

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6979968号
(P6979968)

(45) 発行日 令和3年12月15日 (2021. 12. 15)

(24) 登録日 令和3年11月18日 (2021. 11. 18)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/133 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/44 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/4406 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/133
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/444

請求項の数 15 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-552820 (P2018-552820)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月7日 (2017. 4. 7)
 (65) 公表番号 特表2019-519471 (P2019-519471A)
 (43) 公表日 令和1年7月11日 (2019. 7. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/051999
 (87) 国際公開番号 W02017/175182
 (87) 国際公開日 平成29年10月12日 (2017. 10. 12)
 審査請求日 令和2年3月26日 (2020. 3. 26)
 (31) 優先権主張番号 62/319, 838
 (32) 優先日 平成28年4月8日 (2016. 4. 8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 517163308
 キュアテック バイオ アーバー
 QURETECH BIO AB
 スウェーデン王国 ウメオ エスイー 9
 O 7 3 6, トヴィステヴェーゲン 4 8
 シー
 Tvistevägen 48C, SE-
 907 36 Umeå (SE)
 (73) 特許権者 507334358
 ワシントン ユニバーシティ イン セン
 ト ルイス
 アメリカ合衆国 ミズーリ州 63130
 , セント ルイス, ワン ブルッキングズ
 ドライブ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環縮合チアゾリノ2-ピリドン類、その製造方法並びに結核の処置及び／又は予防におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

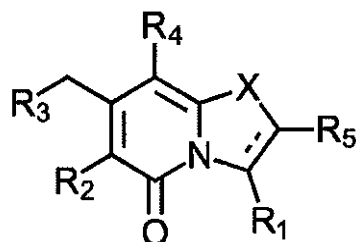
【請求項 1】

結核の処置及び／又は予防のための組み合わせ医薬であって、
 前記組み合わせ医薬は、

(i) 以下：イソニコチニルヒドラジド、ベダキリン、エチオナミド、プレトマニド、
 4 - アミノサリチル酸、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールの1つ又はそれ
 以上から選択される結核に対する薬物、
 又はその薬学的に許容しうる塩；及び

(i i) 式 I I

【化 1】



II

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩

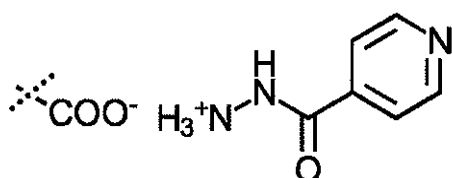
を含み、式中

R_1 は：

- a) $C(O)OH$ 、
- b) テトラゾリル、
- c) CH_2OH 、
- d) $C(O)NR_{6a}R_{6b}$ 、
- e) $C(O)NH SO_2 R_7$ 、
- f) $C(O)OR_8$ 、
- g) NH_2 、
- h) H 、
- i)

10

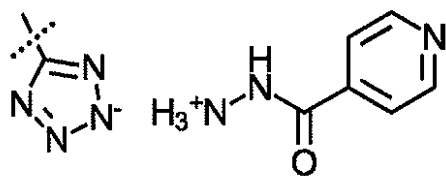
【化2】



j)

【化3】

20

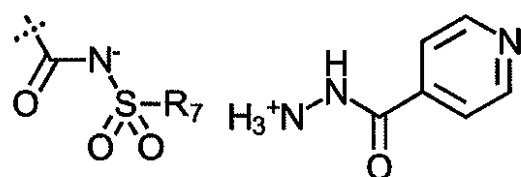


及び

k)

【化4】

30



からなる群より選択され、

R_2 は：

- a) H 、
- b) Cl 、 F 、 Br 又は I 、
- c) CH_2OH 、
- d) $C_1 - C_4$ アルキル、及び
- e) NY_1Y_2

40

からなる群より選択され、

R_3 は：

a) メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ及びメトキシからなる群より選択される、0、1、2又は3つの置換基でそれぞれ独立して置換された、1-ナフチル、2-ナフチル又は1-ナフチルオキシ、

b) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される、0、1、2又は3つの置換基で置換されたフェニル

c) メチル、フルオロ、クロロ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択

50

される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されたアミノフェニル

- d) 2 - (3 - メチル)フェニルメチレン、
- e) ベンゾチオフェン - 2 - イル
- f) H 又は $C_1 - C_4$ - アルキル、
- i) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イルオキシ、及び
- j) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イル、

からなる群より選択され、

R_4 は :

- a) 0、1、2、3 又は 4 つのフルオロで置換された $C_1 - C_4$ アルキル ;
- b) $C_3 - C_6$ シクロアルキル、
- c) 0、1、2、3 又は 4 つのフルオロで置換された $C_1 - C_4$ アルコキシ、
- d) $C_3 - C_6$ シクロアルコキシ、
- e) 3 員、4 員、5 員又は 6 員複素環、
- f) N - メチル 3 - インドリル、及び
- h) NR_9R_{10} 、

からなる群より選択され、

R_5 は :

- a) H、
- b) 0、1、2 又は 3 つのメチル基で置換されたフェニル、
- c) ベンジル、
- d) チエニル、
- e) $C_1 - C_4$ アルコキシ、及び
- f) 3 員、4 員、5 員又は 6 員複素環、

からなる群より選択され、

そして上記定義において :

R_{6a} は H 及び $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され、

R_{6b} は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ及びイソニコチノイルアミノからなる群より選択され ;

R_7 は $C_1 - C_4$ アルキル又はフェニルであり、

R_8 は 2 - { 2 - [1 - (ヒドロキシメチル)プロピルアミノ] エチルアミノ } ブチル) を表し、

R_9 は $C_1 - C_4$ アルキルを表し、

R_{10} は $C_1 - C_4$ アルキルを表し、又は

R_9 及び R_{10} は一緒に $CH_2(CH_2)_mCH_2$ を形成し、

Y_1 及び Y_2 はそれぞれ独立して、水素、メチル、 $CH_3S(O)_2$ もしくは $C(O)CH_3$ を表し、又は Y_1 及び Y_2 は一緒に $CH_2CH_2CH_2CH_2$ もしくは $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ を形成し、

m は 1、2 又は 3 であり、そして

X は S、SO 又は SO_2 である、

上記組み合わせ医薬。

【請求項 2】

式 I I の化合物が式 I I a 又は式 I I b の化合物 :

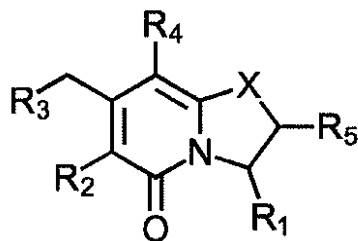
10

20

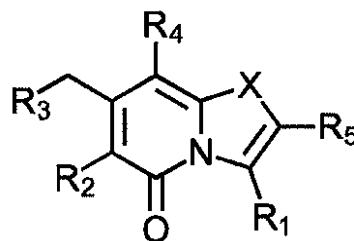
30

40

【化 5】



式 IIa



式 IIb

10

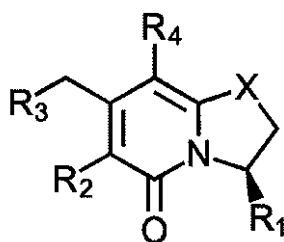
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び X は、請求項 1 において定義されるとおりである]、

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 3】

式 II の化合物が、式 IIa51 :

【化 6】



式 IIa51

20

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び X は請求項 1 において定義されるとおりである]

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 又は 2 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 4】

30

X は S 又は SO である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 5】

R_1 は $C(O)OH$ 、テトラゾリル又は $C(O)NH SO_2 R_7$ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 6】

R_2 は H である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 7】

R_3 は :

a) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びメトキシからなる群より選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基でそれぞれ独立して置換された、1 - ナフチル、2 - ナフチル及び 1 - ナフチルオキシ、ならびに

40

b) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されたフェニルからなる群より選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 8】

R_4 がシクロプロピルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 9】

R_5 が H 、又は 0、1、2 又は 3 つのメチル基で置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 10】

50

(i) 以下：イソニコチニルヒドラジド、ベダキリン、エチオナミド、プレトマニド、4 - アミノサリチル酸、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールの1つ又はそれ以上から選択される結核に対する薬物、又はその薬学的に許容しうる塩；及び

(i i) 以下：

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

10

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - フルオロ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 S) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (3 - チエニル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

20

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - メチル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(N - メチルメトキシアミノ) { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } ホルムアルデヒド

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

30

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (m - トリル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

40

(3 R) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - チエニル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

8 - ベンジル - 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 -

50

- オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボキサミド
 { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (フェニルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド
 (3 R) - 7 - イソプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3
 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 6 - [(p - クロロフェニル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オキシ 10
 - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (メチルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(m - トリル) メチル] - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 6 - [2 - (m - トリル) エチル] - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メ
 チル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 6 - [(4 - ブロモ - 1 - ナフチル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - 20
 オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 -
 インダノン
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル)
 メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン
 (2 R , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキシ
 - 2 - フェニル - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (2 S , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル 30
] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メ
 チル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a
 - アザ - 3 - インダンカルボン酸 2 - { 2 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピルアミノ
] エチルアミノ } ブチル
 { 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3
 a - アザ - 3 - インダニル } (2 - イソニコチノイルヒドラジノ) ホルムアルデヒド
 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ -
 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 40
 (3 R) - 5 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 -
 オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 , 1 - ジオキソ - 4 - オキ
 ソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリジノ) メチル]
 - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - オキソ - 4 - オキソ - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - エトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア -
 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 50

(3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸、及び

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸からなる群より選択される化合物

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩を含む、組み合わせ医薬。

【請求項 11】

(i) 以下：イソニコチニルヒドラジド、ベダキリン、エチオナミド、プレトマニド、4 - アミノサリチル酸、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールの1つ又はそれ以上から選択される結核に対する薬物、

又はその薬学的に許容しうる塩；及び

(ii) 以下：

(3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸、及び

(3R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸からなる群より選択される化合物

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩を含む、組み合わせ医薬。

【請求項 12】

結核に対する薬物は、イソニコチニルヒドラジドである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 13】

以下：

7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 2 - { 2 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピルアミノ] エチルアミノ } ブチル

{ 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (2 - イソニコチノイルヒドラジノ) ホルムアルデヒド

7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 5 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 , 1 - ジオキソ - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリジノ) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - オキソ - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

10

20

30

40

50

(3 R) - 7 - エトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

から選択される、化合物、又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 4】

結核の処置及び / 又は予防のための医薬組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ 医薬 又は請求項 1 3 に定義される化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

結核の処置及び / 又は予防のための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ 医薬 又は請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に定義される化合物の使用

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景

本開示は、環縮合チアゾリノ 2 - ピリドン類、このような化合物を製造するための方法、結核感染を処置及び / 又は予防する際のそれらの使用、それらの治療上の使用のための方法、並びにいずれかのこのような化合物を含有する医薬組成物に関する。詳細には、本開示は、結核に対する薬物と組み合わせた上記環縮合チアゾリノ 2 - ピリドン類、結核感染を処置及び / 又は予防する際のこのような組み合わせの使用、その治療上の使用のための方法並びにいずれかの上記組み合わせを含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

結核 (T B) は世界の人口の少なくとも 3 0 % に感染する。毎年、約 9 百万人の新たな患者が感染し、そして約 1 5 0 万人が死亡する。結核 (T B) の処置における主要な障害は、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*) (M t b) の現在利用可能な抗生物質に対する不応性であり、常に結核菌を根絶させるわけではない長期にわたる処置レジメンを必要とする。

【0003】

T B の主原因はマイコバクテリウム・ツベルクローシス (M t b) である。しかし、マイコバクテリウム・ボビス (*M. bovis*)、マイコバクテリウム・アフリカヌム (*M. africanum*)、マイコバクテリウム・カネッティ (*M. canettii*)、及びネズミ型結核菌 (*M. microti*) のような結核を引き起こす他のマイコバクテリアもある。

【0004】

結核に罹患している患者は、活動性結核又は潜在性結核を有し得る。活動性結核は、結核菌が体内で複製及び伝播し、組織損傷を引き起こしていることを意味する。活動性結核に感染した患者は気分が悪くなる。一般的な症状は治らない咳、喀血及び体重減少である。さらに、活動性結核に罹患している患者は感染性であり、すなわち、他の人々に結核を広め得る。結核は患者が、話すとき、咳、くしゃみをするときなどに空気を通して広まる

。

【 0 0 0 5 】

潜伏状態とも命名され得る潜在性結核は、慢性又は遷延性の結核であり、結核菌が体内で検出可能なレベルまで増殖しないことを意味する。一般に、潜在性結核に感染した人物は症状がなく、感染性ではない。潜伏期は、非常に長期間、感染した人物の全寿命の間にさえ持続し得る。しかし、結核感染は、活動性結核へと再活性化され得る。特に、これは免疫系欠損を有するか又は免疫抑制剤を投与されている患者において起こり得る。

【 0 0 0 6 】

結核への曝露は、ツベルクリン皮膚試験又は血液検査により検出され得る。曝露されて感染を除去した患者と潜伏感染した人物とを区別することができる診断検査は現在のところ無い。活動性肺結核は痰スメア又は痰の培養により検出される。

10

【 0 0 0 7 】

薬物に感受性のある結核の現在の処置及び予防は、イソニアジド（イソニコチニルヒドラジド、INH）を含む組み合わせ療法に基づく。標準的な診療では、イソニアジドは、リファンピシン（RIF）、エタンブトール（EMB）及びピラジナミド（PZA）と組み合わせて、薬物感受性の活動性Mtb感染を処置するための6ヶ月レジメンで使用される。長期間の抗生物質治療は深刻な副作用を有し、そして結核菌の根絶はしばしば不完全である。さらに、この長期間抗生物質治療は、多剤耐性結核のような薬物耐性結核の発生を生じ、これは新しい結核症例の3.5%及び以前に処置された症例の20%を構成する。さらに、潜在性Mtbに感染した人々は、菌の再賦活を防止するために9ヶ月のINH又は12週のINH及びリファペンチンで予防的に処置される。

20

【 0 0 0 8 】

Mtbに感染した患者は、いわゆる非生残菌（nonpersisters）及び生残菌（persisters）に分けられ得る。非生残菌は、一般に使用される結核抗生物質を用いて根絶され得るが、生残菌はこのような抗生物質に耐性である。Mtb生残菌の治療に対する不応性は薬物耐性の増加をもたらした。

【 0 0 0 9 】

したがって、完全な結核根絶が頻繁にできないこと、薬物耐性及び／又は長い処置期間は、現在の結核処置に伴う主要な課題である。

【 0 0 1 0 】

30

特許文献1は、環縮合チアゾリノ2-ピリドン類、このような化合物を製造するための方法、クラミジアのような細菌感染を処置及び／又は予防する際のそれらの使用を開示する。環縮合チアゾリノ2-ピリドン類は、抗生物質のような治療剤と組み合わせて投与され得ると述べられる。バイオフィーム形成の阻害又は結核の処置のために環縮合チアゾリノ2-ピリドン類を使用することは記述されていない。

【 0 0 1 1 】

特許文献2は、クラミジアの感染力を減少させることを示された環縮合2-ピリドン類を開示する。結核の処置は記述されていない。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

40

【 0 0 1 2 】

【 特許文献 1 】 PCT / EP 2 0 1 5 / 0 7 6 5 7 8

【 特許文献 2 】 WO 2 0 1 4 / 1 8 5 8 5 3

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

結核の代替及び／又は改善された処置の必要性がある。特に、処置の期間を短縮し、薬物耐性の割合を減少させ、かつ／又は完全もしくはほとんど完全な結核根絶を可能にする結核の処置の必要性がある。

【 0 0 1 4 】

50

結核の処置及び／又は予防において有用な化合物を提供することが本開示の目的である。さらに、イソニアジドのような現在の治療剤と組み合わせて使用されて結核の処置及び／又は予防を改善し得る化合物を提供することが本開示の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

要旨

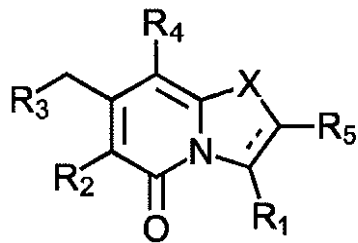
本開示は：

(i) 結核に対する薬物、
又はその薬学的に許容しうる塩；及び

(ii) 式 I I

10

【化1】



式 II

20

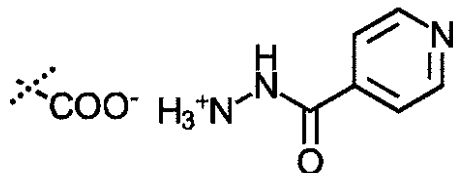
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩
を含む組み合わせを提供し、
式中、

R₁ は：

- a) C(O)OH、
- b) テトラゾリル、
- c) CH₂OH、
- d) C(O)NR_{6a}R_{6b}、
- e) C(O)NH₂SO₂R₇、
- f) C(O)OR₈、
- g) NH₂、
- h) H、
- i)

30

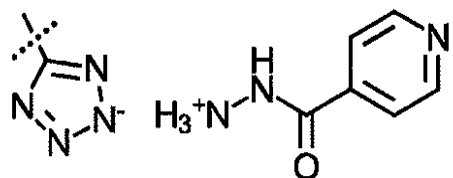
【化2】



40

j)

【化3】

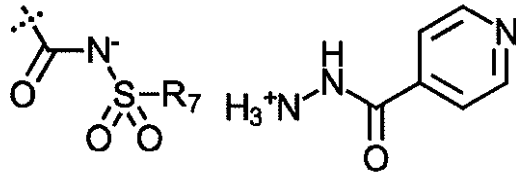


及び

k)

50

【化 4】



からなる群より選択され、

【 0 0 1 6 】

R₂ は：

- a) H、
- b) Cl、F、Br 又は I、
- c) CH₂OH、
- d) C₁ - C₄ アルキル、及び
- e) NY₁Y₂

からなる群より選択され、

R₃ は：

- a) メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ及びメトキシからなる群より選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基でそれぞれ独立して置換された、1 - ナフチル、2 - ナフチル又は 1 - ナフチルオキシ、
- b) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されたフェニル、
- c) メチル、フルオロ、クロロ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されたアミノフェニル
- d) 2 - (3 - メチル)フェニルメチレン、
- e) ベンゾチオフェン - 2 - イル、
- f) H 又は C₁ - C₄ - アルキル、
- g) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イルオキシ、
- h) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イル、
- i) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イルオキシ、及び
- j) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イル

からなる群より選択され、

R₄ は：

- a) 0、1、2、3 又は 4 つのフルオロで置換された C₁ - C₄ アルキル；
- b) C₃ - C₆ シクロアルキル、
- c) 0、1、2、3 又は 4 つのフルオロで置換された C₁ - C₄ アルコキシ、
- d) C₃ - C₆ シクロアルコキシ、
- e) 3 員、4 員、5 員又は 6 員複素環、
- f) N - メチル 3 - インドリル、及び
- h) NR₉R₁₀、

からなる群より選択され、

R₅ は：

- a) H、
- b) 0、1、2 又は 3 つのメチル基で置換されたフェニル、
- c) ベンジル、
- d) チエニル、
- e) C₁ - C₄ アルコキシ、及び
- f) 3 員、4 員、5 員又は 6 員複素環

からなる群より選択される。

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

治療における薬剤としての使用のための本明細書に記載される組み合わせも提供される。

【 0 0 1 8 】

さらに、結核の処置及び / 又は予防における使用のための本明細書に記載される組み合わせが提供される。

【 0 0 1 9 】

さらに、結核の処置及び / 又は予防のための薬剤の製造のための、本明細書に記載される組み合わせの使用が提供される。

【 0 0 2 0 】

有効量の本明細書に記載される組み合わせを、それを必要とするヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核の処置及び / 又は予防のための方法もまた提供される。

10

【 0 0 2 1 】

本開示はまた、結核の処置及び / 又は予防における使用のための本明細書に記載される式 I I の化合物を提供する。

【 0 0 2 2 】

結核の処置及び / 又は予防のための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式 I I の化合物の使用もまた提供される。

【 0 0 2 3 】

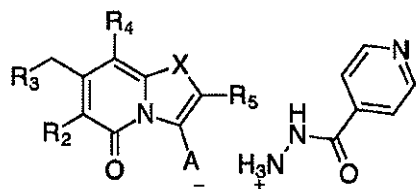
有効量の本明細書に記載される式 I I の化合物を、それを必要とするヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核の処置及び / 又は予防のための方法もまた提供される。

20

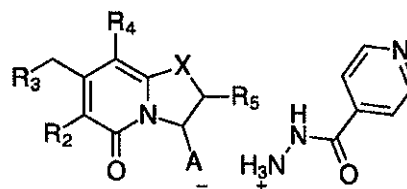
【 0 0 2 4 】

さらに、式 I I I a 及び / 又は I I I b :

【 化 5 】



式 IIIa



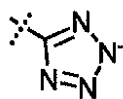
式 IIIb

30

[式中、A - は :

C O O - 、

【 化 6 】



40

又は

C (O) N - S O 2 R 7 から選択され、そして
ここで

R 2 、 R 3 、 R 4 、 R 5 及び R 7 は式 I I について記載されたとおりであり得る]
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【 0 0 2 5 】

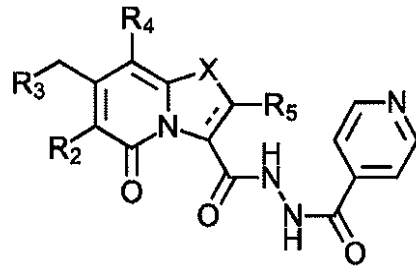
治療における薬剤としての使用のための、式 I I I a 及び / 又は式 I I I b の化合物の化合物もまた提供される。

【 0 0 2 6 】

本開示はまた、式 I V :

50

【化 7】



式 IV

10

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。R₂、R₃、R₄、及びR₅は式Iについて記載されたとおりであり得る。治療における薬剤としての式IVの化合物もまた提供される。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、リファンピシン(RIF)、ピラジナミド(PZA)及びエタンブートル(EMB)の化学構造を示す。

【図2】図2は、薬物ベダキリン、エチオナミド、デラマニド(delamanide)及びプレトマニドの化学構造を示す。

【図3】図3は、式IIIa及び式IIIbの化合物を示す。

20

【図4】図4は、式IVa1、IVa2、IVa3及びIVa4の化合物を示す。

【図5】図5aは、0.05% DMSOを含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート、及び播種の時点でプレート上に置いた水5 µlをスポットしたディスクを示す。写真は37、5% CO₂で4週間インキュベートした後に撮影された。図5bは、0.05% DMSOを含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート及び播種の時点でプレート上に置いた0.5 mg/ml INH 5 µlをスポットしたディスクを示す。写真は37、5% CO₂で4週間インキュベートした後に撮影された。図5cは、25 µM (3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸のDMSO溶液を含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート及び、及び播種の時点でプレート上に置いた水5 µlをスポットしたディスクを示す。写真は37、5% CO₂で4週間インキュベートした後に撮影された。図5dは、25 µM (3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸のDMSO溶液を含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート、及び播種の時点でプレート上に置いた0.5 mg/ml INH 5 µlをスポットしたディスクを示す。写真は37、5% CO₂で4週間インキュベートした後に撮影された。

30

【図6】図6は、それぞれイソニアジド、イソニアジドと本明細書に記載される実施例1の化合物との組み合わせ、及びイソニアジドと本明細書に記載される実施例19の化合物との組み合わせを加えた際の処置/未処置結核菌のコロニー形成単位の比を示す。

40

【図7】図7は式Va1、式Va2、式Va3及び式Va4の化合物を示す。

【図8】図8aはプランクトン通気培養におけるWT Mt b増殖を示す。図8bは生存Mt bを測定するためのCFUについてプレーティングしたWT Mt bを示す。図8cは、INH及び実施例1の化合物が存在しない場合の寒天プレート上のプレーティングされたWT Mt bの増殖の写真を示す。図8dは、INHについての寒天プレート上のプレーティングされたWT Mt bの増殖の写真を示す。図8eは、実施例1の化合物についての寒天プレート上のプレーティングされたWT Mt bの増殖の写真を示す。図8fは、INH及び実施例1の化合物の組み合わせについて寒天プレート上のプレーティング

50

された W T M t b の増殖の写真を示す。

【図 9】図 9 a はプランクトン通気培養における k a t G F A S A A 6 M t b 増殖を示す。図 9 b は生存 M t b を決定するための C F U についてプレーティングされた k a t G F A S A A 6 M t b を示す。図 9 c は I N H 及び実施例 1 の化合物が存在しない場合の寒天プレート上にプレーティングされた k a t G F A S A A 6 M t b の増殖を示す写真である。図 9 d は、I N H について寒天上にプレーティングされた k a t G F A S A A 6 M t b の増殖の写真を示す。図 9 e は、実施例 1 の化合物について寒天プレート上にプレーティングされた k a t G F A S A A 6 M t b の増殖の写真を示す。図 9 f は I N H 及び実施例 1 の化合物の組み合わせについて寒天プレート上にプレーティングされた k a t G F A S A A 6 M t b の増殖の写真を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0028】

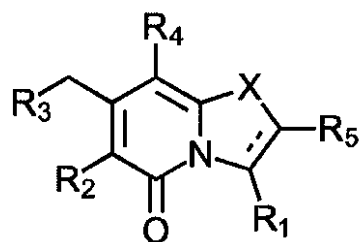
詳細な説明

本開示は：

(i) 結核に対する薬物、
又はその薬学的に許容しうる塩；及び

(i i) 式 I I

【化 8】



式 II

20

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩
を含む組み合わせを提供し、
式中、

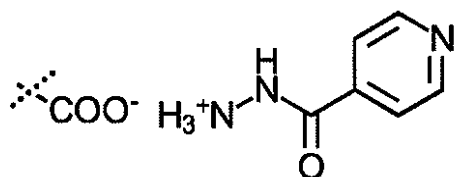
30

R₁ は：

- a) C (O) O H、
- b) テトラゾリル、
- c) C H₂ O H、
- d) C (O) N R_{6 a} R_{6 b}、
- e) C (O) N H S O₂ R₇、
- f) C (O) O R₈、
- g) N H₂、
- h) H、
- i)

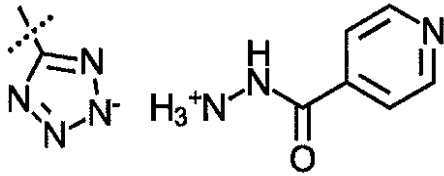
40

【化 9】



j)

【化 1 0】

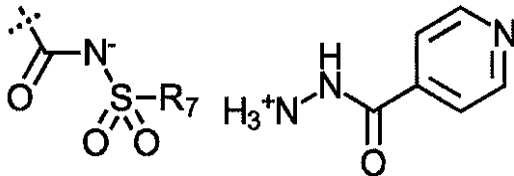


及び

k)

【化 1 1】

10



からなる群より選択され、

【0029】

R₂ は：

- a) H、
- b) Cl、F、Br又はI、
- c) CH₂OH、
- d) C₁ - C₄ アルキル、及び
- e) NY₁Y₂

20

からなる群より選択され、

R₃ は：

- a) メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ及びメトキシからなる群より選択される0、1、2又は3つの置換基でそれぞれ独立して置換された、1 - ナフチル、2 - ナフチル又は1 - ナフチルオキシ、
- b) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されたフェニル、
- c) メチル、フルオロ、クロロ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されたアミノフェニル、
- d) 2 - (3 - メチル)フェニルメチレン、
- e) ベンゾチオフェン - 2 - イル、
- f) H又はC₁ - C₄ - アルキル、
- i) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナфта - 5 - イルオキシ、及び
- j) 2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナфта - 5 - イル

30

からなる群より選択され、

R₄ は：

- a) 0、1、2、3又は4つのフルオロで置換されたC₁ - C₄ アルキル、
- b) C₃ - C₆ シクロアルキル、
- c) 0、1、2、3又は4つのフルオロで置換されたC₁ - C₄ アルコキシ、
- d) C₃ - C₆ シクロアルコキシ、
- e) 3員、4員、5員又は6員複素環、
- f) N - メチル3 - インドリル、及び
- h) NR₉R₁₀

40

からなる群より選択され、

R₅ は：

- a) H、

50

- b) 0、1、2又は3つのメチル基で置換されたフェニル、
- c) ベンジル、
- d) チエニル、
- e) $C_1 - C_4$ アルコキシ、及び
- f) 3員、4員、5員又は6員複素環

からなる群より選択される。

【0030】

以下の定義は、特に示されていなければこの文書全体を通して適用されるものとする。

【0031】

R_{6a} はH及び $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される。

10

【0032】

R_{6b} は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ及びイソニコチノイルアミノからなる群より選択される。

【0033】

R_7 は $SO_2 C_1 - C_4$ アルキル又は SO_2 フェニルである。

【0034】

R_8 は2 - { 2 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピルアミノ] エチルアミノ } ブチル)を表す。

【0035】

R_{9a} は $C_1 - C_4$ アルキルを表し、

R_{9b} は $C_1 - C_4$ アルキルを表し、

R_{10} は $C_1 - C_4$ アルキルを表し、又は

R_9 及び R_{10} は一緒に $CH_2 (CH_2)_m CH_2$ を形成する。

20

【0036】

Y_1 及び Y_2 はそれぞれ独立して、水素、メチル、 $CH_3 S(O)_2$ 又は $C(O)CH_3$ を表し、又は Y_1 及び Y_2 は一緒に $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2$ 又は $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2$ を形成する。

【0037】

XはS、SO又は SO_2 である。

【0038】

mは1、2又は3である。

30

【0039】

用語「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、1～4個の炭素原子の直鎖又は分枝、飽和又は不飽和のアルキル基を示す。「 $C_1 - C_4$ アルキル」の例としては、限定されないが、メチル、エチル、ビニル、アリル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル及びtert - ブチルが挙げられる。

【0040】

用語「 $C_1 - C_4$ アルコキシ」は、酸素原子に連結された本明細書に記載される $C_1 - C_4$ アルキル基を示す。「 $C_1 - C_4$ アルコキシ」の例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソ - プロポキシ及びブトキシが挙げられる。

40

【0041】

用語「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」は、3、4、5又は6個の炭素原子から構成された飽和又は不飽和の非芳香族単環式環を示す。「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0042】

用語「 $C_3 - C_6$ シクロアルコキシ」は、酸素原子に連結された、3、4、5又は6個の炭素原子から構成される飽和又は不飽和の非芳香族単環式環を示す。「 $C_3 - C_6$ シクロアルコキシ」の例としては、限定されないが、シクロプロピルオキシ、シクロプロポキシメチレン、シクロブチルオキシ、シクロブチルオキシメチレン、シクロペンチルオキシ

50

、シクロペンチルオキシメチレン、シクロヘキシルオキシ及びシクロヘキシルオキシメチレンが挙げられる。

【 0 0 4 3 】

用語「 3 員複素環 」は 3 員の飽和又は不飽和の複素環を示す。 3 員飽和複素環の例としては、限定されないが、アジリジン、オキシラン及びチイランが挙げられる。 3 員不飽和複素環の例としては、限定されないが、アジリン、オキシレン及びチイレンが挙げられる。

【 0 0 4 4 】

用語「 4 員複素環 」は 4 員の飽和又は不飽和複素環を示す。 4 員複素環の例としては、限定されないが、アゼチジン、オキセタン及びチエタンが挙げられる。

10

【 0 0 4 5 】

用語「 5 員複素環 」は 5 員の飽和又は不飽和複素環を示す。 5 員複素環の例としては、限定されないが、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキサラン、ジチオラン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、及びイソチアゾールが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

用語「 6 員複素環 」は 6 員の飽和又は不飽和複素環を示す。 6 員複素環の例としては、限定されないが、ピペリジン、ピリジン、ピペラジン、モルホリン、及びチオモルホリンが挙げられる。

20

【 0 0 4 7 】

結核に対する薬物は、結核菌に対抗する薬物として理解されるべきである。結核に対する薬物は、結核菌を減少させ得るか、実質的に排除し得るか、又は根絶し得る。結核に対する薬物はまた、抗結核薬又は結核を処置するための薬物と命名され得る。

【 0 0 4 8 】

本明細書に記載される式 I I の化合物と組み合わせて使用され得る結核に対する薬物の例としては、第一選択抗結核薬、第二選択抗結核薬及び / 又は第三選択抗結核薬が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

第一選択抗結核薬は、以下の少なくとも 1 つであり得る：イソニアジド、エタンブトール (e t h a m b u t h o l)、ピラジナミド、リファンピシン、ストレプトマイシン。例えば、結核に対する薬物は、以下の少なくとも 1 つであり得る：イソニアジド、エタンブトール、ピラジナミド、リファンピシン。一例において、結核に対する薬物は、場合によりエタンブトール、ピラジナミド、リファンピシンの少なくとも 1 つと組み合わせたイソニアジドであり得る。

30

【 0 0 5 0 】

第二選択抗結核薬は、以下の少なくとも 1 つであり得る：
アミノグリコシド類、例えばアミカシン又はカナマイシン、
ポリペプチド類、例えばカプレオマイシン、バイオマイシン、エンピオマイシン、
フルオロキノロン類、例えばシプロフロキサシン (C I P)、レボフロキサシン、モキシ
フロキサシン (M X F) ；
チオアミド類、例えばエチオナミド、プロチオナミド、
サイクロセリン、
テリジドン。

40

【 0 0 5 1 】

第三選択抗結核薬は、以下の少なくとも 1 つであり得る：
リファブチン、
マクロライド類、例えばクラリトロマイシン (c h l a r i t r o m y c i n) (C L L R)、
リネゾリド (L Z D)、

50

チオリダジン；
アルギニン、
ビタミンD、
ベダキリン、
プレトマニド、
デラマニド。

【 0 0 5 2 】

本明細書に記載される式 I I の化合物と組み合わせて使用され得る結核に対する薬物の例としては、イソニアジド、ピラジナミド、プレトマニド、デラマニド、ベダキリン、ストレプトマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン及びオフロキサシン、サイクロセリン、テリジドン、チオナミド、プロチオナミド及び - 4 - アミノサリチル酸が挙げられる。例えば、結核に対する薬物は、イソニアジド及び / 又は 4 - アミノサリチル酸であり得る。さらなる例において、結核に対する薬物は、エタンブトール、ピラジナミド、リファンピシンの少なくとも 1 つと場合により組み合わせた、イソニアジド及び / 又はベダキリンであり得る。

10

【 0 0 5 3 】

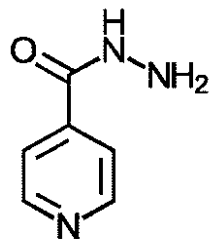
本明細書に記載される式 I I の化合物に加えて、又は代わりとして、WO 2014 / 185853 及び / 又は PCT / EP 2015 / 076578 に記載される化合物が提供され、これらは参照により加入される。これらの化合物は、本明細書に記載される結核に対する薬物と組み合わせて、並びに / 又は結核の処置及び / 若しくは予防において使用され得る。

20

【 0 0 5 4 】

この書面において、イソニコチニルヒドラジドは以下に示される化学構造を有する。イソニコチニルヒドラジドはイソニアジド (INH) とも呼ばれる。この書面において、用語イソニコチニルヒドラジド、イソニアジド及び INH は交換可能に使用される。

【 化 1 2 】



30

イソニコチニルヒドラジド

【 0 0 5 5 】

この書面において、薬物リファンピシン (RIF)、ピラジナミド (PZA) 及び / 又はエタンブトール (EMB) は、図 1 に示される化学構造を有すると理解される。さらに、ベダキリン、エチオナミド、デラマニド及びプレトマニドは、図 2 に示される化学構造を有すると理解される。

40

【 0 0 5 6 】

驚くべきことに、本開示の発明者らは、本明細書に記載される式 I I の化合物が、結核の処置及び / 又は予防において有用であるということを見出した。

【 0 0 5 7 】

式 I I の化合物は、INH のような結核に対する薬物と別々に使用されても組み合わせて使用されてもよい。

【 0 0 5 8 】

例において、結核に対する薬物がイソニアジドである本明細書に記載される組み合わせが提供される。

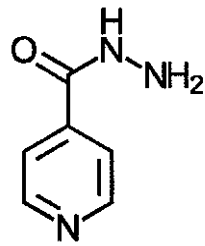
【 0 0 5 9 】

50

さらなる例において：

(i) 式 I

【化 1 3】



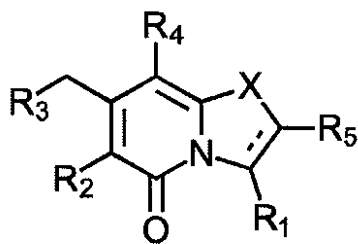
式 I

10

の化合物、すなわちイソニコチニルヒドラジド、
又はその薬学的に許容しうる塩、及び

(i i) 式 I I

【化 1 4】



式 II

20

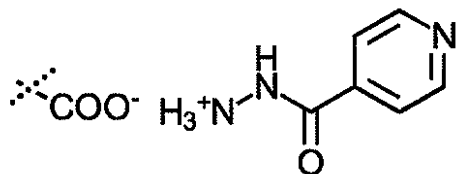
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩
を含む組み合わせが提供され、
式中、

R₁ は：

- a) C(O)OH、
- b) テトラゾリル、
- c) CH₂OH、
- d) C(O)NR_{6a}R_{6b}、
- e) C(O)NH₂SO₂R₇、
- f) C(O)OR₈、
- g) NH₂、
- h) H、
- i)

30

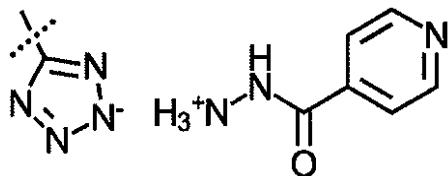
【化 1 5】



40

j)

【化 16】

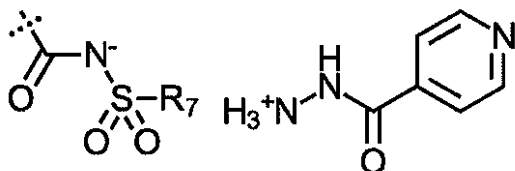


及び

k)

【化 17】

10



からなる群より選択され、

【0060】

R₂ は：

- a) H、
- b) Cl、F、Br又はI、及び
- c) CH₂OH、

20

からなる群より選択され、

R₃ は：

- a) メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ及びメトキシからなる群より選択される0、1、2又は3つの置換基でそれぞれ独立して置換された、1-ナフチル、2-ナフチル又は1-ナフチルオキシ、
- b) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されたフェニル、
- c) メチル、フルオロ、クロロ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される0、1、2又は3つの置換基で置換されたアミノフェニル、
- d) 2-(3-メチル)フェニルメチレン、
- e) ベンゾチオフェン-2-イル、
- f) H又はC₁-C₄-アルキル、
- i) 2-メチル-1-アザ-2-ボラ-1H-ナフタ-5-イルオキシ、及び
- j) 2-メチル-1-アザ-2-ボラ-1H-ナフタ-5-イル

30

からなる群より選択され

R₄ は：

- a) 0、1、2、3又は4つのフルオロで置換されたC₁-C₄アルキル；
- b) C₃-C₆シクロアルキル、
- c) 0、1、2、3又は4つのフルオロで置換されたC₁-C₄アルコキシ、
- d) C₃-C₆シクロアルコキシ、
- e) 2-チエニル、
- f) N-メチル3-インドリル、及び
- h) NR₉R₁₀

40

からなる群より選択され、

R₅ は：

- a) H、
- b) 0、1、2又は3つのメチル基で置換されたフェニル、
- c) ベンジル、

50

- d) チエニル、
 e) $C_1 - C_4$ アルコキシ、及び
 f) 1 - トリアゾリル

からなる群より選択され

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及び X のさらなる値は以下に続く。当然のことながら、これらの値は本開示の式 I I のいずれの化合物にも適用され得る。

【0061】

R_1 は $C(O)OH$ でもテトラゾリルでもよい。例えば、 R_1 は $C(O)OH$ であり得る。

【0062】

R_2 は H であり得る。

【0063】

R_3 は：

a) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びメトキシからなる群より選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基でそれぞれ独立して置換された、1 - ナフチル、2 - ナフチル又は 1 - ナフチルオキシ、並びに

b) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で独立して置換されたフェニル

からなる群より選択され得る。

【0064】

さらに、 R_3 は：

1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - メチル - 1 - ナフチル、4 - フルオロ - 1 - ナフチル、4 - プロモ - 1 - ナフチル、4 - メトキシ - 1 - ナフチル、2 - メトキシ - 1 - ナフチル、2 - メトキシ - 1 - ナフチル、1 - ナフチルオキシ、3 - メチルフェニル、2、3 - ジメチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2、3 - ジクロロフェニル、2 - (3 - メチル) フェニルメチレン；2、3 - キシリルアミン、3 - トリフルオロメチルフェニル及びベンゾチオフェン - 2 - イル

からなる群より選択され得る。

【0065】

なおさらなる例において、 R_3 は：

a) メチル、フルオロ、クロロ、シアノ及びメトキシからなる群より選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基でそれぞれ置換された、1 - ナフチル、2 - ナフチル又は 1 - ナフチルオキシ

からなる群より選択され得る。例えば、 R_3 は 1 - ナフチルであり得る。

【0066】

R_4 は $C_2 - C_6$ シクロアルキルであり得る。例えば、 R_4 はシクロプロピルであり得る。

【0067】

R_5 は H であり得る。

【0068】

X は S でも SO でもよい。例えば、 X は S であり得る。さらなる例において、 X は SO であり得る。なおさらなる例において、 X は SO_2 であり得る。

【0069】

式 I I の化合物は、式 I I a 又は式 I I b として存在し得、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び X は本明細書に記載される値を有し得る。

【0070】

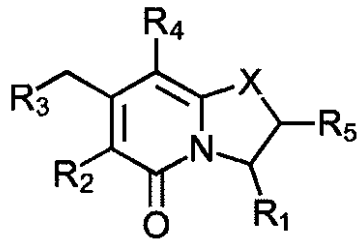
10

20

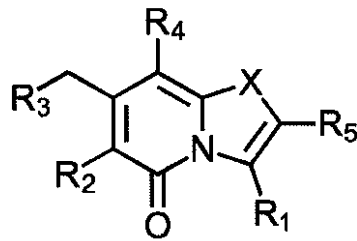
30

40

【化 18】



式 IIa



式 IIb

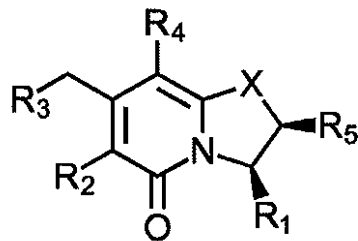
10

【0071】

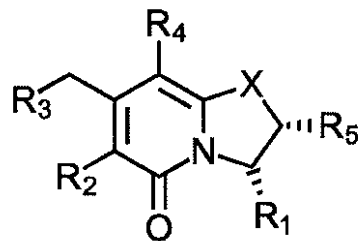
さらに、式 II a の化合物は、シス立体異性体式 II a 1 及び式 II a 2 として、又は式 II a 3 もしくは式 II a 4 のトランス立体異性体として存在し得る。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 及び X は本明細書で記載される値を有し得る。

【0072】

【化 19】

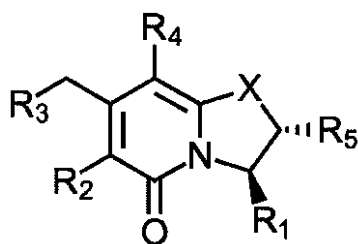


式 IIa1

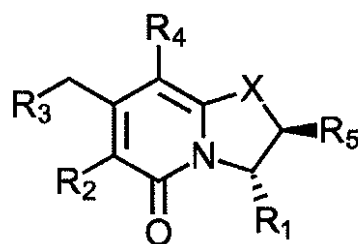


式 IIa2

20



式 IIa3



式 IIa4

30

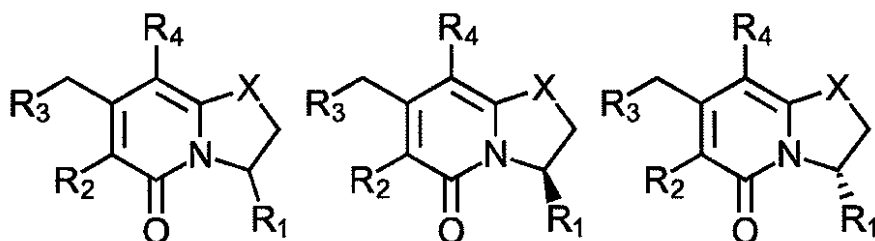
【0073】

R₅ が水素である場合、式 II a の化合物は、式 II a 5、式 II a 5 1 又は式 II a 5 2 の化合物として示され得る。式 II a 5 の化合物は、式 II a 5 1 又は式 II a 5 2 の化合物を含むラセミ化合物であり得る。これらの化合物について、R₁、R₂、R₃、R₄ 及び X は本明細書に記載される値を有し得る。

40

【0074】

【化20】



式 IIa5

式 IIa51

式 IIa52

10

【0075】

本明細書に記載されるXは、本開示の化合物についてS、SO又はSO₂であり得る。したがって、XがSである場合、二環式環構造はスルフィドを含有する。XがSOである場合、二環式環構造はスルホキッドを含有する。XがSO₂である場合、二環式環構造はスルホン含有する。

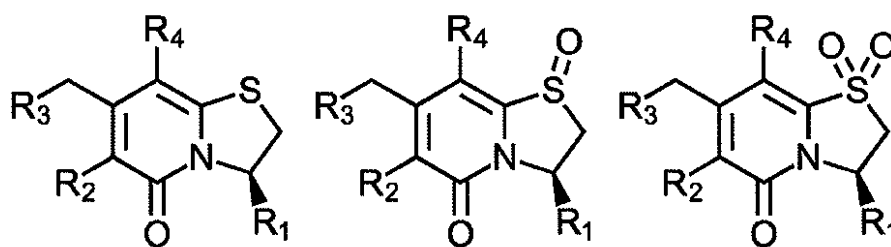
【0076】

例として、式IIa51の化合物は、式IIa511、式IIa512又は式IIa513の化合物として存在し得る。R₁、R₂、R₃及びR₄は、本明細書に記載される値を有し得る。当然のことながら、式IIa511の化合物においてXはSであり、式IIa512の化合物においてXはSOであり、そして式IIa513の化合物においてXはSO₂である。さらに、式IIa512の化合物におけるようにスルホキッドは一般的に硫黄原子と酸素原子との間に二重結合を用いて示されるにもかかわらず、スルホキッドの硫黄原子はキラル中心であり、そして結果としてスルホキッドキラル中心においてR又はS立体化学が存在し得るということが理解される。

20

【0077】

【化21】



式 IIa511

式 IIa512

式 IIa513

30

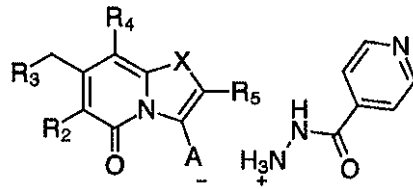
【0078】

R₁が、C(O)OHのような酸性基AH、テトラゾール又はC(O)NH₂SO₂R₇である場合、式IIは、イソニアジドのような抗結核薬と塩を形成し得、それにより式IIa又は式IIbの塩を生じ得る。これらの化合物について、A⁻、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びXは、本明細書に記載される値を有し得る。当然のことながら、式IIa又は式IIbのイソニアジドは、ベダキリンのような別の結核に対する薬物と置き換えられ得る。

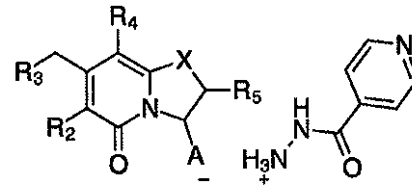
40

【0079】

【化 2 2】



式 IIIa



式 IIIb

【0080】

10

本開示は、式 III a 及び / 又は式 III b の塩を提供する。さらに、当然のことながら、式 III b の塩は立体異性体として存在し得、そして本開示はすべてのこのような立体異性体を提供する。式 III a 及び / 又は式 III b の塩は、イソニアジド又はベダキリンのような結核に対する薬物と組み合わせて使用され得る。あるいは、それ自体で、場合により医薬賦形剤、希釈剤及び / 又は担体と一緒に使用され得る。例えば、式 III a 及び / 又は式 III b の塩は、結核の予防において使用され得る。この書面において、式 III a 及び / 又は式 III b の塩は、式 III a 及び / 又は式 III b の化合物とも呼ばれる。

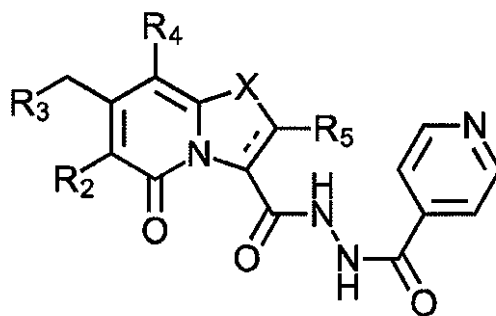
【0081】

20

さらに、本開示は、式 IV の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供し得る。R₂、R₃、R₄、R₅ 及び X は本明細書に記載される値を有し得る。式 IV の化合物は、イソニアジドを本開示の式 II [式中、R₁ は C(O)OH] の化合物と反応させることにより得られ得る。この反応において、R₁ は、式 IV の化合物との反応の前に C(O)OH から C(O)Cl に変換され得る。式 IV の化合物は、イソニアジドと組み合わせて提供され得る。あるいは、それ自体で、場合により医薬賦形剤、希釈剤及び / 又は担体と組み合わせて使用され得る。

【0082】

【化 2 3】



式 IV

30

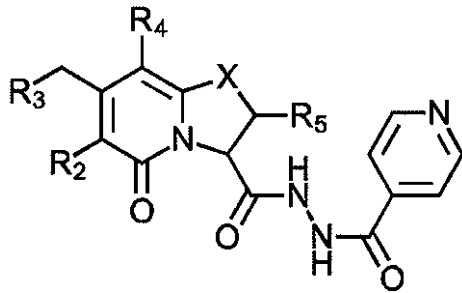
【0083】

40

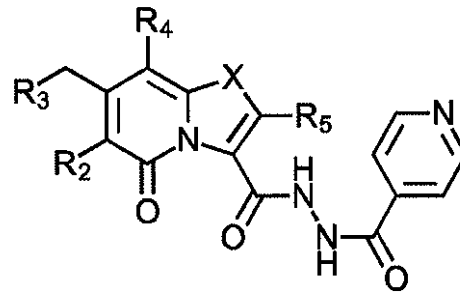
式 IV の化合物は、式 IV a の化合物として又は式 IV b の化合物として存在し得る。R₂、R₃、R₄、R₅ 及び X は、本明細書に記載される値を有し得る。例えば、R₅ は水素であり得、そして X は S、SO 又は SO₂ であり得る。

【0084】

【化 2 4】



式 IVa



式 IVb

10

【0085】

式IVaの化合物は、シス及びトランス立体異性体として存在し得る。本開示は、式IVa1、IVa2、IVa3及びIVa4の化合物と命名されるこれらの化合物すべてを包含し、それらの化学構造は図5に示される。

【0086】

式IVaの化合物の例として、本開示は、{7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダニル}(2-イソニコチノイルヒドラジノ)ホルムアルデヒドを提供する。

20

【0087】

さらに、当然のことながら、式IVのイソニアジド部分の代わりに、別の結核に対する薬物が使用され得る。

【0088】

本開示は：

(i) イソニコチニルヒドラジドもしくはベダキリンのような結核に対する薬物、又はその薬学的に許容しうる塩を含むか又はそれからなる組成物、及び

(ii) 本明細書に記載される式IIの化合物、その薬学的に許容しうる塩を含むか又はそれからなる組成物

を含む組み合わせをさらに提供する。

30

【0089】

さらに、本明細書に記載される組み合わせは、キット・オブ・パーツ(kit of parts)として提供され得る。したがって：

(i) イソニコチニルヒドラジドもしくはベダキリンのような結核に対する薬物、又はその薬学的に許容しうる塩を含むか又はそれからなる組成物、及び

(ii) 本明細書に記載される式IIの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を含むか又はそれからなる組成物

を含むキットオブパーツが提供され得る。

【0090】

本明細書に記載される組み合わせは、

40

(i) イソニコチニルヒドラジド又はベダキリンのような結核に対する薬物、又はその薬学的に許容しうる塩、及び

(ii) 本明細書に記載される式IIの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を含む単一の組成物として提供され得る。

【0091】

例えば、単一組成物は錠剤、トローチ剤(lozenge)又はシロップとして提供され得る。

【0092】

本明細書に記載されるキット・オブ・パーツのような組成物は、使用のための指示書を更に含み得る。例えば、使用のための指示書は、(i) イソニコチニルヒドラジドのよう

50

な結核に対する薬物、又はその薬学的に許容しうる塩を含むか又はそれからなる組成物、及び (i i) 本明細書に記載される式 I I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を含むか又はそれからなる組成物の、別々、連続又は同時の使用についての指示書であり得る。

【 0 0 9 3 】

本明細書に記載される結核に対する薬物は、以下：イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール、プレトマニド、デラマニド、ベダキリン、ストレプトマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン及びオフロキサシン、サイクロセリン、テリジドン、チオナミド、プロチオナミド、クロファジミン及び - 4 - アミノサリチル酸の少なくとも 1 つから選択され得る。例えば、本明細書に記載される結核に対する薬物は、以下：イソニコチニルヒドラジド、ベダキリン、エチオナミド、プレトマニド、4 - アミノサリチル酸の少なくとも 1 つから選択され得る。例において、結核に対する薬物は、場合によりエタンブトール (e t h a m b u t h o l)、ピラジナミド、リファンピシンの少なくとも 1 つと組み合わせた、イソニコチニルヒドラジド及び / 又はベダキリンであり得る。さらなる例において、結核に対する薬物は本書面の他所に記載される通りであり得る。本開示の組み合わせは、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール及び 4 - アミノサリチル酸からなる群より選択される薬物を更に含み得る。特に、本開示の組み合わせは、リファンピシン、ピラジナミド及びエタンブトールからなる群より選択される薬物を更に含み得る。

【 0 0 9 4 】

例において、本明細書に記載される結核に対する薬物は、イソニコチニルヒドラジド、リファンピシン、ピラジナミド及びエタンブトールを含むか又はこれらからなるものであり得る。

【 0 0 9 5 】

さらに、例において、本明細書に記載される結核に対する薬物は、リファンピシン、ピラジナミド又はエタンブトールだけからなるものではない。従って、リファンピシン、ピラジナミド又はエタンブトールが使用される場合、それらは別の結核に対する薬物と組み合わせ使用され得るか又は別の結核に対する薬物と組み合わせ使用されるべきである。

【 0 0 9 6 】

本明細書に記載される組み合わせは、以下の少なくとも 1 つから選択される式 I I の化合物を含み得る：

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - フルオロ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 S) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (3 - チエニル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリル) メチル] - 1 -
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- (3 R) - 7 - メチル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a
 - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- (N - メチルメトキシアミノ) { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)
 メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } ホルムアルデヒド
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 3 - (1 H - 1 , 2
 , 3 , 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン
- 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 7
 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸 10
- 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (m - トリル
) - 7 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カル
 ボン酸
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メ
 チル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン
- (3 R) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - チエニル) - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (1 H - 1 ,
 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 7 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 20
 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸
- 8 - ベンジル - 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 7
 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボキサミド
- { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (フェニルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド 30
- (3 R) - 7 - イソプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア
 - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 -
 インダンカルボン酸
- (3 R) - 6 - [(p - クロロフェニル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ -
 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (メチルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(m - トリル) メチル] - 1 - チア
 - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 40
- (3 R) - 7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 6 - [2 - (m - トリル) エチル] - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- 7 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチ
 ル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- (3 R) - 6 - [(4 - ブロモ - 1 - ナフチル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
- 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - イ
 ンダノン
- (3 R) - 7 - シクロプロピル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メ
 チル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 50

(3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

(2 R , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(2 S , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 2 - { 2 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピルアミノ] エチルアミノ } プチル

{ 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (2 - イソニコチノイルヒドラジノ) ホルムアルデヒド

7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - (ジメチルアミノ) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 5 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 , 1 - ジオキソ - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリジノ) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - オキソ - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - エトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - イソブトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 5 - イルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1 H - ナфта - 8 - イルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩。

【 0 0 9 7 】

さらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは、以下の少なくとも 1 つから選択される式 I I の化合物を含み得る：

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアピシクロ [4 . 3 . 0]

ノナ - 1, 3, 5, 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル} - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 -
 インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - フルオロ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 -
 オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 S) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチル] - 4 - オキソ -
 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 10
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) メチル
] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2, 3 - キシリル) メチル] - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - メチル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a
 - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (N - メチルメトキシアミノ) { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル
) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } ホルムアルデヒド
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 3 - (1 H - 1, 2
 , 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン 20
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メ
 チル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン
 (3 R) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - チエニル) - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2, 3 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボキサミド 30
 { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (フェニルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド
 (3 R) - 7 - イソプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア
 - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 -
 インダンカルボン酸
 (3 R) - 6 - [(p - クロロフェニル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ -
 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (メチルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド 40
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(m - トリル) メチル] - 1 - チア
 - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 6 - [2 - (m - トリル) エチル] - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチ
 ル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 6 - [(4 - ブロモ - 1 - ナフチル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - イ
 ンダノン 50

(3R) - 7 - シクロプロピル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 1 - チア - 3a - アザ - 4 - インダノン

(2R, 3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(2S, 3R) - 7 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - {[m - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル} - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

10

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 2 - {2 - [1 - (ヒドロキシメチル)プロピルアミノ]エチルアミノ}ブチル

{7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダニル} (2 - イソニコチノイルヒドラジノ)ホルムアルデヒド

7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - (ジメチルアミノ) - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 5 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

20

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 1, 1 - ジオキソ - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2, 3 - キシリジノ)メチル] - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 1 - オキソ - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - エトキシ - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

30

(3R) - 7 - イソブトキシ - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メトキシ - 1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナфта - 5 - イル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナфта - 5 - イルオキシ)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

40

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナфта - 8 - イル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナфта - 8 - イルオキシ)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩。

【0098】

なおさらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは：

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル)メチル] - 2 - オキソ - 8 - (3 - チエニル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ[4.3.0]ノナ - 3, 5, 8 - トリエン - 9 - カ

50

ルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 7 -
 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸
 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (m - トリル)
) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カル
 ボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (1 H - 1 ,
 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ -
 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

8 - ベンジル - 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 7
 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸
 又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩

の少なくとも 1 つから選択される式 I I の化合物を含み得る。

【 0 0 9 9 】

さらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは：

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0]
 ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 -
 インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - フルオロ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 -
 オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 S) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (3 - チエニ
 ル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カ
 ルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチル] - 4 - オキソ -
 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) メチル
] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリル) メチル] - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - メチル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a
 - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(N - メチルメトキシアミノ) { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)
 メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } ホルムアルデヒド

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 3 - (1 H - 1 , 2
 , 3 , 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 7
 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (m - トリル)
) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カル
 ボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メ
 チル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

10

20

30

40

50

(3 R) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - チエニル) - 1 -
チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ -
3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

8 - ベンジル - 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 7 -
チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オ
キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボキサミド 10

{ (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 -
チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (フェニルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド

(3 R) - 7 - イソプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア
- 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 -
インダンカルボン酸

(3 R) - 6 - [(p - クロロフェニル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ -
1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

{ (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 -
チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (メチルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド 20

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(m - トリル) メチル] - 1 - チア
- 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 6 - [2 - (m - トリル) エチル] - 1 - チ
ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチ
ル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 6 - [(4 - ブロモ - 1 - ナフチル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オ
キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - イ
ンダノン 30

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メ
チル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チ
ア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

(2 R , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ -
2 - フェニル - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(2 S , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル]
- 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩 40

の少なくとも1つから選択される式 I I の化合物を含み得る。

【 0 1 0 0 】

さらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは：

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0]
ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 -
インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - フルオロ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 -
オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 50

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 S) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (3 - チエニル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - メチル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(N - メチルメトキシアミノ) { (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } ホルムアルデヒド

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (m - トリル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - インダノン

(3 R) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - チエニル) - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

8 - ベンジル - 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボキサミド

{ (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (フェニルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド

(3 R) - 7 - イソプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3 R) - 6 - [(p - クロロフェニル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

{ (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダニル } (メチルスルホニルアミノ) ホルムアルデヒド

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(m - トリル) メチル] - 1 - チア

10

20

30

40

50

- 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 6 - [2 - (m - トリル) エチル] - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチ
 ル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 6 - [(4 - ブロモ - 1 - ナフチル) メチル] - 7 - シクロプロピル - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チア - 3 a - アザ - 4 - イン
 ダノン
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1 - ナフチル) メ
 チル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 4 - インダノン
 (2 R , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ -
 2 - フェニル - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (2 S , 3 R) - 7 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル]
 - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩
 の少なくとも 1 つから選択される式 I I の化合物を含み得る。

【 0 1 0 1 】

さらなる例において、本開示は、本明細書に記載される組み合わせの一部であり得、か
 つ / 又は該組み合わせにおいて使用され得る式 I I の化合物を提供し、該化合物は、化合
 物は：

7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチ
 ル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a -
 アザ - 3 - インダンカルボン酸 2 - { 2 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピルアミノ]
 エチルアミノ } プチル
 { 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a
 - アザ - 3 - インダニル } (2 - イソニコチノイルヒドラジノ) ホルムアルデヒド
 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - (ジメチルアミノ) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 5 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 , 1 - ジオキソ - 4 - オキソ
 - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリジノ) メチル] -
 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - オキソ - 4 - オキソ - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - エトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3
 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル)
 - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - イソプトキシ - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア
 - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 -
 オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

(3R) - 7 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナフタ - 5 - イル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナフタ - 5 - イルオキシ)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナフタ - 8 - イル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - メチル - 1 - アザ - 2 - ボラ - 1H - ナフタ - 8 - イルオキシ)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

10

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩

の少なくとも1つから選択される。本段落に記載される式 I I の化合物それ自体もまた提供される。

【0102】

さらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは：

(3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - {[m - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル} - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - {(7 - チアビシクロ[4.3.0]ノナ - 1, 3, 5, 8 - テトラエン - 8 - イル)メチル} - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

20

(3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - フルオロ - 1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3S) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(m - トリル)メチル] - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 2 - {2 - [1 - (ヒドロキシメチル)プロピルアミノ]エチルアミノ}ブチル

30

{7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダニル}(2 - イソニコチノイルヒドラジノ)ホルムアルデヒド
 (3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3R) - 7 - メチル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

40

(3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2, 3 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩

の少なくとも1つから選択される式 I I の化合物を含み得る。

【0103】

さらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは：

(3R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル)メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - {[m - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル}

50

- ル} - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0]
 ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 -
 インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - フルオロ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 -
 オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オ
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 S) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 10
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(m - トリル) メチル] - 1 - チア
 - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a -
 アザ - 3 - インダンカルボン酸 2 - { 2 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピルアミノ]
 エチルアミノ } ブチル
 { 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a
 - アザ - 3 - インダニル } (2 - イソニコチノイルヒドラジノ) ホルムアルデヒド
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 7 - シクロプロピル - 6 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 20
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (3 - チエニ
 ル) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カ
 ルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチルオキシ) メチル] - 4 - オキソ -
 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) メチル
] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - [(2 , 3 - キシリル) メチル] - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 30
 (3 R) - 7 - メチル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a
 - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - (ジメチルアミノ) - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1
 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 7
 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カルボン酸
 5 - シクロプロピル - 4 - [(1 - ナフチル) メチル] - 2 - オキソ - 8 - (m - トリル
) - 7 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 3 , 5 , 8 - トリエン - 9 - カル
 ボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オ 40
 キソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ
 ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボキサミド
 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 1 - オキソ - 4 - オキソ - 1 -
 チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸
 又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩
 の少なくとも 1 つから選択される式 I I の化合物を含み得る。
 【 0 1 0 4 】
 本明細書に記載される組み合わせは：
 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チ 50

ア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸

7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸、

(3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸 (i n d a n c a r b o x y l i c)

又は上記化合物のいずれかの薬学的に許容しうる塩

の少なくとも1つから選択される式 I I の化合物を含み得る。

【 0 1 0 5 】

例において、本明細書に記載される組み合わせは、化合物 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 6 - [(1 - ナフチル) メチル] - 4 - オキソ - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸又はその薬学的に許容しうる塩を含み得る。さらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは、化合物 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸又はその薬学的に許容しうる塩を含み得る。なおさらなる例において、本明細書に記載される組み合わせは、化合物 (3 R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { (7 - チアビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル) メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸又はその薬学的に許容しうる塩を含み得る。

【 0 1 0 6 】

薬剤としての使用のための本明細書に記載される組み合わせも提供される。

【 0 1 0 7 】

さらに、結核の処置及び / 又は予防における使用のための本明細書に記載される組み合わせが提供される。

【 0 1 0 8 】

結核の処置及び / 又は予防のための薬剤の製造のための、本明細書に記載される組み合わせの使用も提供される。

【 0 1 0 9 】

有効量の本明細書に記載される組み合わせを、それを必要とするヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核の処置及び / 又は予防のための方法も提供される。本書面において、哺乳動物はヒト及び / 又は動物であり得る。

【 0 1 1 0 】

本書面において記載される結核は、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (M t b) に関連するものである。さらに、又はあるいは、結核は、マイコバクテリウム・ボビス (M . b o v i s) 、マイコバクテリウム・アフリカヌム (M . a f r i c a n u m) 、マイコバクテリウム・カネッティ (M . c a n e t t i) 及び / 又はネズミ型結核菌 (M . m i c r o t i) からなる群より選択される1つ又はそれ以上の結核を引き起こす菌に関連し得る。結核は、活動性、潜在性及び / 又は薬物耐性の結核であり得る。さらに、結核は、肺結核、粟粒結核、喉頭結核、肺外結核、結核性腹膜炎、結核性心膜炎、骨性結核 (o s t e a l t u b e r c u l o s i s) 、腎結核、副腎結核及び結核性髄膜炎からなる群より選択される1つ又はそれ以上であり得る。

【 0 1 1 1 】

本開示の組み合わせを使用する処置のような本明細書に記載される処置は、結核根絶又は実質的な結核根絶含む根治治療であり得る。この書面において、用語根絶は、結核菌の完全な除去又は菌がもはや検出不可能であり、かつ患者がもはや症状を有していない臨床治療を意図する。根絶又は臨床治療のこれらの基準は、痰サンプリング及び痰スミア及び培養により決定され得る。

【 0 1 1 2 】

本明細書に記載される式 I I の化合物を使用する予防のような本明細書に記載される予防は、結核菌の増加及び / 又は増殖を防止することを含み得る。予防は、(特に、限定さ

10

20

30

40

50

れないが、環境変化に応じた)脂質合成を阻害すること、及び菌の酸化還元状態を変更することにより生じると考えられる。

【0113】

本明細書で使用される薬物耐性結核は、結核の処置における抗生物質のような薬物の有効性の減少を意味することを意図される。次いで結核菌は、薬物により影響を受けずかつ／もしくは死滅せず、又は非常に限定された程度の影響を受ける。薬物耐性結核は、以下の少なくとも1つであり得る：イソニアジド耐性結核、多剤耐性結核、広範囲耐性結核、完全耐性結核。イソニアジド耐性結核は、イソニアジドを用いた処置に対して耐性である結核菌に関連するものである。多剤耐性結核は、少なくとも2つの、イソニアジド及びリファンピシンのような第一選択抗結核薬を用いた処置に対して耐性である結核菌に関連するものである。広範囲耐性結核は、少なくともリファンピシン及びイソニアジドに対して、キノロン広域抗生物質のいずれかのメンバー、並びに／又はカナマイシン、カプレオミユシン(capreomycin)、アミカシンのような第二選択抗結核薬に対して耐性である結核菌に関連するものである。

10

【0114】

特定の理論に拘束されることを望まないが、本開示の式IIの化合物は、脂質合成を阻害し(特に、限定されないが環境変化に応じて)、そして菌の酸化還元状態を変更することにより結核菌に影響を及ぼすと考えられる。これらの直接的な効果は、INHのような結核に対する薬物に耐え、低pHに耐え、反応性窒素及び酸素種に耐え、そしてバイオフィルムを形成する細菌の能力の阻害をもたらす。式IIの化合物はまた、いくつかの標準的な培地条件における増殖を阻害し、katG変異に起因するINH耐性変異体の選択を阻害し、従ってING耐性の割合を減少させ、かつ／又は阻害する。さらに、本開示の式IIの化合物は、INHのような本明細書に記載される結核に対する薬物を用いた処置に対して耐性の結核菌を感作させるようである。

20

【0115】

従って、結核菌耐性阻害剤としての使用のための本明細書に記載される式IIの化合物が提供される。また、結核菌耐性阻害のための薬剤の製造のための式IIの化合物の使用も提供される。また、有効量の本明細書に記載される式IIの化合物を、ヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核菌耐性阻害のための方法も提供される。また、結核菌耐性阻害剤としての本明細書に記載される式IIの化合物の使用も提供される。結核は本明細書に記載される通りであり得る。

30

【0116】

従って、結核に対する薬物を用いた処置に対して結核菌を感作させる際の使用のための、本明細書に記載される式IIの化合物が提供される。また、結核に対する薬物を用いた処置に対して結核菌を感作させる際の使用のための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式IIの化合物の使用も提供される。有効量の本明細書に記載される式IIの化合物を、ヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核に対する薬物を用いた処置に対して結核菌を感作させるための方法も提供される。また、結核に対する薬物を用いた処置に対して結核菌を感作させるための本明細書に記載される式IIの化合物の使用も提供される。結核及び／又は結核に対する薬物は本明細書に記載される通りであり得る。

40

【0117】

従って、結核に対する薬物の有効性を改善するための、本明細書に記載される式IIの化合物が提供される。また、結核に対する薬物の有効性を改善するための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式IIの化合物の使用も提供される。結核に対する薬物の有効性を改善するための有効量の本明細書に記載される式IIの化合物を、ヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核に対する薬物を用いた処置に対して結核菌を感作させるための方法も提供される。結核に対する薬物の有効性を改善するための、本明細書に記載される式IIの化合物の使用も提供される。結核及び／又は結核に対する薬物は本明細書に記載されるとおりであり得る。

50

【 0 1 1 8 】

本明細書に記載される式 I I の化合物は、約 2 5 マイクロモル濃度から約 1 0 0 マイクロモル濃度の範囲内のモル濃度、例えば約 2 5 マイクロモル濃度、5 0 マイクロモル濃度又は 1 0 0 マイクロモル濃度で使用される場合に、少なくとも 2 5 %、例えば 5 0 %、7 5 % 又は 1 0 0 % の程度までバイオフィルムの形成に影響を及ぼす場合にバイオフィルム阻害活性を有するとみなされる。さらに又はあるいは、化合物式 I I は、それらが本明細書の表 2 に示される完全バイオフィルム阻害を示す場合にバイオフィルム阻害活性を有するとみなされる。

【 0 1 1 9 】

本開示は、結核の処置及び / 又は予防における使用のための本明細書に記載される式 I I の化合物を提供する。結核の処置及び / 又は予防のための薬剤の製造のための本明細書に記載される式 I I の化合物の使用も提供される。さらに、有効量の本明細書に記載される式 I I の化合物を、ヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核の処置及び / 又は予防のための方法が提供される。

10

【 0 1 2 0 】

治療における薬剤としての使用のための、本明細書に記載される式 I I I a 及び / 又は式 I I I b の化合物も提供される。

【 0 1 2 1 】

治療における薬剤としての使用のための、本明細書に記載される式 I V の化合物も提供される。式 I V の化合物は、本明細書に記載される式 I V a、I V b、I V a 1、I V a 2、I V a 3 又は I V a 4 の化合物であり得る。

20

【 0 1 2 2 】

本開示は、結核の処置及び / 又は予防における使用のための、本明細書に記載される式 I I I a 及び / 又は式 I I I b の化合物を提供する。結核の処置及び / 又は予防のための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式 I I I a 及び / 又は式 I I I b の化合物の使用も提供される。さらに、有効量の本明細書に記載される式 I I I a 及び / 又は式 I I I b の化合物を、ヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核の処置及び / 又は予防のための方法が提供される。

【 0 1 2 3 】

本開示は、結核の処置及び / 又は予防における使用のための本明細書に記載される式 I V の化合物を提供する。結核の処置及び / 又は予防のための薬剤の製造のための本明細書に記載される式 I V の化合物の使用も提供される。さらに、有効量の本明細書に記載される式 I V の化合物を、ヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核の処置及び / 又は予防のための方法が提供される。

30

【 0 1 2 4 】

塩

本開示の化合物は、薬学的に許容しうる塩として提供され得る。本開示の化合物の適切な薬学的に許容しうる塩は、例えば、十分酸性である本開示の化合物の塩基付加塩、例えば、金属塩、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛又はアルミニウム、アンモニウム塩、生理的に許容しうるカチオンを提供する有機塩基との塩であり得、これらとしては、水酸化第四級アンモニウム、例えばメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、tert-ブチルアミン、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、N, N - ジベンジルエチルアミン、シクロヘキシルエチルアミン、tris - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、ヒドロキシエチル ジエチルアミン、(IR, 2 S) - 2 - ヒドロキシインデン - 1 - アミン、モルホリン、N - メチルピペリジン、N - エチルピペリジン、イミダゾール、ピペラジン、メチルピペラジン、アダマンチルアミン、水酸化コリン、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化tris - (ヒドロキシメチル) メチルアミン、L - アルギニン、N - メチル D - グルカミン、リジン又はアルギニンが挙げられる。例において、本開示の化合物のイミダゾール塩が提供される。

40

50

【 0 1 2 5 】

溶媒和物又は水和物

本開示の特定の化合物は、溶媒和物又は水和物として存在し得る。当然のことながら、本開示は全てのこのような溶媒和物又は水和物を包含する。

本開示の化合物はまた、このような化合物を構成する原子の1つ又はそれ以上において非天然の比率の原子異性体を含有し得る。例えば、化合物は、例えばトリチウム (^3H)、ヨウ素 - 125 (^{125}I) 又は炭素 - 14 (^{14}C) のような放射性同位体で放射標識され得る。本開示の化合物の全ての同位体変異体は、放射活性でも放射活性でなくても、本開示の範囲内に包含されることを意図される。

【 0 1 2 6 】

共結晶

塩において、プロトン移動は、活性医薬成分と塩の対イオンとの間で起こり得る。しかし、いくつかの場合において、プロトン移動はないかまたは部分的なプロトン移動しかなく、従って固体は真の塩ではない。プロトン移動は実際には連続体であり、そして温度によって変化し得、従って塩が「共結晶」とよりよく記載される点は主観的であるかもしれないということが受け入れられている。本明細書で使用される用語「共結晶」は、ホスト分子（活性医薬成分）及びゲスト（又は共結晶形成剤（*co-former*））分子が存在する多成分系を指す。ゲスト又は共結晶形成剤分子は、溶媒和物と共結晶を区別するために室温で固体として存在すると定義される。しかし、共結晶自体は溶媒和物を形成し得る。共結晶において、一般に水素結合のような非イオン性力による相互作用について優位性が存在する。

【 0 1 2 7 】

多形

本開示の化合物は、完全な非晶質から完全な結晶までの範囲に及ぶ固体状態の連続体で存在し得る。従って、当然のことながら、全ての多形、例えば異なる多形の混合物が、特許請求される化合物の範囲内に含まれる。

【 0 1 2 8 】

プロドラッグ

さらに、本開示の化合物は、プロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、それ自体でほとんど又は全く薬理活性を有していなくてもよいが、そのような化合物が患者の体内又は身体上に投与された場合、式 I I の化合物に変換される化合物である。

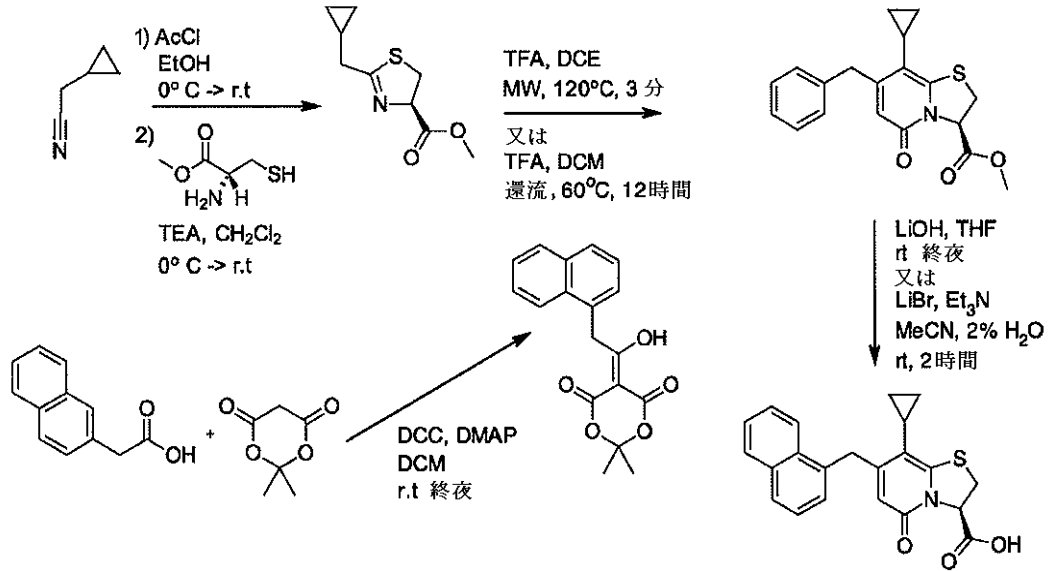
【 0 1 2 9 】

製造方法

本開示の化合物は WO 2014 / 185833 に記載されるように製造され得る。化合物はまた、構造的に関連する化合物について記載されるように製造され得る。反応は標準的手順で、又は本書面の実験項に記載されるように行われ得る。式 I I の化合物のスルフィドは、メタ - クロロ過安息香酸（*mCPBA*）を用いてそれぞれスルホキシド及びスルホンに酸化され得る。さらに又はあるいは、化合物は以下に示されるスキーム 1 ~ 10 に示されるように製造され得る。

【 0 1 3 0 】

【化25】



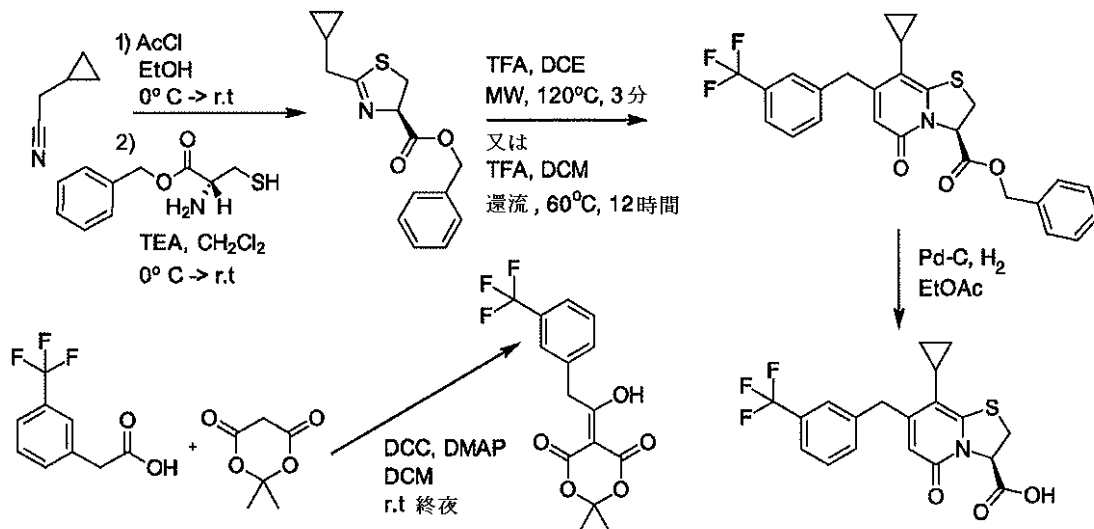
10

スキーム 1a

【0131】

【化26】

20



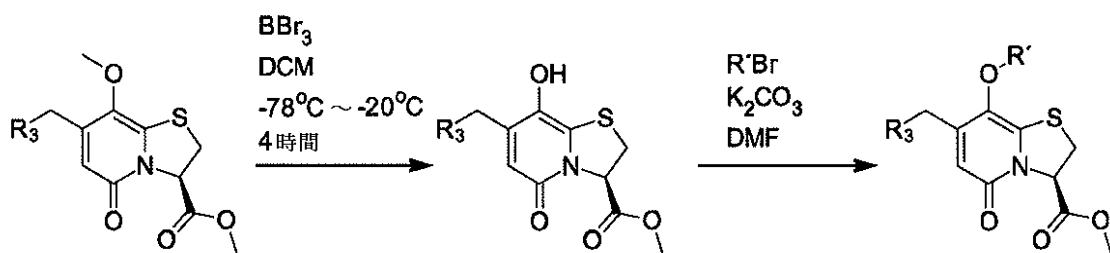
30

スキーム 1b

【0132】

【化27】

40

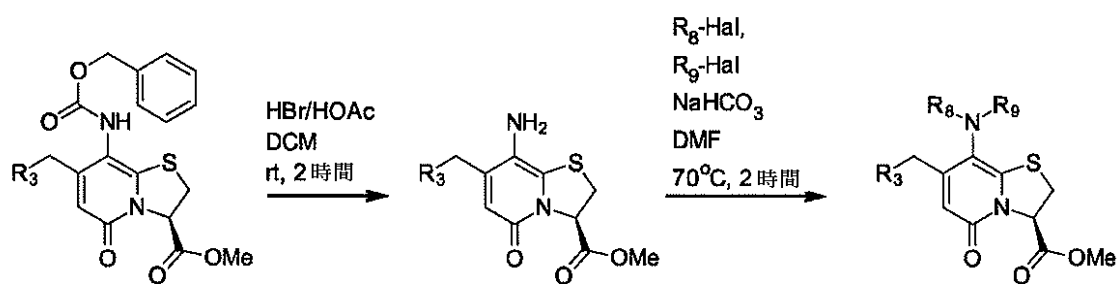


スキーム 2

50

【 0 1 3 3 】

【 化 2 8 】

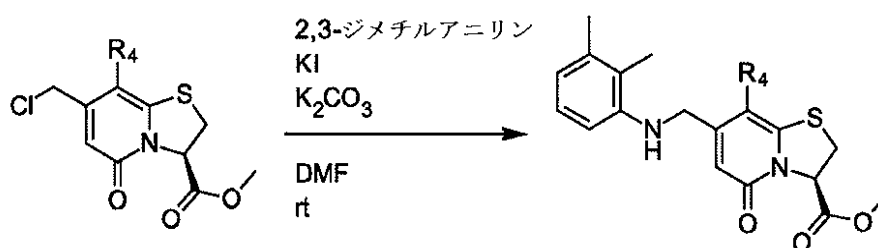


10

スキーム 3

【 0 1 3 4 】

【 化 2 9 】

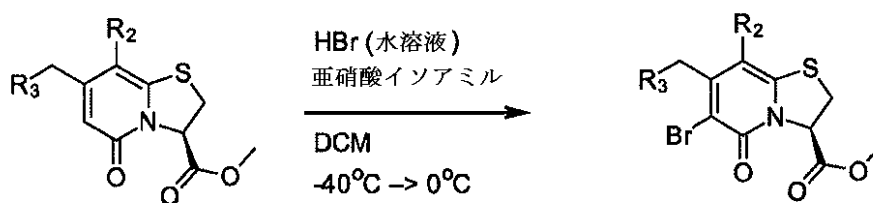


20

スキーム 4

【 0 1 3 5 】

【 化 3 0 】

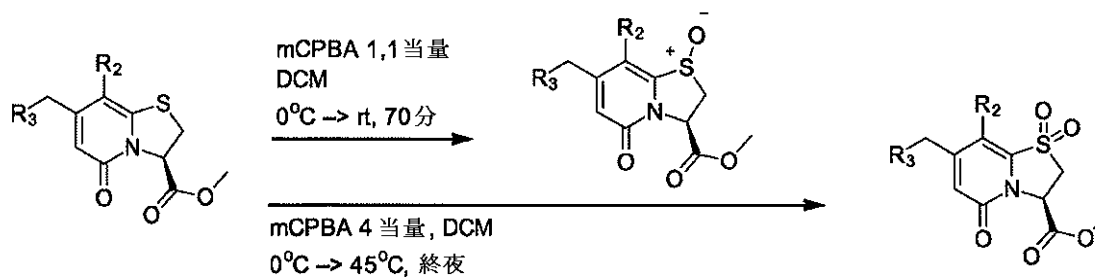


30

スキーム 5

【 0 1 3 6 】

【 化 3 1 】

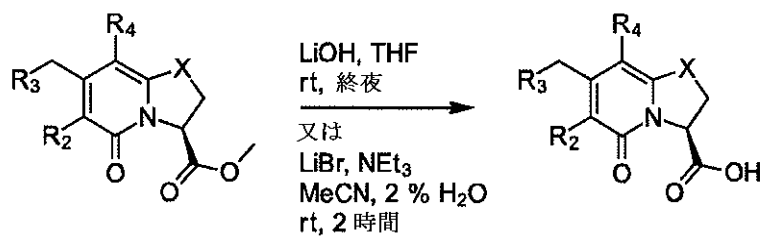


40

スキーム 6

【 0 1 3 7 】

【化32】

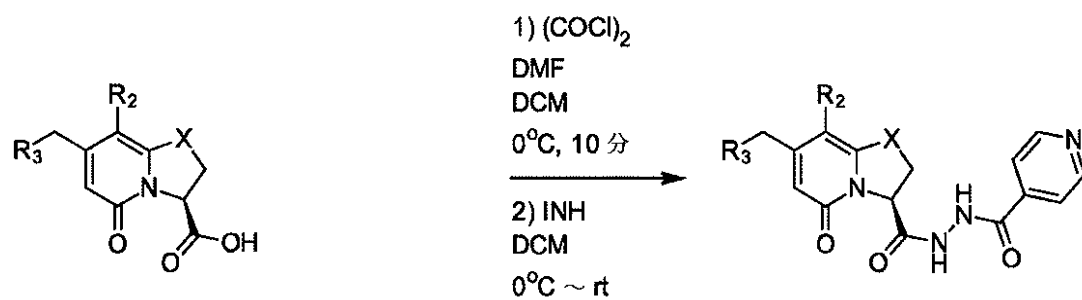


スキーム 7

10

【0138】

【化33】

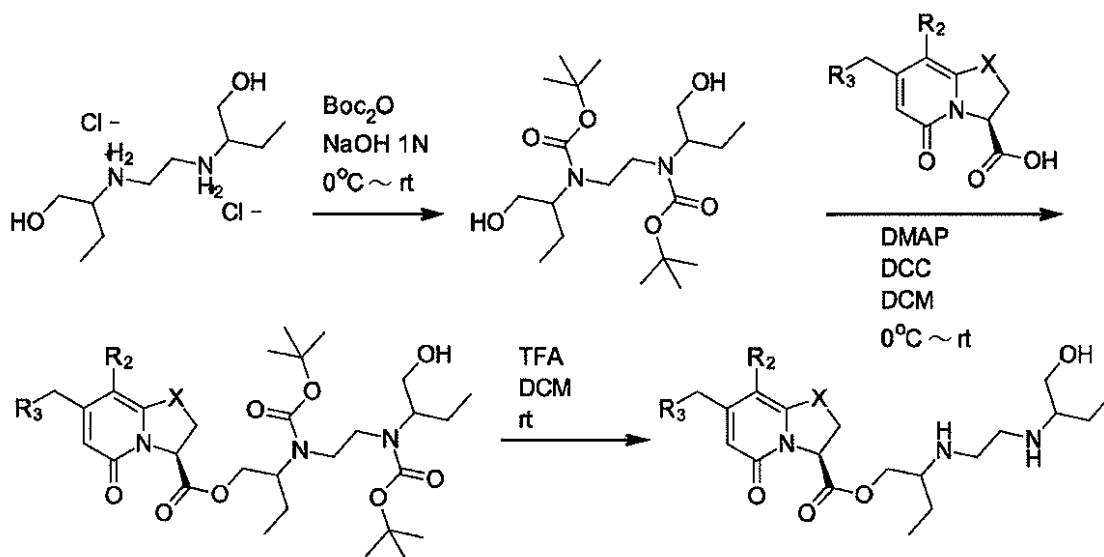


スキーム 8

20

【0139】

【化34】



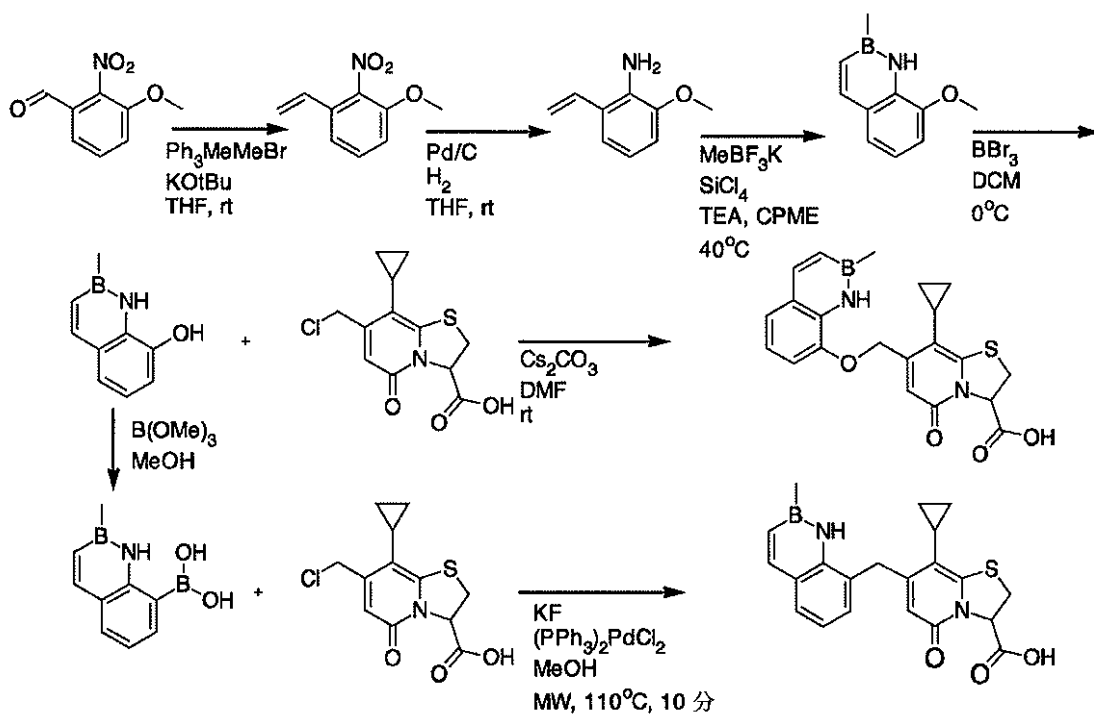
スキーム 9

30

40

【0140】

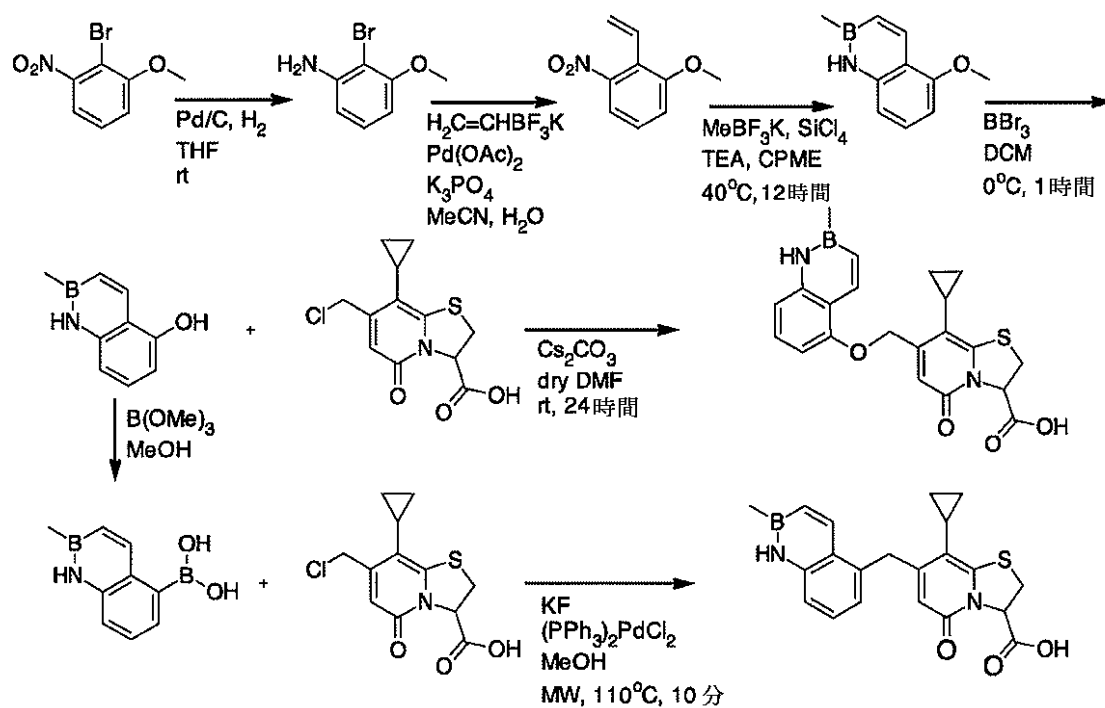
【化35】



スキーム 10

【0141】

【化36】



スキーム 11

【0142】

中間体

本開示は、本明細書に記載される式 I I の化合物の合成における中間体として使用され

得る化合物を提供する。例えば、中間体は以下の化合物の少なくとも１つであり得る：

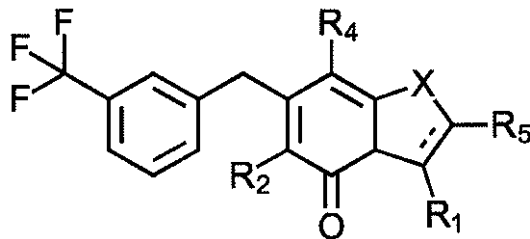
(4R) - 2 - (シクロプロピルメチル) Δ^2 - 1, 3 - チアゾリン - 4 - カルボン酸ベンジル、

5 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [m - (トリフルオロメチル) フェニル] エチリデン } - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン、

(3R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸ベンジル、

(3R) - 7 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 6 - { [m - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 1 - チア - 3 a - アザ - 3 - インダンカルボン酸メチル。これらの中間体は、 R_3 がメタ - トリフルオロメチルである式 I I の化合物、すなわち、以下の化学構造を有する化合物の合成において使用され得る：

【化 3 7】



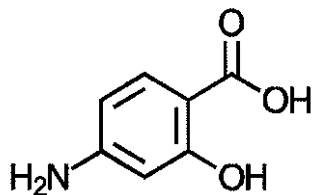
【 0 1 4 3 】

4 - アミノサリチル酸の誘導体

一般的に P A S として知られる 4 - アミノサリチル酸は、結核を処置するために使用される抗生物質である。本開示は：

(i) 4 - アミノサリチル酸、すなわち

【化 3 8】



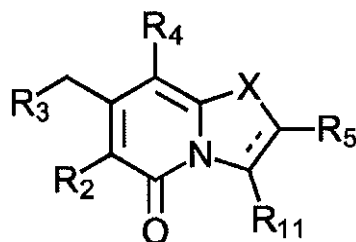
又はその薬学的に許容しうる塩、及び

(i i) 本明細書に記載される式 I I [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び X は本書面に記載される値を有し得る] の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を含む組み合わせを提供する。

【 0 1 4 4 】

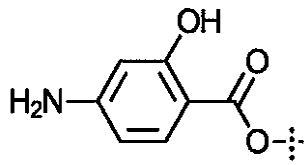
4 - アミノサリチル酸は、本明細書に開示される式 I I の化合物の R_1 基と共有結合を形成して、式 V：

【化 3 9】



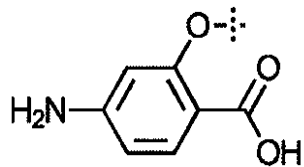
式 V

[式中、
 R_{11} は：
 a)
 【化 4 0】



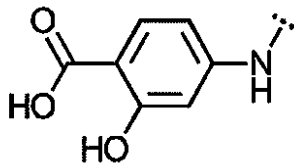
10

b)
 【化 4 1】



c)
 【化 4 2】

20



から選択され、

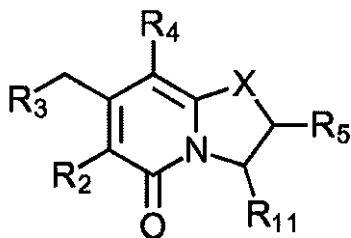
R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び X は、本書面において記載される値を有し得る]
 の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を生じ得る。

【 0 1 4 5 】

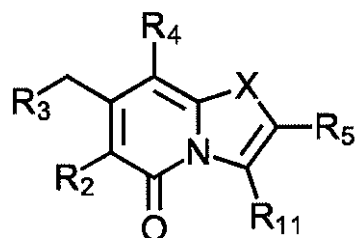
30

式 V の化合物は、それぞれ式 V a 及び式 V b :

【化 4 3】



式 Va



式 Vb

40

[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{11} 及び X は、本書面に記載される値を有し得る]
 の化合物又はその薬学的に許容しうる塩として存在し得る。

【 0 1 4 6 】

式 V a の化合物は、シス及びトランス立体異性体として存在し得る。本開示は、式 V a 1、V a 2、V a 3 及び V a 4 の化合物と命名される全てのこれらの化合物を包含し、それらの化学構造は図 8 に示される。

【 0 1 4 7 】

さらに、治療における薬剤としての使用のための本明細書に記載される式 V の化合物が提供される。

50

【 0 1 4 8 】

結核の処置及び／又は予防における使用のための本明細書に記載される式Ⅴの化合物も提供される。結核の処置及び／又は予防のための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式Ⅴの化合物の使用も提供される。有効量の本明細書に記載される式Ⅴの化合物を、ヒト又は動物のような哺乳動物に投与することを含む、結核の処置及び／又は予防のための方法も提供される。結核は本書面において記載されるとおりであり得る。

【 0 1 4 9 】

参考文献

1. Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 3886-3892, Aeberg, Veronica et al.
2. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2008), 18(12), 3536-3540, Aberg, Veronica et al. 10
3. Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(15), 5690-5695, Chorell, Erik et al
4. Tetrahedron Letters (2007), 48(26), 4543-4546, Pemberton, Nils et al
5. Bioorganic & Medicinal Chemistry(2012), 20(9), 3128-3142, Chorell, Erik et al
6. Organic & Biomolecular Chemistry(2005), 3(15), 2817-2823, Aaberg, Veronica et al
7. WO2014/185853 A1.
8. Journal of Organic Chemistry (2007), 72(13), 4917-4924, Chorell, Erik et al.
9. Comb. Chem. 2002, 4, 630-639, Emtenaes, Hans et al. 20
10. J. Med. Chem. 2016, 59, 2094-2108, James A. D. Good et al.
11. Cell Chemical Biology 23, 404-414, James A.D. Good et al.
12. PCT/EP2015/076578

【 0 1 5 0 】

本開示は以下の非限定的実施例によりさらに説明される。

【実施例】

【 0 1 5 1 】

本書面において、特に示されていなければ、化学化合物及びラジカルの命名及び描画はプログラムChem Doodleバージョン7.0.1又はバージョン7.0.2を使用して行われた。名称と描画が一致しない場合、化学構造が正しいとみなされるものとする。 30

【 0 1 5 2 】

略号

ANOVA	分散分析	
aq	水性	
BOC	tert-ブチルオキシカルボニル	
BSA	ウシ血清アルブミン	
CFU	コロニー形成単位	
CPME	シクロペンチルメチルエーテル	
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DMAP	ジメチルアミノピリジン	40
DMF	ジメチルホルムアミド	
DCM	ジクロロメタン	
EMB	エタンブトール	
FAB	高速原子衝撃法	
HRMS	高分解能質量分析	
INH	イソニアジド又はイソニコチニルヒドラジド	
IUPAC	国際純正・応用化学連合	
OADC	Middlebrookオレイン酸-アルブミン-デキストロース-カタラーゼ増殖サプリメント (Oleic Albumin Dextrose Catalase Growth Supplement)	
KatG	カタラーゼ-ペルオキシダーゼ	50

MeCN	アセトニトリル
MIC	最小阻害濃度
MicroM	マイクロモル濃度
μ M	マイクロモル濃度
Mtb	マイコバクテリウム・ツベルクローシス
MW	マイクロ波加熱
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴
ND	不検出
nm	ナノメートル
OD	光学密度
λ	波長
OD λ_{600}	600nmでの光学密度
PBS	リン酸緩衝化食塩水緩衝液
PZA	ピラジナミド
RIF	リファンピシン又はリファンピン
RT	室温
rt	室温
sat	飽和
TB	結核
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TWEEN 80	ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート
WT	野生型

【0153】

化学

全般

^1H NMRスペクトルを400又は600 MHz分光計で298Kにて記録し、そして内部標準として溶媒の残留ピークを使用することにより較正した(CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm; $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm; $\text{DMSO}-d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm; $\delta_{\text{C}} = 39.52$ ppm)。全ての最終化合物の純度はLC-MSにより95%であった。

【0154】

実施例1～54

実施例1～54の化合物を、本明細書に記載される参考文献1～11に従って、もしくは同様に、又は本書面に記載されるように製造した。 ^1H NMRデータは新規化合物36～50について提供される。さらに、NMRデータを実施例1、15及び27について示す。表1は実施例1～54についてのデータを示す。

【0155】

例として、実施例1の化合物を以下のように製造した。

【0156】

実施例1

(3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸

シクロプロピルアセトニトリルをエタノール及び塩化アセチルと反応させて、2-シクロプロピル-1-エトキシ-1-エタンイミンを生成し、これを(R)-システイン メチルエステル塩酸塩及び Et_3N と CH_2Cl_2 中で反応させて、後処理無しに2-(シクロプロピルメチル) Δ^2 -1,3-チアゾリン-4-カルボン酸メチルを形成した。DCC及びDMAPで活性化された(1-ナフチル)酢酸を、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオンとDCM中で反応させて5-[1-ヒドロキシ-2-(1-ナフチル)エチリデン]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオンを得た。

これらの2つのビルディングブロックを高温でTFAと反応させて(3*R*)-7-シクロプロピル-4-オキソ-6-{[*m*-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-1-チア-3*a*-アザ-3-インダンカルボン酸ベンジルを得た。THF中LiOH又は含水(2%)アセトニトリル中のLiBr及びEt₃Nを用いた加水分解により(3*R*)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3*a*-アザ-3-インダンカルボン酸(スキーム1)を得た。NMR及びMSデータを表1に示す。

【0157】

【表1】

表1

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
	¹ H-NMR 及び HRMS データ	
1		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3 <i>a</i> -アザ-3-インダンカルボン酸
	¹ H NMR : δ 7.93-7.99 (m, 1H)、7.83-7.92 (m, 2H)、7.46-7.56 (m, 3H)、7.36 (d, J 6.95 Hz, 1H)、5.16 (s, 1H)、4.92-4.97 (m, 1H)、4.45 (d, J 17.29 Hz, 1H)、4.34 (d, J 17.29 Hz, 1H)、3.47-3.56 (m, 2H)、1.62- 1.69 (m, 1H)、0.78-0.96 (m, 2H)、0.56-0.73 (m, 2H)。HRMS (FAB+) : C ₂₂ H ₂₀ NO ₃ S についての(M+1)計算値 378.1164。実測値 : 378.1163。	
2		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-4-オキソ-6-[(7-チアビシクロ[4.3.0]ノナ-1,3,5,8-テトラエン-8-イル)メチル]-1-チア-3 <i>a</i> -アザ-3-インダンカルボン酸
	¹ H NMR (400 MHz、DMSO-d ₆) : δ =d 0.53-0.73 (m, 2H)、0.81-0.97 (m, 2H)、1.56-1.67 (m, 1H)、3.50 (dd J ₁ =1.81 Hz、J ₂ =11.93 Hz、1H)、3.78 (dd J ₁ =9.12 Hz、J ₂ =11.91 Hz、1H)、4.15- 4.30 (m, 2H)、5.37 (dd J ₁ =1.78 Hz、J ₂ =9.10 Hz、1H)、5.61 (s, 1H)、7.35-7.43 (m, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.71-7.77 (m, 1H)、7.97-8.04 (m, 1H)。HRMS (エレクトロスプレーイオン化) C ₂₀ H ₁₆ NO ₃ S ₂ についての[M+Li]計算値 382.0572。実測値 382.0578	
3		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(4-フルオロ-1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3 <i>a</i> -アザ-3-インダンカルボン酸
4		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(4-メチル-1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3 <i>a</i> -アザ-3-インダンカルボン酸

【0158】

10

20

30

40

50

【表 2】

5		(3 <i>S</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
6		5-シクロプロピル-4-[(1-ナフチル)メチル]-2-オキソ-8-(3-チエニル)-7-チア-1-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3,5,8-トリエン-9-カルボン酸
7		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチルオキシ)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
8		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
9		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-4-オキソ-6-[(2,3-キシリル)メチル]-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
10		(3 <i>R</i>)-7-メチル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
11		(<i>N</i> -メチルメトキシアミノ){(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダニル}ホルムアルデヒド
12		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-3-(1 <i>H</i> -1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-1-チア-3a-アザ-4-インダノン
13		5-シクロプロピル-4-[(1-ナフチル)メチル]-2-オキソ-8-フェニル-7-チア-1-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3,5,8-トリエン-9-カルボン酸

【表 3】

14		5-シクロプロピル-4-[(1-ナフチル)メチル]-2-オキソ-8-(<i>m</i> -トリル)-7-チア-1-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3,5,8-トリエン-9-カルボン酸
15		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(2-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
	¹ H NMR (DMSO、400 MHz) δ = 8.13-8.10 (m、1H)、7.95-7.92 (m、1H)、7.67-7.64 (m、2H)、7.54 (s、1H)、7.37-7.31 (m、2H)、5.25 (d、1H、J=8.8 Hz)、5.23 (s、1H)、4.46 (d、1H、J=17.6 Hz)、4.37 (d、1H、J=17.6 Hz)、3.72 (dd、1H、J=9.2、11.6 Hz)、3.51 (d、1H、J=11.6 Hz)、1.74 -1.67 (m、1H)、0.93-0.86 (m、2H)、0.66-0.60 (m、2H) ppm.	
16		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)-6-[(1-ナフチル)メチル]-1-チア-3a-アザ-4-インダノン
17		(3 <i>R</i>)-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-7-(2-チエニル)-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
18		5-シクロプロピル-4-[(1-ナフチル)メチル]-2-オキソ-8-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-4-イル)-7-チア-1-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3,5,8-トリエン-9-カルボン酸
19		8-ベンジル-5-シクロプロピル-4-[(1-ナフチル)メチル]-2-オキソ-7-チア-1-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3,5,8-トリエン-9-カルボン酸
20		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
21		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボキサミド

【表 4】

22		{(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダニル}(フェニルスルホニルアミノ)ホルムアルデヒド
23		(3 <i>R</i>)-7-イソプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
24		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-メチル-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
25		(3 <i>R</i>)-6-[(<i>p</i> -クロロフェニル)メチル]-7-シクロプロピル-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
26		{(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダニル}(メチルスルホニルアミノ)ホルムアルデヒド
27		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-4-オキソ-6-[(<i>m</i> -トリル)メチル]-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
¹ H NMR (400 MHz、DMSO- <i>d</i> ₆) : δ = 7.23-7.19 (m、1H)、7.06-7.00 (m、3H)、5.73 (s、1H)、5.36 (dd、1H、 <i>J</i> =1.6、9.2 Hz)、3.93 (ABq、2H、 <i>J</i> =18.2 Hz)、3.77 (dd、1H、 <i>J</i> =9.2 Hz、12 Hz)、3.50 (dd、1H、 <i>J</i> =1.6 Hz、11.6 Hz)、2.28 (s、3H)、1.46-1.39 (m、1H)、0.95-0.82 (m、2H)、0.65-0.60 (m、1H)、0.59-0.49 (m、1H) ppm.		
28		(3 <i>R</i>)-7-イソプロピル-4-オキソ-6-[2-(<i>m</i> -トリル)エチル]-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
29		7-(1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-6-[(1-ナフチルオキシ)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸

10

20

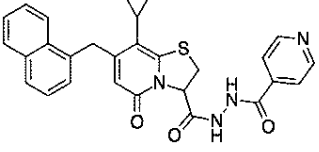
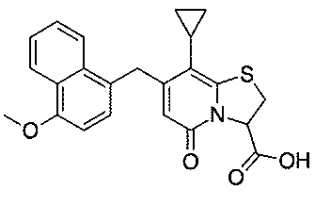
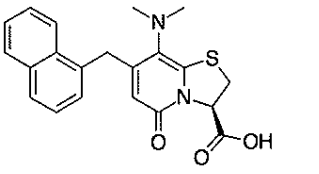
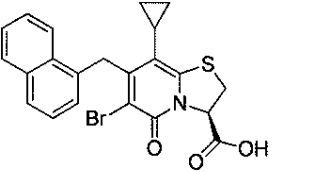
30

40

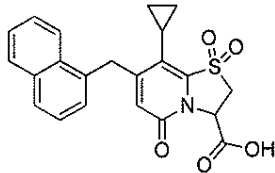
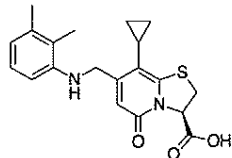
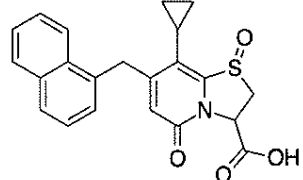
【表 5】

30		(3 <i>R</i>)-6-[(4-ブロモ-1-ナフチル)メチル]-7-シクロプロピル-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
31		7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-1-チア-3a-アザ-4-インダノン
32		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-5-(ヒドロキシメチル)-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
33		(3 <i>S</i>)-3-アミノ-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-1-チア-3a-アザ-4-インダノン
34		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-2-フェニル-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
35		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-2-メトキシ-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
36		7-シクロプロピル-4-オキソ-6-[[m-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
	¹ H NMR (400 MHz、DMSO-d ₆) : δ = 13.37 (br s、1H)、7.65–7.52 (m、4H)、5.71 (s、1H)、5.39 (dd、J=1.8、9.1 Hz、1H)、4.16–4.04 (m、2H)、3.78 (dd、J=9.2、11.9 Hz、1H)、3.50 (dd、J=1.8、11.9 Hz、1H)、1.45–1.36 (m、1H)、0.95–0.83 (m、2H)、0.68–0.59 (m、1H)、0.57–0.48 (m、1H) ppm. HRMS (ES[+]) (m/z) : C ₁₉ H ₁₇ F ₃ NO ₃ S についての [M+H] ⁺ 計算値、396.0876 ; 実測値、396.0869	
37		7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸 2-[[2-[1-(ヒドロキシメチル)プロピルアミノ]エチルアミノ]ブチル
	¹ H NMR (400 MHz、DMSO-d ₆) : δ = 7.78 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.74–7.64 (m、	

【表 6】

		2H)、7.60–7.53 (m, 1H)、7.41–7.33 (m, 2H)、7.24–7.18 (m, 1H)、6.09 (s, 1H)、5.52 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.35–4.11 (m, 4H)、3.62 (d, J=11.2 Hz, 1H)、3.48 (dd, J=8.4 Hz, 1H)、3.39–3.13 (m, 3H)、2.95–2.70 (m, 5H)、1.66–1.50 (m, 4H)、1.37–1.06 (m, 7H)、0.77–0.56 (m, 4H) ppm.
38		[7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダニル](2-イソニコチノイルヒドラジノ)ホルムアルデヒド
		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ = 8.48 (br s, 2H)、7.87–7.85 (m, 1H)、7.81–7.71 (m, 4H)、7.66–7.59 (m, 2H)、7.45–7.38 (m, 4H)、6.14 (s, 1H)、5.60 (d, J=8.8 Hz, 1H)、4.13 (dd, J=15.6, 49.2 Hz, 2H)、3.69 (d, J=11.6 Hz, 1H)、3.55 (dd, J=8.8, 11.6 Hz, 1H)、1.44–1.35 (m, 1H)、0.94–0.85 (m, 2H)、0.70–0.63 (m, 2H) ppm.
39		7-シクロプロピル-6-[(4-メトキシ-1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ = 13.35 (bs, 1H)、8.21 (d, 1H, J=2 Hz)、7.79 (d, 1H, J=1.2 Hz)、7.56–7.49 (m, 2H)、7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz)、6.97 (d, 1H, J=8.0 Hz)、5.32 (dd, 1H, J=1.6, 9.2 Hz)、5.23 (s, 1H)、4.34.39 (d, 1H, J=17.2 Hz)、4.30 (d, 1H, J=17.6 Hz)、3.98 (s, 3H)、3.79 (dd, 1H, J=2.8, 9.0 Hz)、3.50 (dd, 1H, J=1.6, 12 Hz)、1.76–1.70 (m, 1H)、0.98–0.86 (m, 2)、0.78–0.74 (m, 1H)、0.66–0.60 (m, 1H) ppm. HRMS (ESI+) (m/z) : C ₂₃ H ₂₁ NNaO ₄ S についての [M+ Na] ⁺ 計算値、430.1089 ; 実測値、430.1071
40		(3R)-7-(ジメチルアミノ)-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H)、7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.57 - 7.46 (m, 3H)、7.40 (d, J=6.9 Hz, 1H)、5.69 (s, 1H)、5.60 (d, J=8.7 Hz, 1H)、4.45 (s, 2H)、3.92 (dd, J=12.0, 8.8 Hz, 1H)、3.69 (d, J=12.0 Hz, 1H)、2.70 (s, 6H).
41		(3R)-5-ブromo-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13.65 (br s, 1H)、8.28 (d, J=8.4 Hz, 1H)、

【表 7】

		7.99–7.95 (m, 1 H)、7.81 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.68–7.56 (m, 2H)、7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H)、6.77 (d, J=7.1 Hz, 1H)、5.58 (dd, J=1.4, 9.2 Hz, 1H)、4.74 (dd, J=16.1, 51.0 Hz, 2H)、3.89 (dd, J=9.2, 12.0 Hz, 1H)、3.59 (dd, J=1.7, 12.0 Hz, 1H)、1.46–1.37 (m, 1H)、0.69–0.58 (m, 2H)、0.53–0.38 (m, 2H) ppm.
42		7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-1,1-ジオキソ-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ = 13.82 (br s, 1H)、8.00–7.97 (m, 1H)、7.93–7.89 (m, 2H)、7.57–7.51 (m, 3H)、7.41 (d, J=6.4 Hz, 1H)、5.73 (s, 1H)、5.33 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H)、4.59 (ABq, 2H, J=35 Hz)、4.16–4.04 (m, 2H)、1.89–1.82 (m, 1H)、1.24–1.19 (m, 1H)、1.04–0.94 (m, 2H)、0.82–0.73 (m, 1H) ppm. HRMS 計算値 : [M+H] ⁺ : 410.1056 ; 実測値 : 410.1079
43		(3 <i>R</i>)-7-シクロプロピル-4-オキソ-6-[(2,3-キシリジノ)メチル]-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
		¹ H NMR (600 MHz, MeOH-d ₄) : δ = 6.82 (t, 1H, J=7.8 Hz)、6.47 (d, 1H, J=7.2 Hz)、6.23 (s, 1H)、6.7 (d, 1H, J=8.4 Hz)、5.54 (d, 1H, J=7.8)、4.48 (ABq, 2H, J=13.1 Hz)、3.81 (dd, 1H, J=9, 12 Hz)、3.59 (dd, 1H, J=1.2, 12 Hz)、2.24 (s, 3H)、2.13 (s, 3H)、1.75–1.71 (m, 1H)、1.04–1.00 (m, 1H)、0.97–0.93 (m, 1H)、0.73–0.68 (m, 2H) ppm. HRMS 計算値 M+H ⁺ : 371.1424 ; 実測値 : 371.1390
44		7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-1-オキソ-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) : δ = 7.93–7.83 (m, 3H)、7.52–7.46 (m, 3H)、7.39 (d, 1H, J=6.4 Hz)、5.95 (s, 1H)、5.49 (bs, 1H)、4.69 (d, 1H, J=18 Hz)、4.60 (d, 1H, J=18 Hz)、3.91 (dd, 1H, J=5.2, 13.6 Hz)、3.79 (dd, 1H, J=7.6, 13.6 Hz)、2.03–1.96 (m, 1H)、1.22–1.17 (m, 2H)、1.12–1.08 (m, 1H)、0.96–0.95 (m, 1H) ppm. MS 計算値 : [M+H] ⁺ : 394.1、実測値 : 394.2

10

20

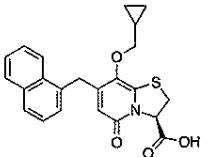
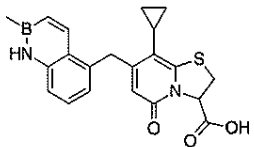
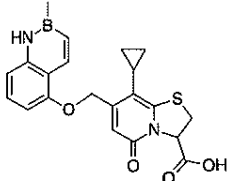
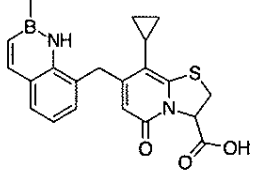
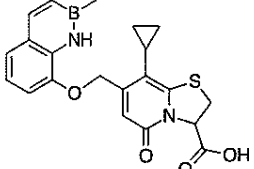
30

40

【表 8】

45		(3R)-7-エトキシ-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
	^1H NMR、400 MHz、(DMSO) δ 1.27 (t、J=7.0 Hz、3H)、3.58 (dd、J=1.8、11.9 Hz、1H)、3.82-4.0 (m、3H)、4.29 (dd、J=16.8、25.7 Hz、2H)、5.34 (dd、J=1.7、8.9 Hz、1H)、5.36 (s、1H)、7.43 (dd、J=1.1、7.0 Hz、1H)、7.47-7.57 (m、3H)、7.85-7.99 (m、3H).	
46		(3R)-7-シクロプロピル-2,2-ジメチル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
	^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ =13.50 (br s、1H)、7.98-7.96 (m、1H)、7.92-7.87 (m、2H)、7.55-7.48 (m、3H)、7.38 (d、J=6.8 Hz、1H)、5.22 (s、1H)、4.80 (s、1H)、4.49-4.40 (m、2H)、1.73-1.67 (m、1H)、1.58 (s、3H)、1.53 (s、3H)、0.96-0.82 (m、2H)、0.73-0.60 (m、2H) ppm. HRMS 計算値 : [M+H] $^+$: 406.1470 ; 実測値 : 406.1510	
47		(3R)-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
	^1H NMR、400 MHz、(DMSO) δ 3.62 (dd、J=1.2、11.9 Hz、1H)、3.88 (dd、J=9.2、11.9 Hz、1H)、4.38 (s、2H)、5.40 (s、1H)、5.46 (d、J=9.2 Hz、1H)、7.39-7.42 (m、1H)、7.49-7.58 (m、3H)、7.74-7.80 (m、1H)、7.89-7.94 (m、1H)、7.96-8.01 (m、1H).	
48		(3R)-7-イソブトキシ-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
	^1H NMR、400 MHz、(DMSO) δ 0.92-0.96 (m、6H)、1.88-1.99 (m、1H)、3.52-3.61 (m、2H)、3.68 (dd、J=6.4、8.6 Hz、1H)、3.87 (dd、J=8.9、11.9 Hz、1H)、4.29 (dd、J=16.9、23.5 Hz、2H)、5.33 (dd、J=1.5、8.9 Hz、1H)、5.36 (s、1H)、7.41-7.44 (m、1H)、7.48-7.57 (m、3H)、7.86-7.98 (m、3H).	
49		(3R)-7-シクロプロピル-6-[(2-メトキシ-1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
	^1H NMR、400 MHz、(DMSO- d_6 、400 MHz) : δ =13.33 (bs、1H)、7.97 (d、1H、	

【表 9】

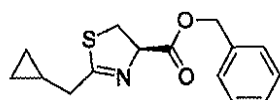
		J=8.8 Hz)、7.92 (dd、1H、J=1.2、8.4 Hz)、7.69 (d、1H、J=8.4 Hz)、7.53 (d、1H、J=9.2 Hz)、7.47 (ddd、1H、J=1.2、6.8、8.5 Hz)、7.39-7.34 (m、1H)、5.29 (dd、1H、J=1.6、9.2 Hz)、4.94 (s、1H)、4.42 (d、1H、J=18 Hz)、4.33 (d、1H、J=18 Hz)、3.91 (s、3H)、3.79 (dd、1H、J=2.8、9.2 Hz)、3.49 (dd、1H、J=1.6、11.6 Hz)、1.91-1.85 (m、1H)、1.09-0.97 (m、2H)、0.83-0.78 (m、1H)、0.73-0.67 (m、1H) ppm.
50		(3R)-7-(シクロプロピルメチル)-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
		¹ H NMR、400 MHz、(DMSO) δ 0.24-0.30 (m、2H)、0.51-0.57 (m、2H)、1.11-1.24 (m、1H)、3.57 (dd、J=1.7、11.9 Hz、1H)、3.71 (dABq、J=7.2、14.5 Hz、2H)、3.87 (dd、J=8.9、11.9 Hz、1H)、4.31 (dd、J=16.6、28.4 Hz、2H)、5.31-5.35 (m、2H)、7.41-7.45 (m、1H)、7.47-7.57 (m、3H)、7.85-7.99 (m、3H).
51		7-シクロプロピル-6-[(2-メチル-1-アザ-2-ボラ-1H-ナフタ-5-イル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
52		7-シクロプロピル-6-[(2-メチル-1-アザ-2-ボラ-1H-ナフタ-5-イルオキシ)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
53		7-シクロプロピル-6-[(2-メチル-1-アザ-2-ボラ-1H-ナフタ-8-イル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸
54		7-シクロプロピル-6-[(2-メチル-1-アザ-2-ボラ-1H-ナフタ-8-イルオキシ)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸

【0166】

中間体

(4R)-2-(シクロプロピルメチル)Δ²-1,3-チアゾリン-4-カルボン酸ベンジル

【化 4 4】

Et₃N (0.28mL、206mg、2.0mmol)を、(R)-システイン ベンジルエステル塩酸塩(

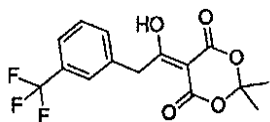
50

506m g、2.0mmol)及び2-シクロプロピル-1-エトキシ-1-エタンイミン塩酸塩(368m g、2.2mmol)の乾燥CH₂Cl₂(20mL)中の溶液にRTで加えた。Et₃Nの添加後数分以内に沈殿が始まった。反応混合物をRTで18時間攪拌し、そしてCH₂Cl₂で希釈した。NaHCO₃(sat aq、10mL)を加え、そして相を分離した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、そして合わせた有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、そして真空濃縮して587m g 淡黄色油状物を得た。カラムクロマトグラフィー(Biotage 50 g、ヘプタン中10-30% EtOAc)により精製して生成物324m g (58%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (600 MHz、CHCl₃): δ 7.35 (m、5H)、5.24 (dd、J=12.6、22.8 Hz、2H)、5.10 (m、1H)、3.53 (m、2H)、2.46 (m、2H)、0.98 (m、1H)、0.57 (m、2H)、0.22 (m、2H)。

【0167】

5-{1-ヒドロキシ-2-[m-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン}-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン

【化45】

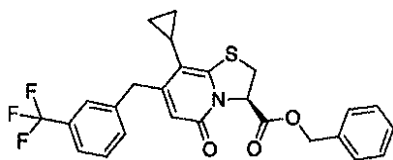


3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (1.22 g、6.0mmol)、メルドラム酸(908m g、6.3mmol)及びDMAP (770m g、6.3mmol)をCH₂Cl₂(20mL)に溶解し、そして0に冷却した。DCC(CH₂Cl₂中1M、7.8mL、7.8mmol)を冷却した溶液に滴下して、0で2時間攪拌し、次いで終夜RTで攪拌した。KHSO₄(6% aq、12mL)を加え、そして得られた沈殿物をろ別した。ろ液をKHSO₄(6% aq、5x20mL)、H₂O (20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)そして真空濃縮した。得られた淡赤色固形物をCH₂Cl₂に懸濁させ、懸濁液をろ過し、そして真空濃縮して暗紫色固形物2.03gを得た。これは表題生成物であったが純度100%ではなかった。しかし、純度は続けて用いるために十分良好であった。¹H NMR (400 MHz、CHCl₃): δ 15.37 (br s、1H)、7.67-7.62 (m、1H)、7.61-7.53 (m、2H)、7.48-7.42 (m、1H)、4.48 (s、2H)、1.73 (s、6H)

【0168】

(3R)-7-シクロプロピル-4-オキソ-6-{[m-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸ベンジル

【化46】



TFA (84μL、0.11mmol)を、(4R)-2-(シクロプロピルメチル)Δ²-1,3-チアゾリン-4-カルボン酸ベンジル(151m g、0.55mmol)及び5-{1-ヒドロキシ-2-[m-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン}-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(543m g、1.65mmol)のDCE(15mL)中の溶液に加えた。MWにより120に2分30秒加熱した。反応混合物をRTに冷却し、CH₂Cl₂(40mL)で希釈し、そしてNaHCO₃(sat aq、5mL)及びH₂O (5mL)を加えた。相を分離し、そして水相をCH₂Cl₂(3x15mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、そして真空濃縮して586m g 褐色油状物を得た。カラムクロマトグラフィー(最初にBiotage 50 g、ヘプタン中30-85% EtOAc、次いで10g Biotage)による2回の連続精製により生成物69m g (26%)を淡黄色非晶質固形物として得た。¹H NMR (600 MHz、CHCl₃): δ 7.49 (m、1H)、7.45 (m、1H)、7.40 (m、1H)、7.34-7.29 (m、6H)、5.99 (s、1H)、5.64 (dd、1.8、8.4 Hz、1H)、5.22 (dd、12、19 Hz、2H)、4.07 (d、15.6Hz、1H)、3.98 (d、16Hz、1H)、3.63 (dd、9.0、12.0 Hz、1H)、3.47 (dd、2、12 Hz、1H)、1.36 (m、1H)、0.92 (m、1H)、0.85 (m、1H)、0.62 (m、2H) ppm。

【0169】

10

20

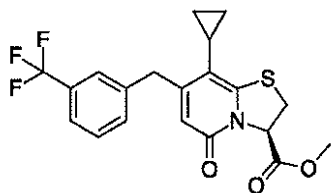
30

40

50

(3R)-7-シクロプロピル-4-オキソ-6-{[m-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-1-チ
ア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸メチル

【化 4 7】



^1H NMR (400 MHz, CHCl_3): δ 7.48-7.52 (m, 1H)、7.35-7.46 (m, 3H)、5.99-6.01 (m, 1H)、5.61 (dd, $J=2.3, 8.6$ Hz, 1H)、4.09 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、3.99 (d, $J=16.0$ Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.66 (dd, $J=8.6, 11.6$ Hz, 1H)、3.50 (dd, $J=2.3, 11.6$ Hz, 1H)、1.33-1.42 (m, 1H)、0.83-0.97 (m, 2H)、0.60-0.70 (m, 2H)。

【0170】

生物学

マイコバクテリウム・ツベルクローシスのバイオフィルム阻害

実施例1～50の化合物をDMSOに溶解し、そしてマイコバクテリウム・ツベルクローシスのバイオフィルム阻害について、以下に記載されるように10 microM、25 microM、50 microM及び/又は100 microMで試験した。バイオフィルム阻害の測定は、試験された結核菌の視診により行われた。各濃度について、3回又はそれ以上の測定を行い、次いで平均値を計算した。各測定について、バイオフィルム阻害は、完全、部分的又は起こっていないとみなされた。完全又は十分なバイオフィルム阻害は、試験された結核菌がどれもバイオフィルムを示さない、すなわち阻害が100%であることを意味する。部分的バイオフィルム阻害は、結核菌が破壊されたかつ/又は限定されたバイオフィルムを示すことを意味する。計算の簡潔さのために、部分的バイオフィルム阻害が観察された場合に50%の阻害値を設定した。バイオフィルム阻害は、全ての試験された結核菌がバイオフィルムを示した場合、すなわちバイオフィルム阻害が0%であった場合に起こっていないとみなされた。

【0171】

実施例1～54の化合物のいくつかは、十分なバイオフィルム阻害が起こる濃度を見つけるためにも試験された。結果を以下の表2に示し、そしてこの方法で試験された全ての化合物は、表2において「 μM での十分なバイオフィルム阻害」の欄に示されるように十分なバイオフィルム阻害を有することが見出された。

【0172】

マイコバクテリウム・ツベルクローシスのバイオフィルム阻害の測定は以下のように行った。細菌バイオフィルムを、マイコバクテリウム・ツベルクローシス・エルトマン (*Mycobacterium tuberculosis* Erdman) の定常期プランクトン培養をソートン培地 (HiMedia laboratoriesから入手可能) に1:100希釈で播種し、37℃で5% CO_2 にてインキュベーションした。培養容器を3週間酸素を制限するために固く締めて、次いで通気した。実施例1～50の化合物が含まれ、これは播種の時点でバイオフィルム培養に加えられた。実施例1～50の化合物を用いて行われた全てのアッセイにおいて、対照サンプルをDMSOピヒクルで処理した。使用された濃度で、バイオフィルム形成又はMtb生理学に対してDMSO自体の効果は無かったということが確認された。

【0173】

クリスタルバイオレット染色。バイオフィルムを直前に記載したように96ウェルプレートで実施例1～50の存在下及び存在しない場合に培養し、培地を吸引し、そしてプレートを水で3回穏やかに洗浄した。プレートを0.5%クリスタルバイオレットで15分間染色し、水で3回洗浄し、そして風乾した。染色を定量するために、45%酢酸を使用して各ウェルを脱染し、ホルマリンで1:10希釈し、そして $\text{OD}_{\lambda 600}$ で読み出した。

【0174】

バイオフィルム条件でのストレス及び耐性アッセイ。Mtbをバイオフィルム形成条件で

ソートン培地中で実施例 1 ~ 50 の存在下及び存在しない場合に増殖させた。3 週間後、容器を開封し、そして抗生物質又は H_2O_2 の濃縮溶液を培養液の表面下にピペットで移した。示されたストレスに 2 週間曝露した後、細菌を各ウェルから採取し、遠心分離してペレットにし、そしてリン酸緩衝化食塩水(PBS)中1% Tween 80に再懸濁させた。ガラスビーズを各チューブに加え、そしてチューブを終夜室温で振盪して細菌を解離させた。連続希釈をCFUを数え上げるためにプレーティングした。

【 0 1 7 5 】

通気プランクトン条件でのストレス及び耐性アッセイ。通気増殖曲線のために、Mtbを、0.05% Tween 20を含有するソートン培地中に光学密度0.08で播種した。DMSO(対照)、実施例 1 の化合物25 μ M、又は0.25 μ g/ml INHを示されたように加えた。OD $_{\lambda 600}$ の変化をモニタリングした。10 日のプランクトン増殖の後、培養物を7H11寒天プレートにプレーティングして細菌CFUを数えた。7H11寒天プレート(SigmaAldrichから入手可能)。pH及びニトロソ化ストレスアッセイのために、Mtbを、0.05% Tween 80を含有するソートン培地でMTIの存在下及び存在しない場合に、そして示されたpH及びNaNO濃度で37 °Cにて増殖させた。示された時点に、培養物をピペットで混合し、そして少量サンプルを取り出してCFUのためにプレーティングした。

【 0 1 7 6 】

バイオフィルム阻害測定の結果を表 2 に示す。

【 0 1 7 7 】

【表 10】

表 2

実施例 番号	平均%阻害				μM での十分なバイオフィルム阻害
	10 μM	25 μM	50 μM	100 μM	
1	100	100			2.5 μM 、7.5 μM 、2.5 μM 、10 μM
2	63	100	75		25 μM 、25 μM
3	100	100	100		50 μM
4	100	100	100		25 μM 、25 μM 、25 μM
5	100	100	100		5 μM 、5 μM
6	50	88	100	100	30 μM 、30 μM 、30 μM
7	50	100	100		25 μM 、25 μM 、25 μM
8	75	63	75		25 μM 、25 μM
9	50	87	87		25 μM 、25 μM
10	69	100	100		
11	75	38	88		
12	12	50	87		
13	62	75	100		50 μM 、50 μM
14	0	88	100		
15	87	100	100		50 μM
16	25	62	100		
17	25	38	100		50 μM 、50 μM
18	12	12	38		
19	0	0	88	100	
20	75	100	100		25 μM 、25 μM 、
21	12	100	100		
22		38	25		
23		12	50		
24		12	62		
25		12	50		
26					50 μM
27	75	88	100		25 μM 、25 μM 、25 μM
28					50 μM 、50 μM
29					50 μM 、50 μM
30					50 μM
31			100		

【0178】

【表 1 1】

32					50 μ M、50 μ M
33					25 μ M、25 μ M、25 μ M
34			25		30 μ M、30 μ M、30 μ M
35		25		75	50 μ M、50 μ M
36	100	100	100		
37	100	100	100		
38	100	100	100		25 μ M、25 μ M、25 μ M
39	50	100	100		
40	50	100	50		
41	25	62	88	100	
42	50	12	12		
43		50	100		
44	25	75	100		
45		50	25		
46		62	38		
47			100		>50 μ M
48			50		
49					25 μ M、25 μ M、25 μ M
50			25		

【0 1 7 9】

化合物(3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸、すなわち実施例 1 の化合物の存在しない場合又は存在下でのマイコバクテリウム・ツベルクローシス菌のイソニアジドを用いた処置

図5aは、0.05% DMSOを含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート、及び播種の時点でプレート上に置いた水5 μ lをスポットしたディスクを示す。写真は37、5%CO₂で4週間インキュベートした後に撮影された。

【0 1 8 0】

図5bは、0.05%DMSOを含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート及び播種の時点でプレート上に置いた0.5m g/ml INH 5 μ lをスポットしたディスクを示す。写真は37、5%CO₂で4週間インキュベートした後に撮影された。

【0 1 8 1】

図5cは、25 μ M (3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸のDMSO溶液を含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート及び、及び播種の時点でプレート上に置いた水5 μ lをスポットしたディスクを示す。写真は37、5%CO₂で4週間インキュベートした後に撮影された。

【0 1 8 2】

図5dは、25 μ M (3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸のDMSO溶液を含有し、そして 1.959×10^8 CFUのマイコバクテリウム・ツベルクローシスを播種された寒天プレート、及び播種の時点でプレート上に置いた0.5m g/ml INH 5 μ lをスポットしたディスクを示す。写真は37、5%CO₂で4週間

インキュベートした後に撮影された。

【0183】

図6について、それぞれ25 μ Mの実施例1の化合物及び実施例19の化合物の存在下で、並びにそれぞれ実施例1の化合物及び実施例19の化合物の存在しない場合に、Mtbをソートン培地に播種し、そして酸素を制限するために密封した。3週間後、容器を開封し、そして示された濃度のINHを培養物の表面下にピペットで移した。INHに2週間曝露した後、各ウェルから細菌を採取し、遠心分離してペレットにし、そしてリン酸緩衝食塩水(PBS)中1% Tween 80に再懸濁させた。ガラスビーズを各チューブに加え、そしてチューブを終夜室温で振盪して細菌を解離させた。段階希釈をプレーティングしてコロニー形成単位を数えた。

10

【0184】

図6は、それぞれ加えられたイソニアジド、加えられたイソニアジドと実施例1の化合物との組み合わせ、及び加えられたイソニアジドと実施例19の化合物との組み合わせの濃度の関数としての処置及び未処置の結核菌のコロニー形成単位の比を示す。グラフにおいて、「対照」は、イソニアジドのみ及びDMSOが加えられたことを意味し、「実施例1」はイソニアジドと実施例1の化合物との組み合わせが加えられたことを意味し、そして「実施例19」は、イソニアジドと実施例19の化合物との組み合わせが加えられたことを意味する。グラフにおいて、濃度はイソニアジドの濃度を指す。それぞれ実施例1及び実施例19の化合物の濃度は、それぞれ50 μ M及び25 μ Mであった。処置がイソニアジドのみを用いて行われた場合(対照)、結核菌が残っているということを見ることができる。しかし、実施例1の化合物と組み合わせ、又は実施例19の化合物と組み合わせでイソニアジドが使用された場合、結核菌を検出することはできなかった。この書面において、NDは不検出、すなわち結核菌が検出できなかったことを表す。

20

【0185】

以下の結論を上記実験より導くことができる。

【0186】

イソニアジドのみ、すなわち、(3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸及び実施例19の化合物の存在しない場合は、マイコバクテリウム・ツベルクローシスは根絶されなかった。

【0187】

(3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸のみ、すなわちイソニアジドの存在しない場合は、マイコバクテリウム・ツベルクローシスは根絶されなかった。

30

【0188】

イソニアジドと実施例1の化合物(すなわち、(3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸)との組み合わせは、マイコバクテリウム・ツベルクローシスを根絶した。

【0189】

イソニアジドと実施例19の化合物(すなわち、8-ベンジル-5-シクロプロピル-4-[(1-ナフチル)メチル]-2-オキソ-7-チア-1-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3,5,8-トリエン-9-カルボン酸)との組み合わせは、マイコバクテリウム・ツベルクローシスを根絶した。

40

【0190】

野生型マイコバクテリウム・ツベルクローシス菌の処置の、カタラーゼkatGにおける変異を特徴とするマイコバクテリウム・ツベルクローシス菌の処置との比較

エルトマン野生型マイコバクテリウム・ツベルクローシス菌の処置

(3R)-7-シクロプロピル-6-[(1-ナフチル)メチル]-4-オキソ-1-チア-3a-アザ-3-インダンカルボン酸(実施例1)のINH感受性に対する効果は、25 μ M 実施例1及び/又は0.25 μ g/ml INH、(これはINH (0.02-0.06 μ g/ml)のMICの約10倍)を含有するクランクトン通気Mtb培養をインキュベートし、そしてOD₆₀₀の変化として増殖を経時的にモニタリングすることにより実証された。実施例1の化合物もINHも含まない対照と比較を行った。

50

【0191】

図8aは、これらの条件下で、実施例1のみがMtbの増殖を遅くし、29時間から52時間に倍加時間を増加させたということを示し、実施例1がMtb増殖に対して比較的少量ではあるが有意な影響を有しているということを実証した。INH又はINH+実施例1の組み合わせを用いた処置は、 $OD\lambda_{600}$ により測定してMtb増殖を完全に阻害した。

【0192】

図8bは、Mtb生存能に対する効果の決定を示す。サンプルを播種の240時間後に各増殖曲線培養物から採取し、そしてコロニー形成単位(CFU)を数えるためにプレーティングした。実施例1での処置は、対照と比較して培養において7.6倍少ないMtbを生じ、この化合物単独がいくらかの阻害特性を有するということをサポートした。INHのみ又は組み合わせINH+実施例1を用いた処置は $OD\lambda_{600}$ により測定して増殖を阻害したが、INH+実施例1の組み合わせのみが培養可能細菌の全てを排除した。対照的に、INHのみを用いて10日間処置された培養物において数千CFU/mlが生存可能なままであり、これはこの抗生物質の静菌性質を反映する。

10

【0193】

図8c~8fは、寒天上にプレーティングされたWT株の菌叢を示す。図8cは対照として行われた実験を示し、すなわち、実施例1の化合物もINHも存在しなかった。図8dはINHの存在下で行われた実験を示す。図8eは、実施例1の存在下で行われた実験を示す。図8fは、実施例1及びINHの組み合わせの存在下で行われた実験を示す。実施例1の化合物とINHとの組み合わせのみがWT Mtbを根絶したということが観察された。

20

【0194】

図8a及び8bに示される結果は、INH+実施例1が互いに相乗作用して殺菌作用結果を生じたということを実証する。結論は、この組み合わせが処置期間を短縮し得るということである。

【0195】

カタラーゼkatGにおいて変異を有するマイコバクテリウム・ツベルクローシス INH耐性菌の処置

この実験を、カタラーゼkatGにおける変異を有するMtbをWT Mtbの代わりに使用した事以外は、WT Mtbを使用した上の実験と同様にして行った。INH耐性株は、イソニアジドを含有するプレート上にエルトマンWT株を行い、そして細菌の耐性コロニーを選択することにより誘導された。使用前に、katG遺伝子を配列決定して変異を決定した。

30

【0196】

INHに対するMtb耐性は、一般的にはカタラーゼkatGにおける変異により発生する。katGのアミノ酸6においてフレームシフトを有するMtb分離株(katGFSAA6)を、プランクトン培養で実施例1の化合物25 μ M、INH 0.25 μ g/ml、又はINHと実施例1の化合物との組み合わせの存在下又は存在しない場合に増殖した場合。実施例1の化合物もINHも含んでいない対照との比較を行った。

【0197】

図9aは、実施例1の化合物が単独でkatGFSAA6株の倍加時間を23から48まで減少させたということを示す。これは、WT Mtbにおいて観察されたものと同様である(図8a)。katGFSAA6株は、INH単独に対して有意により耐性であり、そしてINHの存在下で55時間の倍加時間で増殖することができたが、WT Mtb増殖はINHの存在下でのプランクトン培養において検出不能であった(図8a)。

40

【0198】

しかし、図9bは、組み合わせINH+実施例1の存在下で、katGFSAA6株が $OD\lambda_{600}$ に基づいて複製することができないということを示し、そして我々が10日後にこれらのプランクトン培養から細菌をプレーティングした場合、培養可能なCFUは残っていなかった。

【0199】

図9c~9fは寒天上にプレーティングされたkatGFSAA6株の菌叢を示す。図9cは、対照として行った実験を示し、すなわち、実施例1の化合物もINHも存在していなかった。図9d

50

はINHの存在下で行った実験を示す。図9eは実施例1の化合物の存在下で行った実験を示す。図9fは実施例1の化合物とINHとの組み合わせの存在下で行った実験を示す。実施例1又はINHのみを含む実験について、変異体は増殖することができるということが観察された(図9d及び9e)。対照的に、図9fに示されるように、katGFSAA6株は、INH+実施例1の存在下で寒天上で増殖せず、これらの細菌がこの組み合わせに対して感受性であることを実証した。INH+実施例1を含有するプレートでコロニーを単離できないことは、この組み合わせが、INHの存在下で通常は増殖する全てのkatG変異体について毒性であるということを示す。

【0200】

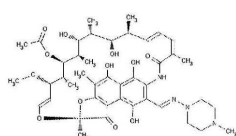
全体でこれらのデータは、INH+実施例1の組み合わせがINH耐性katG変異体の増殖及び生存を遮断し、それによりINH処置に対するkatG変異体の感受性を回復するということを示す。

【0201】

それぞれ図8及び図9において示される結果に関するさらなるコメント。

それぞれ0.25 µg/ml INH、25 µM実施例1又は組み合わせの存在下でのプランクトン条件での増殖された、図8a～8bはWT Mtb、そして図9a～9bはkatGFSAA6 Mtbについての結果を示す。培養物吸光度を経時的に測定しそしてCFUを播種の10日後にプレーティングした。誤差バーは2つのサンプルの範囲を表す。差異の有意性を、ANOVAによりP値を計算することにより決定した。* P < 0.05. ** P < 0.01. *** P < 0.001. **** P < 0.0001. (B, E) ND=不検出；検出限界 = 1 CFU/ml. (c) WT又は(f) katGFSAA6 Mtb株を、INH、実施例1、又はINH+実施例1の組み合わせを含有するソートン寒天プレート上にプレーティングした。INHと実施例1の化合物との組み合わせはWT Mtbを根絶し、そしてまたkatGFSAA6に変異を有するMtbも根絶したと結論付けられた。

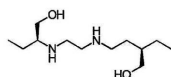
【図1】



リファンピシン

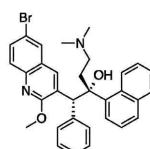


ピラジナミド



エタンブトール

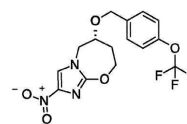
【図2】



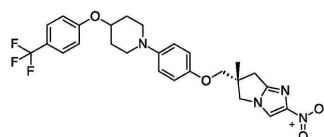
ベダキリン



エチオナミド

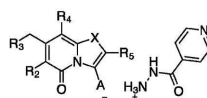


デラマニド

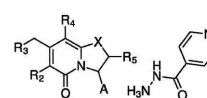


プレトマニド

【図3】

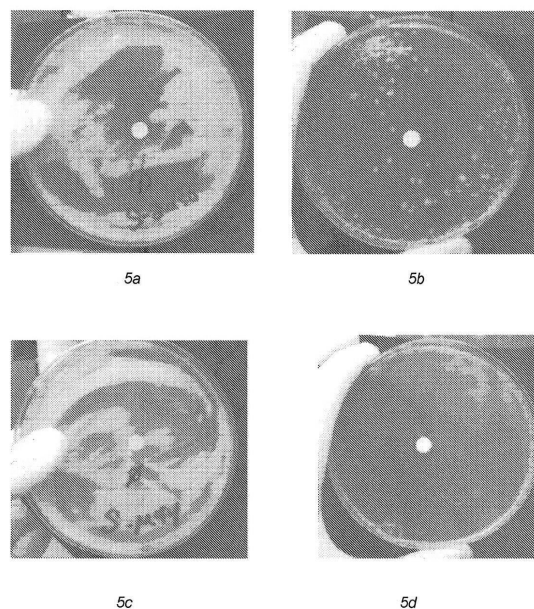


式 IIIa



式 IIIb

【 図 5 】



【圖 8】

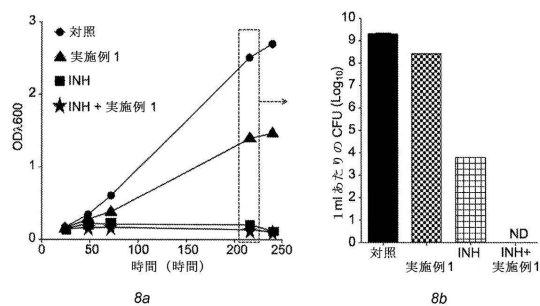
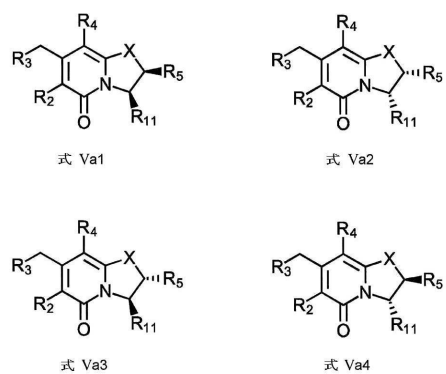
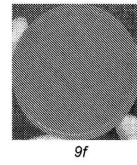
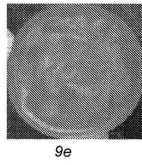
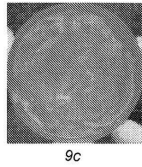
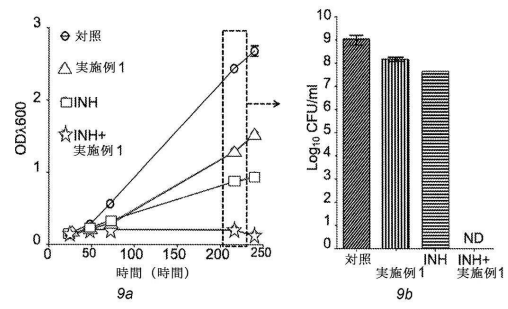


Figure 10 consists of four circular grayscale images arranged in a 2x2 grid. The top-left image is labeled '8c' and shows a bright, irregular, cloud-like pattern on a dark background. The top-right image is labeled '8d' and shows a more uniform, textured gray surface. The bottom-left image is labeled '8e' and shows a bright, irregular, cloud-like pattern on a dark background, similar to 8c. The bottom-right image is labeled '8f' and shows a more uniform, textured gray surface, similar to 8d.



【図 9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/5365	(2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
A 6 1 K	31/606	(2006.01)	A 6 1 K	31/606	
A 6 1 K	31/69	(2006.01)	A 6 1 K	31/69	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 4 5
C 0 7 F	5/02	(2006.01)	C 0 7 F	5/02	C S P D

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 クリスティーナ・エル・スターリングス

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 0 1 . セント・ルイス . アパートメント 4 0 5 . ワシントン・ア
ヴェニュー 1 0 1 5

(72)発明者 フレドリック・アルムクヴィスト

スウェーデン王国 9 0 4 2 0 ウメオ . ティーマー・マンスガタン 1 7

(72)発明者 ケリー・フレンティー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 0 . ジャマイカ・ブレイン . ロックウッド・ストリー
ト 1 0

(72)発明者 ジェームズ・アーサー・ダドリー・グッド

イギリス国ダラム ディー・エイチ 1 5 エスイー . オールド・ドライバーン・ウェイ 4 7 ディー

(72)発明者 フリーティオフ・ポーンテーン

スウェーデン王国 4 3 6 4 0 アスキム . ヘーガベルグスヴェーゲン 4

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 3 3 9 3 9 (J P , A)

CHORELL, E. et al. , Bioorganic & Medicinal Chemistry , 2012年 , Vol.20, No.9 , pp.3128-31
42.

ABERG, V. et al. , Organic & Biomolecular Chemistry , 2005年 , Vol.3, No.15 , pp.2817-2823

.

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 1 3 3

A 6 1 K 3 1 / 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 7

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 5

A 6 1 K 3 1 / 5 3 6 5

A 6 1 K 3 1 / 6 0 6

A 6 1 K 3 1 / 6 9

A 6 1 P 3 1 / 0 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 5 1 3 / 0 4

C 0 7 F 5 / 0 2

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)