【0289】

実施例 30。

排出ポンプ阻害剤のインビボでの有効性の評価法

細菌の排出ポンプ阻害剤 (EPI) のインビボ有効性の決定は、マウス敗血症感染モデルを使用して効率的に決定することができる。5% ムチン中約 5×10^5 細胞の濃度で細菌 (*P. aeruginosa* [ATCC 27853] など) を含有している接種菌 500 μ l を Swiss Webster 雌マウスに腹腔内注射して全身感染を開始する。実験群 (それぞれ感染マウス 4 ~ 6 匹) は、陽性対照と陰性対照、ならびに抗生物質単独または EPI 単独で処置される感染マウス、ならびに抗生物質と組み合わせて EPI を投与される感染マウスからなる。感染から 5 分後、EPI を iv 投与し、感染から 10 分後にセフェピムなどの抗生物質 (10 mg/ml 溶液の 250 μ l) を投与する。次に、感染から 20 分後に EPI の第 2 の用量を sc 投与し、感染から 25 分後にセフェピム (10 mg/ml 溶液の 250 μ l) を再び投与する。セフェピム単独で処置されるマウスに iv 用量 (10 mg/ml 溶液の 250 μ l) を感染から 10 分後及び 25 分後の 1 日 2 回注射した。EPI 単独で処置されるマウスに感染から 5 分後に iv 処置を、また感染から 20 分後に sc 処置を行った。感染マウス 4 ~ 6 匹からなる追加実験群に、適切な測定ポイントにてビヒクル単独の処置を行うか、または処置を行わなかった。必要に応じ、アッセイ 2 日目、感染から 24 時間後にこのレジメンを繰り返す。

実施例 31。

以下により、ヒトにおいて治療または予防に使用するための、式 I の化合物 (「化合物 X」) またはその薬理的に許容される塩を含有する代表的投与剤形を説明することができる。錠剤は、任意選択で腸溶コーティングを含み得る。

10

20

30

40

50

【表 3】

(i) 錠剤1	mg / 錠	
化合物X =	100.0	
乳糖	77.5	
ポビドン	15.0	
クロスカルメロースナトリウム	12.0	
微結晶セルロース	92.5	
ステアリン酸マグネシウム	3.0	
	300.0	
(ii) 錠剤 2	mg / 錠	10
化合物X =	20.0	
微結晶セルロース	410.0	
デンプン	50.0	
デンプングリコール酸ナトリウム	15.0	
ステアリン酸マグネシウム	5.0	
	500.0	
(iii) カプセル	mg / カプセル	20
化合物X =	10.0	
コロイド状二酸化ケイ素	1.5	
乳糖	465.5	
アルファ化デンプン	120.0	
ステアリン酸マグネシウム	3.0	
	600.0	
(iv) 注射 1 (1 mg/mL)	mg/mL	
化合物X = (遊離酸形態)	1.0	
二塩基性リン酸ナトリウム	12.0	
一塩基性リン酸ナトリウム	0.7	
塩化ナトリウム	4.5	
1.0 N 水酸化ナトリウム溶液 (pHをpH7.0~7.5に調節)	適量	
注射用水	適量を加えて1mLにする	
(v) 注射 2 (10 mg/mL)	mg/mL	30
化合物X = (遊離酸形態)	10.0	
一塩基性リン酸ナトリウム	0.3	
二塩基性リン酸ナトリウム	1.1	
ポリエチレングリコール 400	200.0	
1.0 N 水酸化ナトリウム溶液 (pHをpH7.0~7.5に調節)	適量	
注射用水	適量を加えて1mLにする	
(vi) エアロゾル	mg / 缶	40
化合物X =	20.0	
オレイン酸	10.0	
トリクロロモノフルオロメタン	5,000.0	
ジクロロジフルオロメタン	10,000.0	
ジクロロテトラフルオロエタン	5,000.0	

【0290】

上記製剤は、製薬技術分野で周知の従来手順で入手してよい。

【0291】

刊行物、特許、及び特許文献はすべて、参照により個々別々に組み込まれるかの如く、参照により本明細書に組み込まれるものとする。本発明を、さまざまな特定の好ましい実施形態及び技術を参照にしながら記載してきた。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲内に留まりながら多くの変形及び変更がなされてよいことを理解されるべきである。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4045(2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)

F I

C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/4439

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ラヴォイ, エドモンド ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 9 0 1, ニュー ブランズウィック, サマーセット ス
 トリート 8 3

(72)発明者 パルヒ, アジット ケー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 9 0 1, ニュー ブランズウィック, サマーセット ス
 トリート 8 3

(72)発明者 ユアン, イー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 9 0 1, ニュー ブランズウィック, サマーセット ス
 トリート 8 3

(72)発明者 ジャン, ヨンジェン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 9 0 1, ニュー ブランズウィック, サマーセット ス
 トリート 8 3

(72)発明者 スン, ヤンシェン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 9 0 1, ニュー ブランズウィック, サマーセット ス
 トリート 8 3

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献

米国特許第03996159(US, A)
 米国特許第04014883(US, A)
 特開昭49-087661(JP, A)
 国際公開第2009/158375(WO, A1)
 特表2015-527388(JP, A)
 国際公開第2015/164482(WO, A1)
 特表2005-508311(JP, A)
 国際公開第2010/119984(WO, A1)
 米国特許出願公開第2016/0271082(US, A1)
 特表2020-510044(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)