

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6223452号
(P6223452)

(45) 発行日 平成29年11月1日 (2017. 11. 1)

(24) 登録日 平成29年10月13日 (2017. 10. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/42 (2006. 01)

A 6 1 K 31/404 (2006. 01)

A 6 1 K 31/407 (2006. 01)

A 6 1 K 31/43 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4409 (2006. 01)

C O 7 D 209/42 C S P

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/43

A 6 1 K 31/4409

請求項の数 27 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-530536 (P2015-530536)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月5日 (2013. 9. 5)
 (65) 公表番号 特表2015-527388 (P2015-527388A)
 (43) 公表日 平成27年9月17日 (2015. 9. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/058318
 (87) 国際公開番号 W02014/037900
 (87) 国際公開日 平成26年3月13日 (2014. 3. 13)
 審査請求日 平成28年6月10日 (2016. 6. 10)
 (31) 優先権主張番号 61/698, 033
 (32) 優先日 平成24年9月7日 (2012. 9. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100162617
 弁理士 大賀 沙央里
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

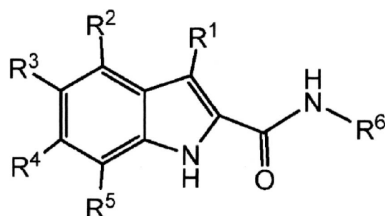
(54) 【発明の名称】 インドールカルボキサミド誘導体およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【化 1】



(I)

10

式中、

R¹ は、Hであり；R² は、H、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロまたはシアノであり；R³ は、Hであり；R⁴ は、H、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、シアノまたは(フェニル)NH-であり；

20

R^5 は、H または クロロ であり；

但し R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がすべて水素であることはなく；

R^6 は ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキルまたは $-CH_2-$ (シクロヘキシル) である [ここで、前記 ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキルは、任意に、ハロ、メチル、イソプロピル、フルオロ置換メチルもしくはエチニルからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、 R^2 および R^4 がいずれもメチルである場合、 R^6 は非置換シクロヘキシルではない)。

【請求項 2】

- N - シクロヘプチル - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4 - ブロモ - N - シクロヘプチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジメチル - N - (2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - (シクロヘキシルメチル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジメチル - N - ((1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジメチル - N - ((1 S, 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - ((1 R, 2 S, 3 S) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - ((1 R, 2 S, 3 R) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - (trans - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - ((1 S, 2 R, 3 S) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジフルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ビス(トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - ((1 S, 2 R, 3 R) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジクロロ - N - ((1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジメチル - N - ((1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジメチル - N - (2 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - (4 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 N - (2 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジクロロ - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジクロロ - N - (cis - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；
 4, 6 - ジクロロ - N - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

- ル - 2 - カルボキサミド ;
 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2
 - カルボキサミド ;
 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - イン
 ドール - 2 - カルボキサミド ;
 N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール -
 2 - カルボキサミド ;
 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドー
 ル - 2 - カルボキサミド ;
 4 , 6 - ジクロロ - N - (1 - エチニルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カ 10
 ルボキサミド ;
 6 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサ
 ミド ;
 6 , 7 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カル
 ボキサミド ;
 7 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサ
 ミド ;
 4 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサ
 ミド ;
 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール 20
 - 2 - カルボキサミド ;
 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール
 - 2 - カルボキサミド ;
 4 - ブロモ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール
 - 2 - カルボキサミド ;
 6 - ブロモ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール
 - 2 - カルボキサミド ;
 4 - シアノ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール
 - 2 - カルボキサミド ;
 6 - シアノ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール 30
 - 2 - カルボキサミド ;
 6 - ブロモ - 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H
 - インドール - 2 - カルボキサミド ;
 4 - ブロモ - 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H
 - インドール - 2 - カルボキサミド ;
 6 - シアノ - 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H
 - インドール - 2 - カルボキサミド ;
 4 - シアノ - 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H
 - インドール - 2 - カルボキサミド ;
 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 6 - (フェニルア 40
 ミノ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
 6 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール -
 2 - カルボキサミド ;
 4 - クロロ - 6 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール -
 2 - カルボキサミド ;
 4 , 6 - ジシアノ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドー
 ル - 2 - カルボキサミド ;
 4 , 6 - ジフルオロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インド
 ール - 2 - カルボキサミド ;
 5 , 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カル 50

ボキサミド；

4, 6 - ジシアノ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；および

4, 6 - ジクロロ - N - (1 - エチニルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

4, 6 - ジフルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4, 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド； 10

N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4, 6 - ジクロロ - N - ((1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4 - プロモ - N - シクロヘプチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

5, 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4, 6 - ジクロロ - N - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド； 20

4, 6 - ジクロロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4, 6 - ジシアノ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4, 6 - ジクロロ - N - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

6 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4 - クロロ - 6 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド； 30

4, 6 - ジクロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

N - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4, 6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；および

4, 6 - ジフルオロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。 40

【請求項 4】

4, 6 - ジクロロ - N - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；および

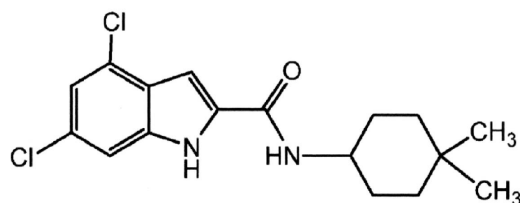
N - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

以下の構造を有する化合物。

【化 2】

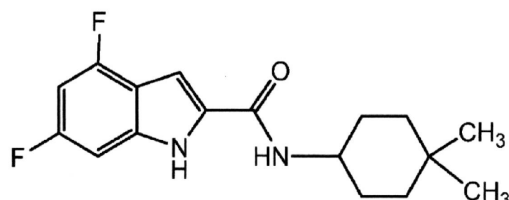


【請求項 6】

以下の構造を有する化合物。

10

【化 3】



【請求項 7】

請求項 1 から請求項 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

20

【請求項 8】

少なくとも 1 つの付加的な薬剤をさらに含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの付加的な薬剤が、抗結核剤である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記抗結核剤が、イソニアジド、リファンピシン、ピラジニアミド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、カブレオマイシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、シクロセリン、パラアミノサリチル酸、エチオナミド、プロチオナミド、チオアセタゾン、クロファジミン、クラブラン酸を伴うアモキシシリン、イミペネム、リネゾリド、クラリスロマイシンおよびチオリダジンからなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

患者において $mmpL3$ 経路において不可欠な分子の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療するための請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患、障害または症候群はマイコバクテリア感染によって引き起こされるものである、医薬組成物。

【請求項 12】

前記患者がヒトである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 13】

前記疾患、障害または症候群が結核である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記不可欠な分子が、トレハロースモノミコレートである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記ヒトが (i) 喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核；(ii) 薬剤耐性結核菌 (*M. tuberculosis*) 群の微生物によって引き起こされる結核；または (iii) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症と併発する結核を有する、請求項 12、13 または 14 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 1 6】

患者において結核を治療するための、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記患者がヒトである、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記ヒトが (i) 喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核； (i i) 薬剤耐性結核菌 (M. tuberculosis) 群の微生物によって引き起こされる結核；または (i i i) ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症と併発する結核を有する、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 9】

マイコバクテリア感染によって引き起こされる疾患を治療するための医薬組成物の製造への、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 0】

前記疾患が結核である、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

患者において m m p L 3 経路に不可欠な分子の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療するための組み合わせ調製物であって、
(i) 請求項 1 から 6 に記載の化合物のいずれか 1 つ、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む第 1 の組成物；ならびに
(i i) 少なくとも 1 つの付加的な薬剤、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む第 2 の組成物
を含み、前記疾患、障害または症候群はマイコバクテリア感染によって引き起こされるものである、組み合わせ調製物。

20

【請求項 2 2】

前記患者がヒトである、請求項 2 1 に記載の組み合わせ調製物。

【請求項 2 3】

前記疾患、障害または症候群が結核である、請求項 2 2 に記載の組み合わせ調製物。

【請求項 2 4】

前記不可欠な分子がトレハロースモノミコレートである、請求項 2 3 に記載の組み合わせ調製物。

30

【請求項 2 5】

前記ヒトが (i) 喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核； (i i) 薬剤耐性結核菌 (M. tuberculosis) 群の微生物によって引き起こされる結核；または (i i i) ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症と併発する結核を有する、請求項 2 2、2 3 または 2 4 に記載の組み合わせ調製物。

【請求項 2 6】

前記第 1 および第 2 の組成物が同時に投与されるものである、請求項 2 1、2 2、2 3、2 4 または 2 5 に記載の組み合わせ調製物。

【請求項 2 7】

前記第 1 および第 2 の組成物が、任意の順序で逐次投与されるものである、請求項 2 1、2 2、2 3、2 4 または 2 5 に記載の組み合わせ調製物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、結核、特に多剤耐性 (M D R) および超多剤耐性 (X D R) 結核を治療するためのインドールカルボキサミド誘導体、その医薬製剤、ならびにその使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

結核は、全世界で抑制されるまで、発展途上国においては主な死因であり続け、中進国

50

の大半においては常に脅威であり続けるであろう。20億人が潜伏感染しており、潜伏感染の10件に1件は活動性疾患に進展するであろうと報告されている。結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) という、結核 (TB) の原因病原体は、世界人口の3分の1に感染し、毎年800から900万件にのぼる活性TBの新たな症例、および200万件の死亡を生じさせている (Kremerら、Expert Opin. Investig. Drugs、11、1033~1049頁 (2002) ; およびFrieden、T. R.ら、The Lancet、362、887~99頁 (2003) ; およびDiacon、Andreas H.ら、N Eng J Med、360 (23)、2397~2405頁 (2009))。TBは、現在、4種の薬剤の組み合わせ (イソニアジド、リファンピン、ピラジニアミド、エタンブトール) で治療され、この治療は、多くの場合、医療供給者の直接観察下で、6~9か月間の長期にわたる治療過程を課する (Daviesら、Expert Opin. Investig. Drugs、12、1297~1312頁 (2003))。この養生法の主な短所は、治療期間の長さ (最大2年) および失敗率の高さであり、これが患者のコンプライアンスおよび適正な遂行を難題にしている。TB患者の3分の2超は完全な、および適正なTB治療を受けておらず、再発率および薬剤耐性の出現率が高くなる。

【0003】

世界中のTB症例の約4%が多剤耐性 (MDR) であり、例えば、イソニアジドおよびリファンピシンの両方に耐性である。超多剤耐性結核 (TB) の省略であるXDR-TBは、少なくとも4種の中心的な抗TB薬に耐性なTBの形態である。XDR-TBは、最も強力な抗TB薬2種、イソニアジドおよびリファンピシンへの耐性 (MDR-TB)、さらに、フルオロキノロン (例えばオフロキサシンまたはモキシフロキサシン) のいずれか、および注入可能な3種の第二選択薬 (アミカシン、カプレオマイシンまたはカナマイシン) の少なくとも1種に対する耐性に関与する。XDR-TBはより稀であるが、2011年末までに全世界で77カ国において、少なくとも1例が報告されている。世界保健機関 (WHO) は、世界中で常に約650,000件のMDR-TB症例がみられると推定している。MDR結核の症例数は、世界中で驚くほど増加しつつあり、新たに診断された症例の最大35%で、および以前に結核を治療された患者の76.5%で、MDRが検出されている。MDR結核に関して、XDR結核は、MDRを有する患者の14%で同定され、35歳未満の患者は、35歳超の個人の2倍のMDR結核のオッズ比を呈した。Uhlin, M.ら、J Infect Dis、205 (補遺2)、S325~334頁 (2012) を参照されたい。

【0004】

MDR-TBおよびXDR-TBはいずれも、普通の (薬剤感受性) TBより、治療するためにより長期間を要し、第二選択抗TB薬の使用を必要とし、この抗TB薬はより高価であり、薬剤感受性TBに使用される第一選択薬より多くの副作用を有する。治療は複雑であり、より高価で、さほど有効ではなく毒性のある抗結核薬をより長期間使用する必要があり、結果として罹患率および死亡率は高くなる。

【0005】

標準的なTB治療ならびにMDR/XDR耐性治療の両方で、取り組む必要がある、いくつかの問題が依然として残っている。例えば、標準的なTB治療の持続時間を短縮させる必要があり、これにより、コンプライアンスを増加させることができ、ひいては耐性を低下させることができる。MDR/XDR耐性TBに関しては、MDRおよびXDR-TBに対して活性であり、治癒率を向上させ、有害作用を減少させ、治療期間を短縮し、耐性を低下させる患者のコンプライアンスを改善する、新規な化学型を見出すという未だ満たされていない要求がある。

【発明の概要】

【0006】

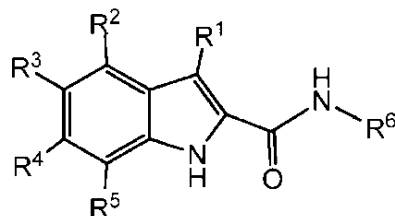
本明細書に記載されている化合物は、結核、特に多剤耐性 (MDR) および超多剤耐性 (XDR) 結核の治療に有用であることを示している。

【0007】

本発明の一態様は、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する：

【0008】

【化 1】



(I)

10

式中、

R^1 は、H またはメチルであり；

R^2 は、H、メチル、ハロ、シアノ、トリフルオロメチルまたはメトキシであり；

R^3 は、H、メチルもしくはメトキシであり；

R^4 は、H、メチル、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、 $-(O(CH_2)_m)_n$ -モルホリニル、ピペリジニル、 $((C_1 \sim C_4)$ アルキル)NH-、もしくは(フェニル)NH-であるか(ここで、 m は1もしくは2であり、 n は0もしくは1である)；または

R^3 および R^4 は、それらが結合している芳香族炭素原子と共に、縮合 1,3-ジオキソ基を形成し；

20

R^5 は、H またはハロであり；

但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がすべて水素であることはなく；

R^6 は、

(i) $(C_4 \sim C_6)$ アルキル [ここで、前記 $(C_4 \sim C_6)$ アルキルは、任意に、フェニル(任意に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、エチニル、シアノ、ハロもしくはヒドロキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている)で置換されている]；

(ii) $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $-CH_2-(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル [ここで、前記 $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキルは、任意に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、エチニル、シアノ、ハロもしくはヒドロキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、 R^2 および R^4 がいずれもメチルの場合、 R^6 は非置換シクロヘキシルではない)；

30

(iii) スピロ (spiral) $(C_8 \sim C_{11})$ シクロアルキル；あるいは

(iv) フェニル [ここで、前記フェニルは、任意に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、エチニル、シアノ、ハロもしくはヒドロキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、 R^2 および R^4 がいずれもメチルである場合、 R^6 は非置換フェニルではない)。

40

【0009】

一実施形態において、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩が提供される；

式中、

R^1 が H であり； R^2 が H、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、またはシアノであり；

R^3 が H もしくはメトキシであり； R^4 が H、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、シアノ、 $-(O(CH_2)_2)_2$ -モルホリニル、 $((C_1 \sim C_4)$ アルキル)NH-、もしくは(フェニル)NH-であるか；または、 R^3 および

50

R⁴ が、それらが結合している芳香族炭素原子と共に、縮合 1, 3 - ジオキソロ基を形成し； R⁵ が H または クロロであり；但し R²、R³、R⁴ および R⁵ がすべて水素であることはなく；

R⁶ が、(i) C₅ アルキル；(i i) (C₅ ~ C₇) シクロアルキルもしくは - CH₂ - (シクロヘキシル) [ここで、前記 (C₅ ~ C₇) シクロアルキルは、任意に、ハロ、メチル、イソプロピル、フルオロ置換メチル、メトキシ (C₁ ~ C₄) アルキル、エチニル、もしくはシアノからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、R² および R⁴ がいずれもメチルである場合、R⁶ は非置換シクロヘキシルではない)；(i i i) スピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル；または (i v) ハロもしくはメチルで置換されているフェニルである。

10

【 0 0 1 0 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩が提供される：

式中、

R¹ が H であり；R² が H、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブromo、フルオロまたはシアノであり；R³ が H であり；

R⁴ が H、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブromo、フルオロ、シアノまたは (フェニル) NH - であり；

R⁵ が H または クロロであり；但し、R²、R³、R⁴ および R⁵ がすべて水素であることはなく；

20

R⁶ が (C₅ ~ C₇) シクロアルキルまたは - CH₂ - (シクロヘキシル) である [ここで、前記 (C₅ ~ C₇) シクロアルキルは、任意に、ハロ、メチル、イソプロピル、フルオロ置換メチル、もしくはエチニルからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、R² および R⁴ がいずれもメチルである場合、R⁶ は非置換シクロヘキシルではない)。

【 0 0 1 1 】

式 (I) の代表的な化合物は：N - シクロヘブチル - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4 - ブromo - N - シクロヘブチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジメチル - N - (2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - (シクロヘキシルメチル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジメチル - N - ((1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジメチル - N - ((1 S, 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - ((1 R, 2 S, 3 S) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - ((1 R, 2 S, 3 R) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - (trans - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - ((1 S, 2 R, 3 S) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジフルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - ((1 S, 2 R, 3 R) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジクロロ - N - ((1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジメチル - N - ((1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4, 6 - ジメチル - N - (2 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - (4 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - (2 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4,

30

40

50

6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル)シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (1 - エチニルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 , 7 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 7 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - プロモ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 - プロモ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - シアノ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 - シアノ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 - プロモ - 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - プロモ - 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 - シアノ - 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - シアノ - 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 6 - (フェニルアミノ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 6 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - クロロ - 6 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジシアノ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジフルオロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 5 , 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジシアノ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; および 4 , 6 - ジクロロ - N - (1 - エチニルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; または薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

【 0 0 1 2 】

特に重要な化合物は : 4 , 6 - ジフルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 - プロモ - N - シクロヘプチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 5 , 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; 4 , 6 - ジクロロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド；4，6 - ジシアノ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4，6 - ジクロロ - N - (4，4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；6 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4 - クロロ - 6 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4，6 - ジクロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；N - (4，4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4，6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；4，6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；および4，6 - ジフルオロ - N - (*trans* - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；または薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

10

【 0 0 1 3 】

4，6 - ジクロロ - N - (4，4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；およびN - (4，4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4，6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；または薬学的に許容されるそれらの塩が特に重要である。

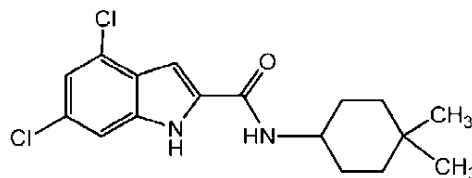
【 0 0 1 4 】

ある重要な化合物は、以下の構造を有する。

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】

20



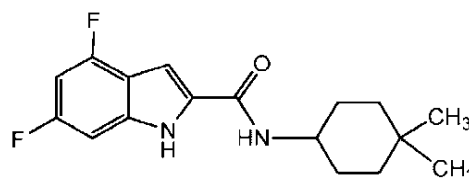
【 0 0 1 6 】

別の重要な化合物は、以下の構造を有する。

【 0 0 1 7 】

【 化 3 】

30



【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様は、上記の実施形態のいずれか1つを含む式(I)の化合物を含む医薬組成物、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。医薬組成物は、本明細書で下に記載されている、少なくとも1つの付加的な薬剤をさらに含み得る。特に重要な付加的な薬剤は、抗結核剤である。抗結核剤の例には、イソニアジド、リファンピシン、ピラジニアミド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、カブレオマイシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、シクロセリン、パラアミノサリチル酸、エチオナミド(ethioamide)、プロチオナミド、チオアセタゾンクロファジミン、クラブラン酸を伴うアモキシシリン(amoxicilin)、イミペネム、リネゾリド、クラリスロマイシンおよびチオリダジンが含まれる。

40

【 0 0 1 9 】

50

本発明のさらに別の態様において、mmpL3経路における不可欠な分子の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療するための方法が提供され、それらを必要とする患者（特にヒト）に、本明細書に記載されている実施形態のいずれかを含む式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。特に重要な疾患、障害または症候群は結核である。重要である不可欠な分子はトレハロースモノミコレートである。特に有用な実施形態において、ヒトは（i）喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核；（ii）薬剤耐性結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）（*M. tuberculosis*）群の微生物によって引き起こされる結核；または（iii）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症と併発する結核を有する。化合物は、本明細書に記載されている医薬組成物として投与され得る。

10

【0020】

本発明の別の態様は、療法に使用するための、式（I）による化合物を含む（例えば、mmpL3経路における不可欠な分子（例えば、トレハロースモノミコレート（TMM））の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療するための式（I）の化合物の使用）。

【0021】

本発明のさらに別の態様において、方法は、mmpL3経路における不可欠な分子の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療するために提供され、それを必要とする患者（特にヒト）に

（i）請求項1から8に記載の化合物のいずれか1つ、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む第1の組成物；ならびに

20

（ii）少なくとも1つの付加的な薬剤および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む第2の組成物を投与するステップを含む。特に重要な疾患、障害または症候群は結核である。特に重要である不可欠な分子は、トレハロースモノミコレートである。一実施形態において、ヒトは（i）喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核；（ii）薬剤耐性結核菌（*M. tuberculosis*）群の微生物によって引き起こされる結核；または（iii）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症と併発する結核を有する。第1および第2の組成物は同時に；または、任意の順序で逐次投与され得る。

【発明を実施するための形態】

【0022】

30

定義

本明細書で使用されている、「アルキル」という用語は、一般式 C_nH_{2n+1} の炭化水素基を指す。アルキル（alkane）基は、直鎖または分岐であってよい。例えば、「（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル」という用語は、1から6個の炭素原子（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、3,3-ジメチルプロピル、ヘキシル、2-メチルペンチルなど）を含有する、一価の、直鎖または分岐脂肪族基を指す。同様に、アルコキシ、アシル（例えば、アルカノイル）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオ基のアルキル部（すなわち、アルキル部分）は、上と同一の定義を有する。

40

【0023】

「ハロ置換アルキル」は、少なくとも1つのハロゲン原子で置換されている、上で定義したアルキル基を指す。例えば、ハロゲン原子がフルオロである場合、一般的なハロアルキル基には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2,1,1-ペンタフルオロエチルなどが含まれる。複数種のハロゲンでの置換も含まれる（例えば、クロロフルオロメチル）。

【0024】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する炭化水素に由来する一価基を指す。「 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル」という用語は、2から6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む炭化水素に由来する一価基を指

50

す。アルキニル基は、非分岐または分岐であってよい。代表的な例には、エチニル ($\text{HC} \equiv \text{C} -$)、プロピニル (例えば、 $\text{CH}_3 - \text{C} \equiv \text{C} -$ および $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}_2 -$)、ブチニル (例えば、 $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}(\text{CH}_3) -$ 、 $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}_2\text{CH}_2 -$ 、 $\text{CH}_3 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}_2 -$ および $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{C} \equiv \text{C} -$) などが含まれる。

【0025】

「ヒドロキシ置換アルキル」という用語は、1個以上のヒドロキシル ($-\text{OH}$) 基で置換されている、上で定義したアルキル基 (例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_3$ など) を指す。好ましくは、アルキル基は、1から2個のヒドロキシル基、より好ましくは1個のヒドロキシル基で置換されている。

【0026】

「メトキシ置換アルキル」という用語は、1個以上のメトキシ ($-\text{OCH}_3$) 基で置換されている、上で定義したアルキル基 (例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3) - \text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3) - \text{CH}_3$ など) を指す。好ましくは、アルキル基は、1から2個のメトキシ基、より好ましくは1個のメトキシ基で置換されている。

【0027】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素 (置換基として特に有用なハロゲンは、フッ素、臭素および塩素、より具体的にはフッ素および塩素) であってよい。

【0028】

「シクロアルキル」という用語は、完全に水素化され、単環式環として存在する非芳香族炭素環式環を指す。特に規定がなければ、炭素環式環は、一般的に3 - から8 - 員環である。例えば、完全に飽和したシクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの基が含まれる。

【0029】

「スピロシクロアルキル」という用語は、一般的な炭素原子を介してつながる2個の非芳香族炭素環式環を指す。特に規定がなければ、個々の炭素環式環は、一般的に3 - から6 - 員環であり、または結合した環は、一般的に8 - から11 - 員環の二環式環系である。例えば、スピロ ($\text{C}_8 \sim \text{C}_{11}$) シクロアルキル基には、スピロ [2.5] オクタン - 6 - イル、スピロ [3.5] ノナン - 7 - イル、スピロ [4.5] デカン - 8 - イル、およびスピロ [5.5] ウンデカン - 3 - イルのような基が含まれる。特に有用なスピロシクロアルキル基は、スピロ [2.5] オクタン - 6 - イルである。

【0030】

「治療有効量」という語句は、(i) 特定の疾患、症状もしくは障害を治療する、もしくは予防する、(ii) 特定の疾患、症状もしくは障害の1つ以上の徴候を弱める、改善させるもしくは取り除く、または (iii) 本明細書に記載されている特定の疾患、症状もしくは障害の1つ以上の徴候の発症を予防する、もしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。「動物」という用語は、ヒト (男性または女性)、コンパニオンアニマル (例えば、イヌ、ネコおよびウマ)、動物園の動物、海洋動物、鳥類および他の類似した動物種を指す。

【0031】

本明細書で使用されているように、対象は治療「を必要とする」が、その場合、そのような対象は、生物学的に、医学的に、またはクオリティオブライフにおいてそのような治療から利益を得る (好ましくはヒト)。

【0032】

「薬学的に許容される」という語句は、製剤を構成する他の原料と、化学的におよび / もしくは毒性学的に適合しなけりばならず、かつ / またはそれによって哺乳類が治療される物質または組成物を示す。

【0033】

「本発明の化合物」という用語は (具体的に特定されていない限り)、式 (I) の化合

10

20

30

40

50

物およびその塩、ならびにすべての立体異性体（ジアステレオ異性体および鏡像異性体を含む）、回転異性体、互変異性体および同位体標識した化合物（重水素置換を含む）、ならびに本質的に形成された部分（例えば、多形体、溶媒和物および／または水和物）を指す。本発明の目的に対して、溶媒和物および水和物は、一般的に考えられる組成物である。

【 0 0 3 4 】

本発明は、結核、特に M D R または X D R 耐性結核の治療に有用な化合物およびそれらの医薬製剤を提供する。

【 0 0 3 5 】

本発明の化合物は、当業者に周知のプロセスに類似した、特に本明細書に含まれる記載を踏まえたプロセスを含む合成経路により合成できる。出発原料は、一般的に、商業的供給源、例えば Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) から入手できる、または当業者に周知の方法（例えば、Louis F. Fieser および Mary Fieser、Reagents for Organic Synthesis、1～19巻、Wiley、New York (1967～1999年版)、または Beilsteins Handbuch der organischen Chemie、4、Aufl. ed. Springer-Verlag、Berlin (補遺を含む) (また、Beilstein online というデータベースを経由して利用できる) に全般的に記載されている方法により調製される) を使用して、容易に調製される。

【 0 0 3 6 】

例示の目的で、下に図示されている反応スキームは、本発明の化合物を合成するための可能な経路、ならびに重要な中間体を示す。個々の反応ステップのより詳細な説明に関しては、下の実施例部分を参照されたい。当業者は、他の合成経路を使用して、本発明の化合物を合成してもよいことを理解するであろう。特定の出発原料および試薬がスキームに図示され、下で論じられているが、他の出発原料および試薬で簡単に置換して、多彩な誘導体および／または反応状態を得ることができる。また、下に記載されている方法により調製される化合物の多くは、当業者によく知られている従来の化学現象を使用することにより、本開示を踏まえて、さらに改変できる。

【 0 0 3 7 】

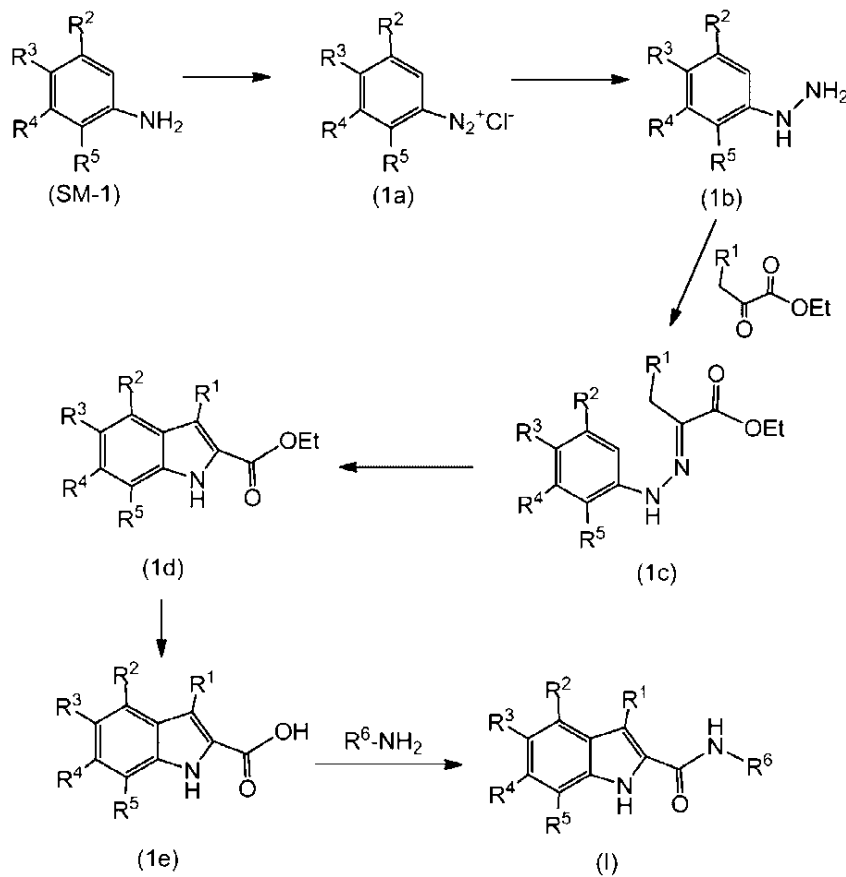
本発明の化合物の調製において、中間体の遠隔官能基（例えば、第一級または第二級アミノまたはカルボキシル基）の保護は必須であることがある。そのような保護の必要性は、遠隔官能基の性質および調製方法の条件に応じて変化するであろう。適切なアミノ保護基（NH - Pg）には、アセチル、トリフルオロアセチル、t - ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBz）および 9 - フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Fmoc）が含まれる。適切なカルボキシル保護基（C(O)O - Pg）には、アルキルエステル（例えば、メチル、エチルまたは t - ブチル）、ベンジルエステル、シリルエステルなどが含まれる。そのような保護の必要性は、当業者により容易に判断される。保護基およびそれらの使用の一般的な説明に関しては、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley&Sons、New York、1991を参照されたい。

【 0 0 3 8 】

スキーム 1（下記）は、式（I）の化合物を生成するための可能な経路について記載している。より詳細な説明に関しては、下の実施例部分を参照されたい。

【 0 0 3 9 】

【化 4】



スキームI

【 0 0 4 0 】

アニリンの出発原料 (SM-1) は、一般的に、商業的に入手できる、または当業者に周知の方法により調製できる。例えば、多彩な供給業者から、以下の化合物をそれぞれ商業的に入手できる：2-クロロアニリン；2-フルオロアニリン；2-ブロモアニリン；3-クロロアニリン；3-フルオロアニリン；3-ブロモアニリン；2,3-ジクロロアニリン；2,3-ジフルオロアニリン；2,5-ジクロロアニリン；2,5-ジフルオロアニリン；3,5-ジクロロアニリン；3,5-ジフルオロアニリン；2,3,5-トリクロロアニリン；2,3,5-ジフルオロアニリン；3-メチルアニリン；3-トリフルオロメチルアニリン；3,4-ジメチルアニリン；3,5-ジメチルアニリン；3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン；3,4,5-トリメチルアニリン；3-アミノベンゾニトリル；5-アミノ-1,3-ベンゼンジカルボニトリル；3-トリフルオロメチルアニリン；m-アニシジン；p-アニシジン；3,4-ジメトキシアニリン；3,5-ジメトキシアニリン；3,4,5-トリメトキシアニリン；3-モルホリン-4-イルアニリン；3-(ピペラジン-1-イル)アニリン；N-(m-アミノフェニル)アニリン；N1-メチル-1,3-ベンゼンジアミン；N1-エチル-1,3-ベンゼンジアミン；N1-イソプロピル-1,3-ベンゼンジアミン；N1-n-プロピル-1,3-ベンゼンジアミン；N-(n-ブチル)ベンゼン-1,3-ジアミン；N-(sec-ブチル)ベンゼン-1,3-ジアミン；N-(iso-ブチル)ベンゼン-1,3-ジアミン；N-(t-ブチル)ベンゼン-1,3-ジアミン；3,4-メチレンジオキシアニリン；3-プロモ-5-メチルアニリン；3-アミノ-5-メチルベンゾニトリル；3-クロロ-5-フルオロアニリン；スピロ[2.5]オクタン-6-アミン；スピロ[3.5]ノナン-7-アミン；スピロ[4.5]デカン-8-アミン；およびスピロ[5.5]ウンデ

カン - 3 - アミン。他のアニリン誘導体は、当業者に周知の従来の化学現象を使用した、または、実施例部分の下記合成を使用した、上の化合物のいずれかを改変することにより作ることができる。

【 0 0 4 1 】

望ましいアニリン誘導体 (S M - 1) を、当業者に周知の条件および手順を使用して、それに対応するジアゾニウム塩誘導体 (1 a) に変換する。例えば、望ましいアニリン誘導体 (S M - 1) は、冷却温度 (例えば - 1 0) にて、濃縮塩化水素の存在下で亜硝酸ナトリウムと反応させてよい。次いで、ジアゾニウム塩誘導体 (1 a) は、従来の化学現象を使用して、それに対応するヒドラジン誘導体 (1 b) に還元させることができる。例えば、ジアゾニウム塩は、高度に酸性の媒体中で (例えば、濃塩酸 (concentrated aqueous hydrogen chloride))、二酸化硫黄 (もしくは亜硫酸ナトリウム) または塩化第一スズを使用して還元させることができる。R¹ 基を導入するため、およびインドール環系への環化の準備をするため。R¹ が水素である場合、ヒドラジン誘導体 (1 b) を、ピルビン酸エチルと反応させてピルベートヒドラゾン (pyruvate hydrazone) 誘導体 (1 c) を形成する。R¹ がメチルである場合、p - トルエンスルホン酸の存在下で、2 - オキソ - 酪酸を有するエタノール中にてヒドラジン誘導体 (1 b) を還流する (例えば、W O 2 0 0 7 1 1 5 3 1 5 を参照されたい)。

10

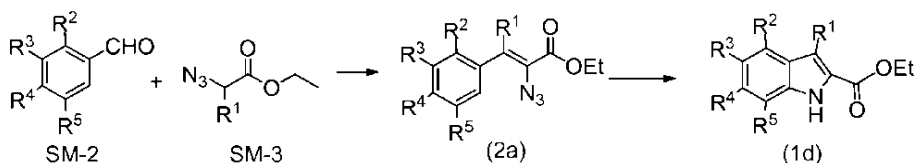
【 0 0 4 2 】

次いで、望ましいインドール誘導体 (1 d) は、F i s c h e r のインドール合成 (例えば、高温にて、ブレンステッドまたはルイス酸を加える、またはポリリン酸 (P P A) の存在下) を使用して、(1 c) から調製できる。あるいは、R¹ がメチルである場合、インドール誘導体 (1 d) は、「Rearrangement of 3,3-disubstituted indolenines and synthesis of 2,3-substituted indoles」Organic Letters、8 (25)、5769 ~ 5771 頁 (2 0 0 6) の Liu, Kevin G; らにより記載されている調製を使用して調製できる。インドール誘導体 (1 d) は、スキーム I I の下記合成を使用しても調製できる。

20

【 0 0 4 3 】

【 化 5 】



スキームII

30

【 0 0 4 4 】

望ましいベンズアルデヒド誘導体 (S M - 2) は、強塩基 (例えば、エタノール中のナトリウムエトキシド) の存在下で、望ましいアジドエステル (S M - 3) と縮合される。次いで、アジド中間体 (2 a) を、非プロトン溶媒 (例えば、キシレン) 中にて高温でインドールに環化して、望ましいインドールエステル (1 d) を生成する。あるいは、インドール環化は、Org. Lett.、13、2012 ~ 2014 頁 (2 0 1 1) の J. Bonnamour により記載されているように、鉄 (I I) トリフレート触媒を使用して達成できる。次いで、エステル誘導体 (1 d) を上記合成に使用して、本発明 (I) の望ましい化合物を生成できる。

40

【 0 0 4 5 】

スキーム I または I I のインドール誘導体 (1 d) のエステル基は、従来の化学現象を使用して加水分解 (例えば、室温で水性媒体中のリチウム水酸化物を用いた処理) して、インドールカルボン酸誘導体 (1 e) を形成できる。

【 0 0 4 6 】

いくつかのカルボン酸誘導体 (1 e) も、商業的に入手できる。商業的に入手できる適切なカルボン酸誘導体には：4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸；6

50

- メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 3 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 , 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 6 , 7 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 , 7 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 6 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 7 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 6 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 5 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 5 H - [1 , 3] ジオキシロ [4 , 5 - f] インドール - 6 - カルボン酸 ; 4 , 5 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; および 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸が含まれる。

【 0 0 4 7 】

式 (I) の最終化合物は、望ましいアミノ化合物 ($R^6 - NH_2$) を使用して、旧来からのペプチドカップリングの化学現象により調製できる。例えば、インドールカルボン酸誘導体 (1 e) は、室温でのジメチルホルムアミド (DMF) 中の 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) の存在下で、望ましいアミン ($R^6 - NH_2$) を用いて処理できる。使用できる他のペプチドカップリング試薬および条件は、当業者に周知である。

【 0 0 4 8 】

商業的に入手できる適切なアミンには：n - ブチルアミン；sec - ブチルアミン；イソ - ブチルアミン；t - ブチルアミン；ペンチルアミン；イソ - ペンチルアミン；ネオ - ペンチルアミン；n - ヘキシルアミン；4 - メチルペンチルアミン；3 - メチルペンチルアミン；2 - メチルペンチルアミン；2 , 2 - ジメチルブチルアミン；2 , 3 - ジメチルブチルアミン；3 , 3 - ジメチルブチルアミン；シクロヘキシルアミン；2 - メチルシクロヘキシルアミン；cis - 2 - メチルシクロヘキシルアミン；trans - 2 - メチルシクロヘキシルアミン；3 - メチルシクロヘキシルアミン；4 - メチルシクロヘキシルアミン；cis - 4 - メチルシクロヘキシルアミン；trans - 4 - メチルシクロヘキシルアミンヒドロクロリド；4 - エチルシクロヘキシルアミン；2 - イソプロピルシクロヘキシルアミン；4 - イソプロピルシクロヘキシルアミン；trans - 4 - イソプロピルシクロヘキシルアミン；2 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサン - 1 - アミン；(1 S , 2 R) - 2 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサン - 1 - アミン；4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサン - 1 - アミン；2 - アミノシクロヘキサノール；(1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキサノール；(1 R , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキサノール；2 - メトキシシクロヘキシルアミン；(1 S , 2 R) - 2 - メトキシシクロヘキシルアミン；(1 R , 2 S) - 2 - メトキシシクロヘキシルアミン；trans - 2 - メトキシシクロヘキシルアミン；4 , 4 - ジメチルシクロヘキシルアミンヒドロクロリド；2 - アミノシクロヘキサン - 1 - カルボニトリル；trans - 2 - アミノシクロヘキサン - 1 - カルボニトリル；cis - 2 - アミノシクロヘキサン - 1 - カルボニトリル；(4 - アミノシクロヘキシル) メタノール；trans - (4 - アミノシクロヘキシル) メタノール；trans - 4 - (メトキシメチル) シクロヘキサンアミンヒドロクロリド；cis - 4 - (メトキシメチル) シクロヘキサンアミンヒドロクロリド；(1 R , 2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジメチルシクロヘキサン - 1 - アミンヒドロクロリド；(1 R , 2 S , 3 R) - 2 , 3 - ジメチルシクロヘキサン - 1 - アミンヒドロクロリド；(1 S , 2 R , 3 S) - 2 , 3 - ジメチルシクロヘキサン - 1 - アミン；1 - エチルシクロヘキシルアミン；

10

20

30

40

50

4, 4 - ジフルオロシクロヘキシルアミン; (1R, 2S) - 2 - メチルシクロペンタン - 1 - アミン; シクロヘプチルアミン; シクロヘキサンメタンアミン; アニリン; p - クロロアニリン; p - フルオロアニリン; p - イソプロピルアニリン; o - メチルアニリン; m - メチルアニリン; p - メチルアニリン; ベンジルアミン; および 1 - メチル - 3 - フェニルプロピルアミンが含まれる。

【0049】

化合物および中間体は、単離され、化合物そのものとして、またはその塩として使用され得る。本明細書で使用されている、「塩（複数可）」という用語は、本発明の化合物または中間体の酸付加または塩基付加塩を指す。「塩（複数可）」は、特に「薬学的に許容される塩」を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的有効性および本発明の化合物の性質を保つ塩を指し、これは、典型的には生物学的に、またはその他の点で不都合ではない。多くの例で、本発明の化合物は、アミノおよび/またはカルボキシル基またはそれらに類似した基の存在により、酸および/または塩基塩を形成することが可能である。

10

【0050】

薬学的に許容される酸付加塩、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩/臭化水素酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩素塩/塩酸塩、クロルテオフィロネート (chlortheophyllonate)、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素塩/ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ポリガラクトンネート (polygalacturonate)、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩は、無機酸および有機酸を用いて形成できる。

20

【0051】

塩が由来し得る無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。

【0052】

塩が由来し得る有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基を用いて形成できる。

30

【0053】

塩が由来し得る無機塩基には、例えば、アンモニウム塩および周期表のIからXII列目の金属が含まれる。ある実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅に由来し; 特に適切な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。

40

【0054】

塩が由来し得る有機塩基には、例えば、第一級、第二級および第三級アミン、自然発生する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。ある有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (choline)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが含まれる。

【0055】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、親化合物の塩基または酸性部分から合成できる。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、理論量の適切な塩基 (例えば水酸化、炭酸、炭酸水素Na、Ca、Mg、またはKなど) と

50

反応させることにより、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を理論量の適切な酸と反応させることにより調製できる。そのような反応は、典型的には水中または有機溶媒中、またはその両者の混合物中で実行する。一般的に、使用可能であれば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、2-プロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体の使用が望ましい。さらなる適切な塩の列挙は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第20版、Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」StahlおよびWermuth著 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) で見出すことができる。

【0056】

本明細書で示されているあらゆる式は、化合物の非標識形態、ならびに同位体標識した形態を表すことも意図している。同位体標識した化合物は、1個以上の原子が、選択される原子質量または質量数を有する原子に置き換えられていることを除いて、本明細書で示されている式によって図示されている構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が含まれる。本発明には、本明細書で定義されている様々な同位体標識した化合物、例えば放射性同位体、例として ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C が存在する化合物が含まれる。そのような同位体標識した化合物は、代謝の研究(^{14}C を用いる)、反応速度論(reaction kinetic)研究(例えば ^2H または ^3H を用いる)、検出または撮像技術、例えば、薬剤もしくは基質組織分散アッセイを含む陽電子放射断層撮影法(PET)もしくは単一光子放射断層撮影法(SPECT)、または患者の放射性治療に有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、PETまたはSPECT研究にとりわけ望ましいことがある。本発明の同位体標識した化合物は、スキームまたは実施例で開示した手順を実行することにより、および容易に入手できる同位体標識した試薬を、同位体標識していない試薬の代わりにして下記調製を行うことにより、一般的に調製できる。

【0057】

さらに、より重い同位体、特に重水素(すなわち、 ^2H またはD)での置換は、所定の治療効果を得ることができ、代謝の安定性を高め、例えば、in vivo半減期を速め、必要用量を減少させ、cyp阻害(競合的もしくは時間依存性)を減少させ、または治療指数を改善する。例えば、重水素での置換により、重水素化されていない化合物の望ましくない副作用、例えば競合的cyp阻害、時間依存性cyp不活化などを調節できる。本文脈における重水素は、本発明の化合物における置換基とみなされる(二量体の単量体およびリンカー部分の両方を含む)ことが理解される。そのようなより重い同位体、特に重水素の濃縮は、同位体の濃縮係数によって定義できる。本明細書で使用されている「同位体の濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在度および天然存在度の間における比を意味する。本発明の化合物における置換基が重水素を表す場合、そのような化合物は、指定の重水素原子それぞれについて、少なくとも3500(指定の重水素原子それぞれに52.5%の重水素取り込み)、少なくとも4000(60%の重水素取り込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素取り込み)、少なくとも5000(75%の重水素取り込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素取り込み)、少なくとも6000(90%の重水素取り込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素取り込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素取り込み)、少なくとも6600(99%の重水素取り込み)、または少なくとも6633.3(99.5%の重水素取り込み)の同位体の濃縮係数を有する。

【0058】

本発明の同位体標識した化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技術により、または、以前に用いられていた標識していない試薬の代わりに、適切に同位体標識した試薬を使用した、添付の実施例および調製に記載されているプロセスに類似したものにより調製できる。

【0059】

本発明による、薬学的に許容される溶媒和物には、溶媒の結晶化により、同位体置換され得る溶媒和物、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが含まれる。

【0060】

本発明の化合物が、キラル中心を含有でき、それ自体が様々な異性体の形態で存在することは、当業者により認識されるであろう。本明細書で使用されている、「異性体」という用語は、同一の分子式を有するが、原子の配置および構造に関して異なる様々な化合物を指す。また、本明細書で使用されている、「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本発明の所定の化合物に存在し得る様々な立体異性構造のいずれかを指し、幾何異性体を含む。炭素原子のキラル中心に置換基が付着し得ることは理解されている。したがって、本発明には、化合物の鏡像異性体、ジアステレオ異性体またはラセミ化合物が含まれる。

10

【0061】

「鏡像異性体」は、1組の立体異性体であり、互いに重ね合わせることができない鏡像である。1組の鏡像異性体が1:1の混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切なラセミ混合物を指定するために使用される。

【0062】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S表示法に従って規定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、立体化学は、各キラル炭素においてRまたはSにより規定され得る。絶対配置が不明な光学分割した化合物は、それらがナトリウムD線の波長で平面偏光を回転する方向（右旋性または左旋性の）に応じて、（+）または（-）に指定され得る。本明細書に記載されている化合物のいくつかは、1つ以上の不斉中心または軸を含有し、したがって、絶対立体化学の観点から（R）-または（S）-として定義できる鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および他の立体異性体形態を生じさせ得る。

20

【0063】

特に規定がなければ、本発明の化合物には、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間体の混合物を含む、そのような可能性がある異性体すべてが含まれることを意味する。光学活性（R）-および（S）-の異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製できる、または従来技術を使用して光学分割できる。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はEまたはZ型であってよい。化合物が二基置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基はシス-またはトランス-型を有してよい。すべての互変異性体形態も含まれることを意図している。

30

【0064】

水素結合の供与体および/または受容体として作用することが可能である基を含有する、本発明の化合物は、適切な共結晶形成剤を用いて共結晶を形成することが可能であってよい。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順により、本発明の化合物から調製できる。そのような手順には、すり潰すこと、加熱すること、共昇華させること、共溶解すること、または、結晶化条件下において共結晶形成剤と本発明の溶液化合物を接触させること、およびそれにより形成される共結晶を分けることが含まれる。適切な共結晶形成剤は、WO 2004/078163に記載されているものを含む。したがって本発明では、本発明の化合物を含む共結晶がさらに得られる。

40

【0065】

いかなる詳細な作用機序にも束縛されないが、本発明の化合物は、mmpL3（不可欠な膜結合タンパク質を標的とし、特に、トレハロースモノミコレート（TMM）のような不可欠な分子の輸送に関与すると考えられる。公知の第一選択または第二選択TB剤に、mmpL3経路を阻害することが知られているものはない。TMMは、マイコバクテリアの細胞壁の生合成に不可欠な成分であり、したがって結核、特にMDRおよびXDR耐性結核の治療に有用である。そのため、本発明の化合物は、結核を治療するための医薬の製造に使用できる。

50

【 0 0 6 6 】

本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物（例えば、本発明の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される担体）として使用される。本明細書で使用されている、「薬学的に許容される担体」という用語には、当業者に知られているように、一般的に安全と認識される（G R A S）溶媒、分散媒体、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、塩、防腐剤、薬剤安定剤、緩衝剤など（例えば、マレイン酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウムなど）およびそれらの組み合わせが含まれる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Printing Company、1990、1289～1329頁を参照されたい）。従来の一部担体が活性成分と適合できない場合を除いて、治療または医薬組成物におけるその使用が検討される。本発明の目的のために、溶媒和物および水和物は、本発明の化合物および溶媒（すなわち、溶媒和物）または水（すなわち、水和物）を含む、医薬組成物と考えられる。

10

【 0 0 6 7 】

製剤は、従来の溶解および混合手順を使用して調製され得る。例えば、原薬（すなわち、本発明の化合物または化合物の安定化した形態（例えば、シクロデキストリン誘導体または他の公知の錯化剤との錯体））は、1種以上の上記賦形剤の存在下で、適切な溶媒に溶解される。本発明の化合物は、典型的には薬剤の剤形に製剤されて、容易に管理できる投与量の薬剤となり、明解かつ容易に取り扱える生成物を患者に与える。

【 0 0 6 8 】

利用される医薬組成物（または製剤）は、薬剤投与に使用される方法に応じて、多彩な方法で包装されてよい。一般的に、配布される物品は、医薬製剤が適切な形態で中に入った容器を有する。適切な容器には、当業者に周知であり、ボトル（プラスチックおよびガラス）、アンプル、ポリ袋、金属円筒などの材料が含まれる。容器は、不正開封防止アサンプラージュを含んで、不注意でパッケージの内容物に触れることを予防することもできる。また、容器には、容器の内容物について記載するラベルが付着している。このラベルは適切な警告を含むこともできる。

20

【 0 0 6 9 】

ある例では、少なくとも1つの付加的な薬剤（または治療剤）と組み合わせた本発明の化合物を投与することが、利点になり得る（例えば、第一選択または第二選択抗結核薬、およびH I VまたはA I D S患者用のH I V / A I D S薬剤）。本発明の化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に、またはその前後で投与できる。あるいは、本発明の化合物は、単独で、同一の、もしくは異なる投与経路で、または、他の薬剤と共に同一の医薬組成物中に入れて投与できる。

30

【 0 0 7 0 】

適切な付加的なT B剤には、第一選択薬（例えばイソニアジド、リファンピシン、ピラジンアミド、エタンブトールおよびそれらの組み合わせ）；第二選択薬（例えばストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、カプレオマイシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、シクロセリン、パラアミノサリチル酸、エチオナミド、プロチオナミド、チオアセタゾンおよびそれらの組み合わせ）；ならびに他の抗結核薬（例えばクロファジミン、クラブラン酸を伴うアモキシシリン、イミペネム、リネゾリド、クラリスロマイシン、チオリダジンおよびそれらの組み合わせ）が含まれる。

40

【 0 0 7 1 】

他の利用可能な付加的なT B剤には、化合物、例えば二環式ニトロイミダゾール（例えば、T B A l l i a n c eから入手できる（S）- 6，7 - ジヒドロ - 2 - ニトロ - 6 - [[4 - （トリフルオロメトキシ）フェニル] メトキシ] - 5 H - イミダゾ [2，1 - b] [1，3] オキサジン（P A - 8 2 4）およびT B A - 3 5 4）、ベダキリン（T M C - 2 0 7）、デラマニド（O P C 6 7 6 8 3）、オキサゾリジノン、2 - [（2 S）- 2 - メチル - 1，4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル] - 8 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチル - 4 H - 1，3 - ベンゾチアジン - 4 - オン（B T Z 0 4 3）、イミダゾピリジン（例えば、Q u r o S c i e n c e I n c . から入手できる

50

Q 2 0 1) およびそれらの組み合わせが含まれる。

【 0 0 7 2 】

補助療法に適切な治療剤には、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 薬、免疫治療剤 (例えば、抗インターロイキン 4 中和抗体、マイコバクテリウムバッカエ (mycobacterium vaccae) 、高用量静脈内免疫グロブリン、 1 6 a - ブロモエピアンドロステロン (bromoepian dosterone) (H E 2 0 0 0) 、 R U T I (登録商標) ワクチン、 H S P 6 5 、 A g 8 5 、 M P T - 6 4 および M P T - 8 3 を伴う D N A ワクチン、 d z h e r e l o (ウクライナ製の植物抽出物) 、サイトカイン (例えばインターロイキン 2 、インターロイキン 7 、インターロイキン 1 5 、インターロイキン 2 7 、インターロイキン 1 2 、インターフェロン γ) 、免疫抑制剤 (例えばコルチコステロイド、サリドマイドおよびエタネルセプト) 、ステロイド、抗炎症剤 (例えば、プレドニゾン) ならびに、本明細書に記載されている疾患、症状または障害に関して治療される患者のケアの質を改善する際に使用する、当業者に周知の他の薬剤が含まれる。

10

【 0 0 7 3 】

適切な H I V / A I D S 薬剤には、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (N N R T I) 、例えばエファビレンツ (S u s t i v a) 、エトラビルン (I n t e l e n c e) およびネビラピン (V i r a m u n e) ;

ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (N R T I s) 、例えばアバカビル (Z i a g e n) 、ならびにエムトリシタピンおよびテノフォビル (T r u v a d a) 、ならびにラミブジンおよびジドブジン (C o m b i v i r) を組み合わせた薬剤 ; プロテアーゼ阻害剤 (P I) 、例えばアタザナビル (R e y a t a z) 、ダルナビル (P r e z i s t a) 、ホスアンプレナビル (L e x i v a) およびリトナビル (N o r v i r) ; 侵入または融合阻害剤、例えばエンフビルチド (F u z e o n) およびマラビロク (S e l z e n t r y) ; ならびにインテグラーゼ阻害剤、例えばラルテグラビル (I s e n t r e s s) が含まれる。

20

【 0 0 7 4 】

ヒトに使用する本発明の化合物またはその医薬組成物は、典型的には、治療用量で経口的に投与される。

【 0 0 7 5 】

典型的な用量 (有効量) の範囲は、一般的に、許容できる製剤での十分な治療期間で、体重 7 0 k g の成人に対して約 3 0 0 m g から約 1 1 0 0 m g / 日である。本発明の化合物の「有効量」は、マイコバクテリア感染によって引き起こされる疾患、例えば、結核菌 (Mycobacterium tuberculosis) 、ウシ結核菌 (Mycobacterium bovis) 、ハンセン菌 (Mycobacterium leprae) 、マイコバクテリウムアフリカヌム (Mycobacterium africanum) 、マイコバクテリウムアビウム (Mycobacterium avium) 、マイコバクテリウムミクロティ (Mycobacterium microti) または多剤耐性 (M D R) T B もしくは超耐性 (X D R) T B を引き起こすあらゆるマイコバクテリウム属、またはヒトに疾患を引き起こすことが公知の他のあらゆるマイコバクテリウム種によって引き起こされる疾患の治療または予防に、必須の量または十分な量である。この有効量は、用いられる化合物、投与様式、望ましい治療および示される疾患、ならびに他の要因、例えば患者の年齢、体重、全身の健康状態および性別に応じて変化し得る。さらに、いくつかの分割用量、ならびに時差用量 (staggered dosage) は、毎日または逐次投与してよい、あるいは、投薬は継続的に注入してよい、またはボーラス静注してよい。さらに、本発明の化合物の投与量は、治療または予防状況の急性性によって示されるように、比例的に増加させても減少させてもよい。

30

40

【 0 0 7 6 】

一般に、化合物、医薬組成物またはそれらの組み合わせの治療有効投与量は、対象の種属、体重、年齢および個々の条件、治療されるその障害もしくは疾患または重症度に左右される。当業界の医師、薬剤師、臨床家または獣医は、障害または疾患の進展を予防する、治療する、または阻害するために必須の、各活性成分の有効量を容易に確定できる。

【 0 0 7 7 】

50

結核のケアに関する国際規格は、結核を有する者、またはその疑いがある者に対処する際に官民すべての実務者が守るべき、広く受け入れられるケアの水準について記載している。この基準は、喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性、および肺外結核；薬剤耐性結核菌（*M. tuberculosis*）群の微生物によって引き起こされる結核；ならびにヒト免疫不全ウイルス（*HIV*）感染症と併発する結核を有する患者を含む、あらゆる年齢の患者に対して質の高いケアを行う際に、ケアの全担当者の効果的な従事を促進するよう意図されている。

【0078】

本発明の別の態様は、本発明の化合物、ならびに喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性および肺外結核；薬剤耐性結核菌（*M. tuberculosis*）群の微生物によって引き起こされる結核；またはヒト免疫不全ウイルス（*HIV*）感染症と併発する結核を有する対象を治療する治療において、同時に、単独で、または逐次使用するために組み合わせた調製物として少なくとも1つの他の治療剤（または薬剤）を含む製造物である。

10

【0079】

本発明の治療の組み合わせにおいて、本発明の化合物および他の治療剤は、同一のまたは異なる製造者により製造および／または製剤され得る。さらに、本発明の化合物および他の治療剤（または薬剤）は：（i）組み合わせた製品を医師に譲渡する前に（例えばキットが本発明の化合物および他の治療剤または固定用量の組成物を含む場合）；（ii）投与の直前に医師自身により（または医師の指導の下で）；（iii）例えば本発明の化合物および他の治療剤の逐次投与中に、患者自身で併用療法にまとめることができる。

【0080】

20

したがって、本発明は、結核、特にMDRおよびXDR耐性結核を治療する本発明の化合物の使用を提供し、医薬は、別の治療剤と共に投与するように調製される。本発明は、別の治療剤の使用も提供し、医薬は、本発明の化合物と他の治療剤の組み合わせとして投与される。

【0081】

本発明の実施形態は、以下の実施例によって例示される。しかし、本発明の実施形態は、それらの他の変化形が本開示を踏まえて当業者に公知、または明らかになるように、これらの実施例の具体的な詳細に限定されないことは理解されるべきである。

【実施例】

【0082】

30

特に規定がなければ、出発原料は、一般的に、商用の供給源、例えばTCI Fine Chemicals (Japan)、Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Shanghai, China)、Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA)、FCH Group (Ukraine)、Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.)、Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.)、Acros Organics (Fairlawn, N.J.)、Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England)、Tyger Scientific (Princeton, N.J.)、AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England)、Chembridge Corporation (USA)、Matrix Scientific (USA)、Conier Chem&Pharm Co., Ltd (China)、Enamine Ltd (Ukraine)、Combi-Blocks, Inc. (San Diego, USA)、Oakwood Products, Inc. (USA)、Apollo Scientific Ltd. (UK)、Alliechem LLC. (USA)およびUkrorgsyntez Ltd (Latvia)から入手できる。

40

【0083】

下で使用される、本明細書の以下の略語は、対応する意味を有する：

h 時間

DCM ジクロロメタン

50

NMR 核磁気共鳴
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 MS 質量分析
 LC-MS 液体クロマトグラフィー - 質量分析
 HPLC 高速液体クロマトグラフィー
 DMSO ジメチルスルホキシド
 TEA トリエチルアミン
 Et₃N トリエチルアミン
 DMF ジメチルホルムアミド
 THF テトラヒドロフラン
 TBAF テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド
 DIPEA N, N - ジイソプロピルエチルアミン
 HATU 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 -
 テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
 NH₄Cl 塩化アンモニウム
 Na₂SO₄ 硫酸ナトリウム
 NaOH 水酸化ナトリウム
 LiOH 水酸化リチウム
 H₂SO₄ 硫酸
 NaHCO₃ 炭酸水素ナトリウム
 Na₂CO₃ 炭酸ナトリウム
 HCl 塩酸
 NH₂OH・HCl 塩酸ヒドロキシルアミン
 NaCNBH₃ シアノ水素化ホウ素ナトリウム (sodium cyanoborohydrate)
 TFA トリフルオロ酢酸
 DMAP 4 - ジメチルアミノピリジン
 Boc₂O 二炭酸ジ - tert - ブチル
 JohnPhos 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ビフェニル

10

20

【 0084 】

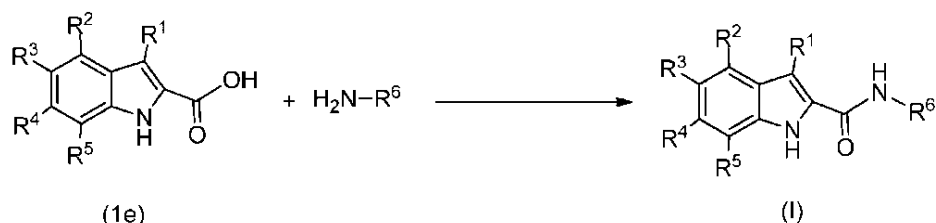
一般的な手順

30

以下の3つの方法 (A、BまたはC) を使用して、置換インドール 2 - カルボン酸およびアミンを使用して、置換インドール 2 - カルボキサミドを合成した。

【 0085 】

【 化 6 】



40

方法A

【 0086 】

インドール - 2 - カルボン酸 (1 e) (500 μ L、無水DMF中に0.2 M) に、HATU (250 μ L、無水DMF中に0.4 M) およびEt₃N (50 μ L、無水DMF中に2.0 M) を加え、室温で5分間攪拌した。望ましいアミン (R⁶ - NH₂) を520 μ Lの無水DMFに溶解し、反応混合物に加えた。反応混合物を45℃で2時間攪拌し、真空で溶媒を蒸発させ、分取HPLCにより残渣を精製して、望ましい生成物であるイ

50

インドール - 2 - カルボキサミド (I) を得た。

【 0 0 8 7 】

ライブラリー化合物の精製方法：

カラム：B I S C H O F F C 1 8 2 0 * 5 0 m m 1 0 μ m、A：水 (0 . 1 % T F A) B：メタノール、S h i m a d z u H P L C P u m p。

【 0 0 8 8 】

ライブラリー化合物のQ C方法：

カラム：Z O R B A X S B - C 8 3 0 * 4 . 6 m m、3 . 5 μ m

検出器：U VおよびE L S D

移動相：A：水 (0 . 0 3 % T F A)、B：C H ₃ C N (0 . 0 5 % T F A)、

流量：2 . 0 0 0 m l / 分

気圧：3 . 3 b a r

ドリフトチューブ温度：3 5

波長：2 1 4 n m

【 0 0 8 9 】

方法 B

乾燥DMF (4 m l) 中の置換インドール 2 - カルボン酸 (1 e : 1 m m o l) 溶液に、H A T U (1 . 5 当量) および望ましいアミン (R ⁶ - N H ₂ : 1 . 2 当量)、続いて 0 で D I P E A (5 . 0 当量) を加えた。生じた混合物を 1 2 時間から 2 4 時間にわたり室温で撹拌した。反応混合物に水 (1 0 m l) を加え、1 0 分間撹拌した。生じた固体を濾過により収集し、水、ヘキサンを用いて洗浄し、乾燥させた。一部の例では、酢酸エチルを用いて反応混合物を抽出する。水、ブラインを用いて有機層を洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。シリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーまたは酢酸エチルおよびヘキサン / 石油エーテルの適切な混合物を使用した C o m b i F l a s h (登録商標) 精製系 (T e l e d y n e I s c o) または分取 H P L C により、粗化合物を精製して、望ましい生成物であるインドール - 2 - カルボキサミド (I) を得た。

【 0 0 9 0 】

方法 C

DMF (4 m l) 中のインドール - 2 - カルボン酸 (1 e : 1 m m o l) 溶液に、D I P E A (2 当量)、続いて H A T U (1 . 2 当量) を加えた。望ましいアミン (R ⁶ - N H ₂) を加える前に、混合物を 1 5 分間撹拌した。飽和 N H ₄ C l 溶液を加える前に、混合物を放置して、室温で 5 ~ 1 6 時間撹拌した。酢酸エチルを用いて混合物を抽出し、水およびブラインを用いて合わせた有機抽出物を洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチルおよびシクロヘキサンの適切な混合物を使用した、C o m b i F l a s h (登録商標) 精製系 (T e l e d y n e I s c o) で粗製物を精製して、望ましい生成物であるインドール - 2 - カルボキサミド (I) を得た。

【 0 0 9 1 】

重要な中間体の調製

3 , 5 - ジクロロアニリンからの中間体 4 , 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 1 d) の調製：

【 0 0 9 2 】

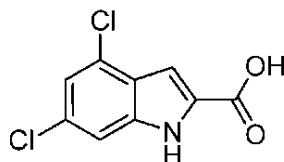
10

20

30

40

【化 7】



(I-1d)

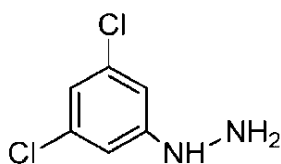
10

【0093】

ステップ 1：中間体 3，5 - クロロフェニル) ヒドラジン (I - 1 a) の調製

【0094】

【化 8】



(I-1a)

20

3，5 - ジクロロアニリン (15.0 g、92.58 mmol、× 4 バッチ) の濃 HCl (各バッチに対して 45 ml) 中冷却懸濁液に、-10 で水 (各バッチに対して 65 ml) 中の NaNO₂ (各バッチに対して 7 g、101.44 mmol) 溶液を加え、30 分間撹拌した。次いで、濃 HCl (各バッチに対して 45 ml) 中の SnCl₂ (各バッチに対して 52.49 g、277.7 mmol) を徐々に加えた。加え終えた後で、白色沈殿物が形成され、これを 4 で 7 時間保存した。沈殿した固体を濾過により収集し、ヘキサンを用いて洗浄し、10% NaOH 水溶液 (pH = 13) 中に懸濁し、酢酸エチル (4 × 200 ml) を用いて抽出した。水 (250 ml)、ブラインを用いて有機層を洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。このようにして、4 バッチから得られた固体を合わせ、n - ヘキサンを用いて洗浄して、45 g (68.6%) の 3，5 - クロロフェニル) ヒドラジン (I - 1 a) をオフホワイトの固体として得た。

30

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 6.75 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.30 (br s, 1H, -NH), 3.58 (br s, 2H, -NH₂). ESI MS: m/z 179.0 (M + 2H)。

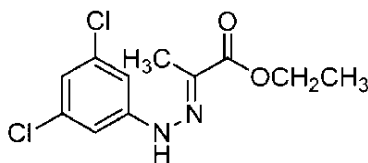
【0095】

ステップ 2：中間体エチル 2 - (2 - (3，5 - ジクロロフェニル) ヒドラゾノ) - プロパノエート (I - 1 b) の調製

【0096】

【化 9】

40



(I-1b)

(3，5 - クロロフェニル) ヒドラジン (I - 1 a : 22 g、124.27 mmol、

50

× 2 バッチ) および 2 - オキソ - プロピオン酸エチルエステル (各バッチに対して 14.5 ml、124.27 mmol) のエタノール (各バッチに対して 120 ml) 中混合物に、濃 H_2SO_4 (各バッチに対して 2 ml) を加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。エタノールを留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、10% NaHCO_3 水溶液を用いて洗浄した。水、ブラインを用いて、合わせた有機層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、52 g (76%) のエチル 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ヒドラゾノ) プロパノエート (I - 1b) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.20 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ESI MS: m/z 272.9 (M - H) & 274.9 [(M + 2) - H]。

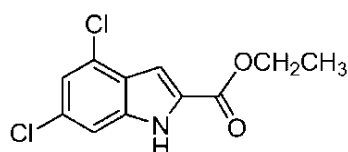
10

【0097】

ステップ 3: 中間体エチル 4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 1c) の調製

【0098】

【化10】



(I-1c)

20

エチル 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ヒドラゾノ) プロパノエート (I - 1b: 26 g、94.50 mmol、× 2 バッチ) およびポリリン酸 (各バッチに対して 260 g) の混合物を 110 で 3 時間撹拌した。反応混合物をクラッシュアイスに注ぎ、十分に撹拌し、生じた沈殿物を濾過により収集した。飽和水性 NaHCO_3 ($\text{pH} = 10$) を使用して、得られた固体を塩基性化し、酢酸エチル (3 × 150 ml) に抽出した。ブラインを用いて、合わせた有機層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用して、粗化合物を (100 ~ 200 のシリカを通して) 溶離液として精製して、36 g (73.8%) のエチル 4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 1c) をオフホワイトの固体として得た。

30

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.36 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ESI MS: m/z 255.8 (M - H)。

【0099】

最終ステップ: 中間体 4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 1d) の調製

THF & 水 (1 : 1) からなる溶媒混合物 (900 ml) 中のエチル 4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 1c: 50 g、193.72 mmol) 溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (24.41 g、581.7 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。溶媒 (THF) を留去し、水 (400 ml) を用いて残渣を希釈し、2N の水性 HCl を用いて $\text{pH} 6.0$ に酸化した。残渣を酢酸エチル (4 × 150 ml) に抽出し、ブライン (350 ml) を用いて合わせた有機層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、39 g (87.5%) の 4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 1d) を淡褐色の固体として得た。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H). ESI MS: m/z 227.7 (M - H)。

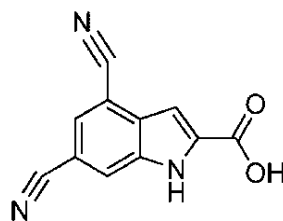
【0100】

中間体 4, 6 - ジシアノ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 2b) の調製:

50

【 0 1 0 1 】

【 化 1 1 】



(I-2b)

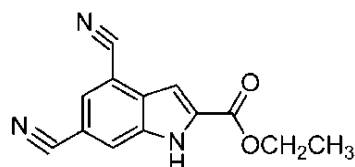
10

【 0 1 0 2 】

ステップ1：中間体エチル 4, 6 - ジシアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 2 a) の調製

【 0 1 0 3 】

【 化 1 2 】



(I-2a)

20

DMF (8 m l) 中のエチル 4, 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 1 c : 1 g、3.89 m m o l) のアルゴンパージした溶液に、ジシアノ亜鉛 (1.37 g、11.67 m m o l)、 $Pd_2(dba)_3$ (356 m g、0.389 m m o l)、続いて X p h o s (166 m g、0.389 m m o l) を加え、次いで、混合物をマイクロ波下にて 160 で 14 時間攪拌した。生じた反応混合物を室温に冷却し、水 (10 m l) およびアンモニア溶液 (2 m l ; 比重 0.91) を用いて希釈した。酢酸エチル (3 × 50 m l) を用いて、水性層を抽出した。水、ブラインを用いて、合わせた有機層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 溶液で脱水し、濃縮した。溶離液としてクロロホルム中の 6 % 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより、粗化合物を精製して、300 m g (32 %) のエチル 4, 6 - ジシアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 2 a) を褐色の固体として得た。

30

E S I M S : m / z 237.9 (M - H)。

【 0 1 0 4 】

最終ステップ：4, 6 - ジシアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 2 b) の調製

40

エタノール (10 m l) 中のエチル 4, 6 - ジシアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 2 a : 500 m g、2.09 m m o l) の攪拌した溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (176 m g、4.18 m m o l) を加え、加熱して 6 時間にわたり還流した。減圧下でエタノールを蒸発させ、ジエチルエーテルを用いて残渣を洗浄した。形成した固体を水 (20 m l) に溶解させ、飽和クエン酸溶液を用いて酸化させ、濾過した。水を用いて、固体をさらに洗浄し、真空下で乾燥させて、250 m g (57 %) の 4, 6 - ジシアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 2 b) を淡褐色の固体として得た。

E S I M S : m / z 209.9 (M - H)。

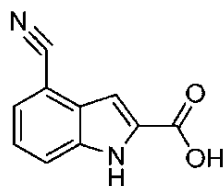
【 0 1 0 5 】

50

中間体 4 - シアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 3 b) の調製

【 0 1 0 6 】

【 化 1 3 】



(I-3b)

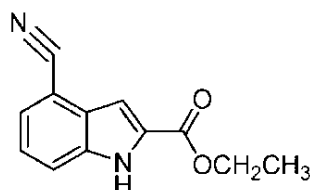
10

【 0 1 0 7 】

ステップ 1 : 中間体エチル 4 - シアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 3 a) の調製

【 0 1 0 8 】

【 化 1 4 】



(I-3a)

20

D M F (1 0 m l) 中のエチル 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 1 . 8 6 m m o l) の攪拌した溶液に、C u (I) C N (5 0 1 m g 、 5 . 5 9 m m o l) を加え、2 4 時間にわたり 1 5 0 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (2 5 m l) を加え、酢酸エチル (4 × 5 0 m l) を用いて反応混合物を抽出した。水 (2 5 m l) 、ブライン (2 5 m l) を用いて有機層を洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。石油エーテル中の 1 0 % 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製して、オフホワイトの固体として 3 3 0 m g (8 2 %) のエチル 4 - シアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 3 a) を得た。

30

¹H NMR (400MHz, C D C l ₃) : δ 9.14 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.41Hz, 1H), 7.55 (d, J=6.56 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (t, J=8.41Hz, 1H), 4.45 (q, J=7.32Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.32Hz, 3H).

【 0 1 0 9 】

最終ステップ : 中間体 4 - シアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 3 b) の調製

40

エタノール (1 0 m l) 中のエチル 4 - シアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (I - 3 a : 3 3 0 m g 、 1 . 5 4 2 m m o l) の溶液に、L i O H · H ₂ O (1 2 9 m g 、 3 . 0 8 m m o l) を加え、混合物を 1 6 時間にわたり還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (1 0 m l) を用いて残渣を希釈した。1 0 % H C l 水溶液を用いて、水性層を p H 6 . 0 に酸化し、沈殿した固体を濾過した。水を用いて残渣を洗浄し、真空下で乾燥させて、2 5 0 m g (8 7 %) の 4 - シアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 3 b) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ 13.44 (br s, 1H), 12.46 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.88Hz,

50

1H), 7.65 (d, J=7.61Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.27Hz, 1H).

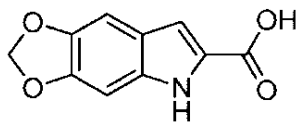
E S I M S : m / z 184.7 (M - H)。

【0110】

中間体 5H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール - 6 - カルボン酸 (I - 4c) の調製

【0111】

【化15】



(I-4c)

10

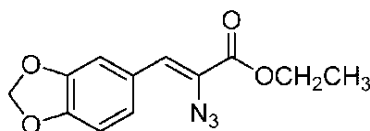
Dong, Xiaochun ; ら、Med. Chem. Lett., 16、5913 ~ 5916頁 (2006) に記載されている手順を使用して、中間体 I - 4c を合成した。

【0112】

ステップ1：中間体 (Z) - エチル 2 - アジド - 3 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル - 5 - イル) アクリレート (I - 4a) の調製

【0113】

【化16】



(I-4a)

20

30

エタノール (52 ml) 中のプロモ酢酸エチル (20 g、119.76 mmol) の攪拌した溶液に水 (24 ml) 中の NaN₃ 溶液 (7.78 g、119.76 mmol) を加え、加熱して4時間にわたり還流した。エタノールを減圧下で蒸発させ、エーテルを用いて水性層を抽出した。水、ブラインを用いて有機層を洗浄し、濃縮し、乾燥させて3.4 g のアジド酢酸エチルを得た。

【0114】

エタノール (5 ml) 中のベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル - 5 - カルバルデヒド (1 g、6.66 mmol) およびアジド酢酸エチル (3.4 g、26.64 mmol) の溶液を、0 でエタノール (5 ml) 中のナトリウムエトキシド (1.8 g、26.64 mmol) に滴加し、4時間攪拌した。NH₄Cl 水溶液を用いて反応混合物をクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。水、ブラインを用いて、合わせた有機層を洗浄し、無水 Na₂SO₄ 溶液で脱水し、減圧下で濃縮した。溶離液として石油エーテル中の4~6%酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (100~200メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより、粗化合物を精製して、0.6 g (34%) の (Z) - エチル 2 - アジド - 3 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル - 5 - イル) アクリレート (I - 4a) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, J=1.46Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.05Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.39-4.23 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 3H).

【0115】

ステップ2：中間体エチル 5H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール - 6 -

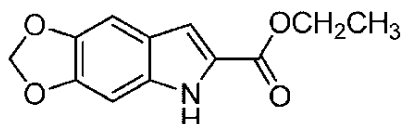
40

50

カルボキシレート (I - 4 b) の調製

【 0 1 1 6 】

【 化 1 7 】



(I-4b)

10

キシレン (20 ml) 中の (Z) - エチル 2 - アジド - 3 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル - 5 - イル) アクリレート (I - 4 a : 0.6 g、1.532 mmol) の攪拌した溶液を 150 で 3 時間維持した。キシレンを完全に留去し、溶離液として石油エーテル中の 8 ~ 10 % 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製して、0.4 g (75 %) のエチル 5 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] インドール - 6 - カルボキシレート (I - 4 b) を淡黄色の固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.81 (s, 1H), 7.10 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.37 (q, $J=6.98\text{Hz}$, 2H), 1.39 (t, $J=6.98\text{Hz}$, 3H).

20

【 0 1 1 7 】

最終ステップ：中間体 5 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] インドール - 6 - カルボン酸 (I - 4 c) の調製

エタノール (8 ml) 中にエチル 5 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] インドール - 6 - カルボキシレート (I - 4 b : 0.4 g、1.716 mmol) の溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (0.144 g、3.433 mmol) を加え、16 時間にわたり還流した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣を水 (10 ml) に溶解した。10 % HCl 水溶液を用いて水性層を pH 6.0 に酸化させ、沈殿した固体を濾過し、水を用いて残渣を洗浄し、真空下で乾燥させて、0.3 g (86 %) の 5 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] インドール - 6 - カルボン酸 (I - 4 c) をオフホワイトの固体として得た。

30

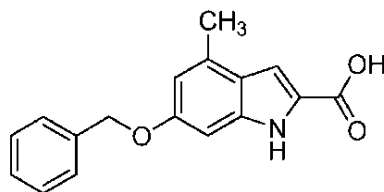
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.65 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.98 (s, 2H). ESI MS : 203.9 (M - H).

【 0 1 1 8 】

中間体 6 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (I - 5 a) の調製

【 0 1 1 9 】

【 化 1 8 】



(I-5a)

40

ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - カルバルデヒドの代わりに、4 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルベンズアルデヒド (I - 4 c) を出発原料として使用した 5 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] インドール - 6 - カルボン酸 (I - 4 c) を合成するために、上記の手順に類似した手順を使用して、中間体 I - 5 a を調製した。ESI

50

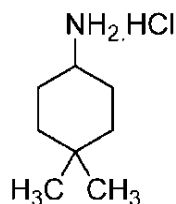
MS : m / z 282 . 24 (M + H) .

【 0 1 2 0 】

中間体 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシルアミン (I - 6 b) の調製

【 0 1 2 1 】

【 化 1 9 】



(I-6b)

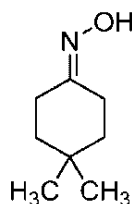
10

【 0 1 2 2 】

ステップ 1 : 中間体 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサノンオキシム (I - 6 a) の調製

【 0 1 2 3 】

【 化 2 0 】



(I-6a)

20

H₂O (190 ml) およびエタノール (250 ml) 中の 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサノン (50 g , 396 . 19 mmol) 、 NH₂OH . HCl (35 . 84 g , 515 . 75 mmol) に、水 (170 ml) 中の Na₂CO₃ (54 . 16 g , 510 . 99 mmol) 溶液を 20 分間にわたって滴加した。加え終えた後、反応混合物を加熱して 3 時間還流した。エタノールを蒸発させ、酢酸エチル (4 × 120 ml) に残渣を抽出した。水 (150 ml) 、ブライン (150 ml) を用いて、合わせた有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、45 g (80 . 4 %) の 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサノンオキシム (I - 6 a) を白色固体として得た。

30

¹H NMR (400MHz , DMSO-d₆) : δ 10.1 (s , 1H) , 2.38 (m , 2H) , 2.13 (m , 2H) , 1.38-1.28 (m , 4H) , 0.95 (s , 6H) .

【 0 1 2 4 】

最終ステップ : 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサミンヒドロクロリド (I - 6 b)

エタノール (650 ml) 中の 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサノンオキシム (I - 6 a : 80 g , 566 . 5 mmol) をオートクレーブに入れ、ラネーニッケル (30 g) を加えた。反応混合物を H₂ 雰囲気下で、80 psi にて 16 時間保持した。水素雰囲気を除去し、セライトパッドを通して反応混合物を濾過した。エーテル (850 ml) 中の 1 M の HCl と共に濾過物を攪拌し、濃縮してオフホワイトの残渣を得た。これをエーテル (1 L) と共に再度粉砕して、82 g (88 . 4 %) の 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサミンヒドロクロリド (I - 6 b) を白色結晶性固体として得た。

40

¹H NMR (400MHz , DMSO-d₆) : δ 8.01 (br s , 2H) , 2.88 (m , 1H) , 1.80-1.65 (m , 2H) , 1.60-1.4 (m , 2H) , 1.40-1.30 (m , 2H) , 1.25-1.15 (m , 2H) , 0.9 (s , 6H) .

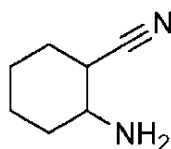
【 0 1 2 5 】

中間体 2 - アミノシクロヘキサニールカルボニトリル (I - 7 b) の調製

50

【 0 1 2 6 】

【 化 2 1 】



(I-7b)

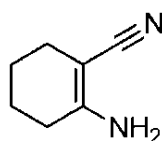
10

【 0 1 2 7 】

ステップ 1 : 2 - アミノシクロヘキス - 1 - エンカルボニトリル (I - 7 a) の調製

【 0 1 2 8 】

【 化 2 2 】



(I-7a)

20

冷却トルエン (2 0 m l) に、6 0 % N a H (7 2 0 m g 、 1 8 . 0 m m o l) を徐々に加え、続いて 0 でトルエン (5 m l) 中の 1 , 5 - ジシアノペンタン (2 . 1 m l 、 1 6 . 3 7 m m o l) の溶液を徐々に加えた。生じた混合物を 4 時間にわたり還流し、室温に冷却した。エタノール (2 m l) 、水 (2 0 m l) および酢酸 (2 m l) を用いて、反応混合物をクエンチした。有機層を分離し、酢酸エチル (3 × 2 0 m l) を用いて水性層を抽出した。ブラインを用いて、合わせた有機層を洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。水を粗残渣に加えて、次いで濾過し、ヘキサンを用いて洗浄して、

30

8 5 0 m g (4 2 %) の 2 - アミノシクロヘキス - 1 - エンカルボニトリル (I - 7 a) を淡褐色の固体として得た。

¹H NMR (400MHz, C D C l ₃) : δ 4.21 (s , 2H) , 2.2-2.12 (m , 4H) , 1.75-1.55 (m , 4H) .

【 0 1 2 9 】

最終ステップ : 2 - アミノシクロヘキサンカルボニトリル (I - 7 b) の調製

メタノール (3 m l) 中の 2 - アミノシクロヘキス - 1 - エンカルボニトリル (I - 7 a : 5 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l) の冷却溶液に、0 で N a C N B H ₃ (1 0 3 m g 、 1 . 6 4 m m o l) および酢酸 (5 滴) を加えた。生じた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。酢酸エチルを用いて反応混合物を希釈し、飽和 N a H C O ₃ 、ブラインを用いて有機層を洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮して、4 0 m g (7 8 %) の 2 - アミノシ

40

クロヘキサンカルボニトリル (I - 7 b) のジアステレオ異性体混合物をガムとして得た。

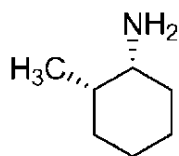
E S I M S : m / z 1 2 5 . 3 (M + H)

【 0 1 3 0 】

中間体 (1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキサンアミン (I - 8 c) の調製

【 0 1 3 1 】

【化 2 3】



(I-8c)

10

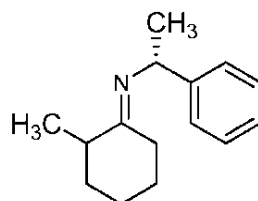
PCT出願国際公開第WO2011/14817A1号パンフレットに記載されている手順を使用して中間体 I - 8 c を調製した。

【0132】

ステップ1：中間体 (1R, E) - N - (2 - メチルシクロヘキシリデン) - 1 - フェニルエタンアミン (I - 8 a) の調製

【0133】

【化 2 4】



(I-8a)

20

トルエン (50 ml) 中の 2 - メチルシクロヘキサノン (5 g、44.64 mmol) および (R) - 1 - フェニルエタンアミン (5.4 g、44.64 mmol) の攪拌した溶液を、140 ~ 145 で 24 時間維持した。溶媒を減圧下で除去して、8 g (84%) の (1R, E) - N - (2 - メチルシクロヘキシリデン) - 1 - フェニルエタンアミン (I - 8 a) のジアステレオ異性体混合物を淡黄色の油として得た。

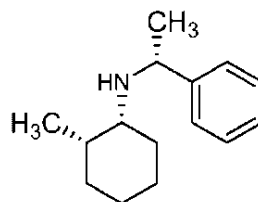
30

【0134】

ステップ2：中間体 2 - メチル - N - ((R) - 1 - フェニルエチル)シクロヘキサミン (I - 8 b) の調製

【0135】

【化 2 5】



(I-8b)

40

Parrr 水力発電機中にて、エタノール (250 ml) 中の (1R, E) - N - (2 - メチルシクロヘキシリデン) - 1 - フェニルエタンアミン (I - 8 a : 25 g、116.27 mmol) およびラネーニッケル (3.75 g) の懸濁液を水素雰囲気下で、5 bar の圧力を使用して 2 日間維持した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。

50

粗化合物をエーテル H C l で処理し、沈殿した塩を濾過し、冷却エーテルを用いて洗浄し、乾燥させて、20 g (80%) の 2 - メチル - N - ((R) - 1 - フェニルエチル) - シクロヘキサミン (I - 8 b) を白色固体として得た。

E S I M S : m / z 218 . 19 (M + H) 。

【 0 1 3 6 】

最終ステップ：中間体 (1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキサミン (I - 8 c) の調製

氷酢酸 (160 ml) 中の 2 - メチル - N - ((R) - 1 - フェニルエチル) シクロヘキサミン (I - 8 b : 30 g、178 . 57 mmol) の溶液を 10% P d - C (0 . 820 mg) で処理した。P a r r 水力発電機中にて混合物を水素雰囲気下 (45 p s i) で、50 で 19 時間維持した。セライトパッドを通して反応混合物を濾過し、6 N の N a O H (500 ml) 溶液を用いて濾液を p H 12 に調整した。クロロホルム (3 × 500 ml) を用いて化合物を抽出し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、蒸発させて、7 . 5 g (35%) の (1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキサミン (I - 8 c) を黄色固体として得た。

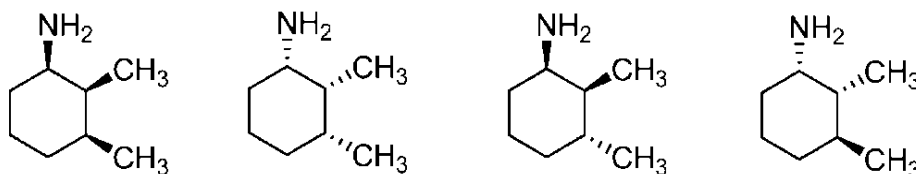
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.32 (br s, 2H), 3.4-3.35 (m, 1H), 2.02-1.25 (m, 9H), 1.1 (d, J=7.03Hz, 3H) .

【 0 1 3 7 】

Speckenbach, B.ら、Synthesis、1325 ~ 1330 頁 (1997) に記載されている手順を使用して以下のキラルアミンを調製した。

【 0 1 3 8 】

【 化 2 6 】



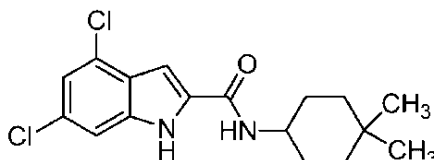
【 実施例 1 】

【 0 1 3 9 】

4 , 6 - ジクロロ - N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (1 A) の調製 :

【 0 1 4 0 】

【 化 2 7 】



4 , 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (9 バッチで I - 1 d : 205 g、891 . 1 mmol) および 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシルアミン . H C l (I - 6 b : 160 . 4 g、980 . 2 mmol) の乾燥 D M F (2290 ml) 中混合物を、0 に冷却し、H A T U (406 . 3 g、1070 mmol) が加えられ、続いて D I P E A (775 . 5 ml、4450 mmol) が滴加され、不活性雰囲気下で混合物を室温にて 17 時間撹拌した。氷冷した水 (7000 ml) を反応混合物に加え、激しく撹拌し、沈殿した固体を濾過により収集し、完全に乾燥させた。溶離液としてヘキサン中の 30

% ~ 40% 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル(100 ~ 200メッシュ)を通したカラムクロマトグラフィーにより、すべてのバッチから合わせた粗固体を精製して、213gの明褐色固体を得た。エーテル/ヘキサン(3:7)と共にこれを5回粉碎して、オフホワイトの固体を得た。酢酸エチル/メタノール(4:1)中の木炭で、70に3時間にわたりこの固体を処理し、濾過して、207g(68.5%)の4,6-ジフルオロ-N-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(1A)を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.06 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ 159.3, 136.7, 133.7, 127.5, 126.2, 124.8, 119.3, 111.1, 100.6, 48.1, 37.6 (2C), 32.1, 29.3 (2C), 28.1 (2C). ESI MS: m/z 339.01 [(M+H)] & 341.03 [(M+2)+H]. HPLC純度: 99.7%。

10

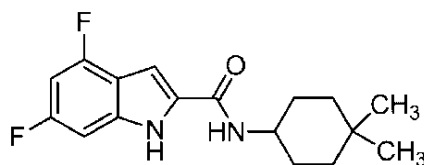
【実施例2】

【0141】

N-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド(2A)の調製:

【0142】

【化28】



(2A)

20

4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5g、25.36mmol × 4バッチ)および4,4-ジメチルシクロヘキシルアミン・HCl(各バッチに対してI-6b: 4.6g、28.10mmol)の乾燥DMF(75ml)中混合物を、0に冷却し、HATU(各バッチに対して11.62g、30.57mmol)が加えられ、続いてDIEA(各バッチに対して22ml、127.9mmol)が滴加され、混合物を不活性雰囲気下で室温にて17時間撹拌した。氷冷した水(50ml)を、激しく撹拌しながら反応混合物に加えた。沈殿した固体を濾過により収集し、完全に乾燥させた。溶離液としてヘキサン中の30% ~ 40% 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル(100 ~ 200メッシュ)を通したカラムクロマトグラフィーにより、すべてのバッチの合わせから得られた粗化合物を精製して、23gのオフホワイトの固体を得た。エーテル/ヘキサン(3:7)と共にこれを5回粉碎して、20.6g(66.2%)の4,6-ジフルオロ-N-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(2A)を白色固体として得た。

30

40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.97 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.88 (t, J=10.4Hz, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ESI MS: m/z 307.11 (M+H) & 308.12 [(M+1)+H]. HPLC純度: 98.6%。

【実施例3】

【0143】

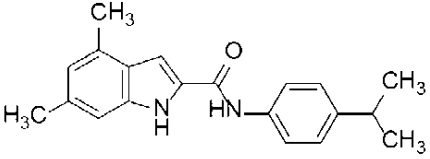
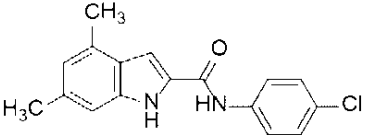
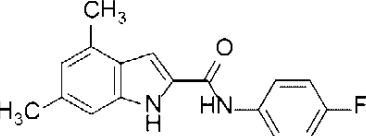
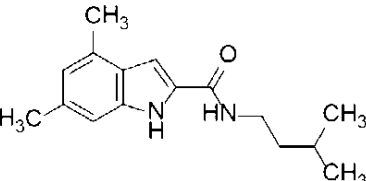
適切な出発原料を用いた、上の方法Aに記載されている一般的な手順を使用して、下の表1の化合物を調製した。

50

【 0 1 4 4 】

【 表 1 - 1 】

表1

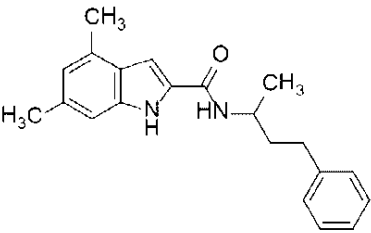
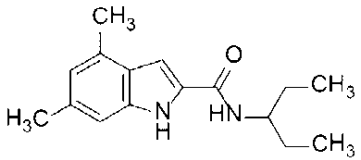
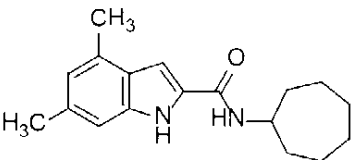
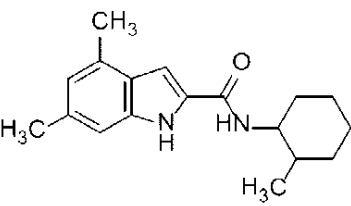
実施例 番号	構造/名称	分析データ
3A	 N-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 307.67 (M+H).
3B	 N-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 299.53 (M+H).
3C	 N-(4-フルオロフェニル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 283.58 (M+H).
3D	 N-イソペンチル-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 259.63 (M+H).

10

20

30

【表 1 - 2】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
3E	 4,6-ジメチル-N-(4-フェニルブタン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 321.65 (M+H).
3F	 4,6-ジメチル-N-(ペンタン-3-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 259.64 (M+H).
3G	 N-シクロヘプチル-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 285.64 (M+H)
3H	 4,6-ジメチル-N-(2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 285.64 (M+H). (ジアステレオマー混合物)

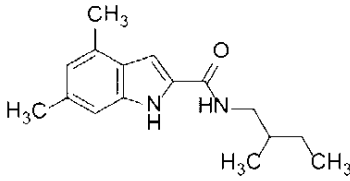
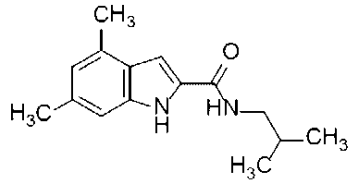
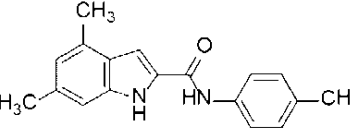
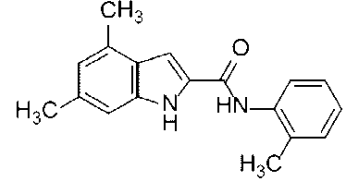
10

20

30

40

【表 1 - 3】

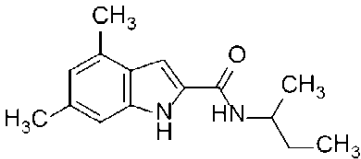
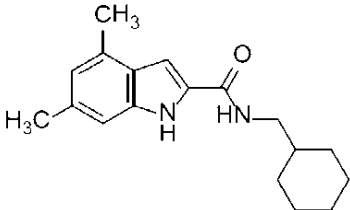
実施例 番号	構造/名称	分析データ
3I	 4,6-ジメチル-N-(2-メチルブチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 259.64 (M+H).
3J	 N-イソブチル-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 245.61 (M+H).
3K	 4,6-ジメチル-N-(p-トリル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 279.62 (M+H).
3L	 4,6-ジメチル-N-(o-トリル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 279.60 (M+H).

10

20

30

【表 1 - 4】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
3M	 N-(sec-ブチル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 245.64 (M+H).
3N	 N-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC MS: m/z 285.68 (M+H).

10

20

【実施例 4】

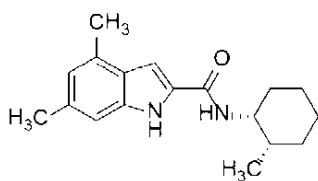
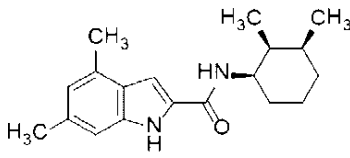
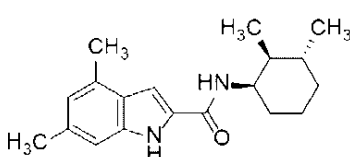
【0145】

適切な出発原料を用いた、上の方法 B に記載されている一般的な手順を使用して、下の表 2 の化合物を調製した。

【0146】

【表 2 - 1】

表2

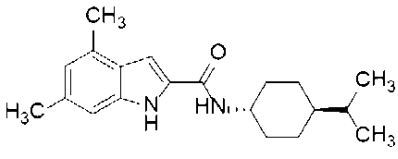
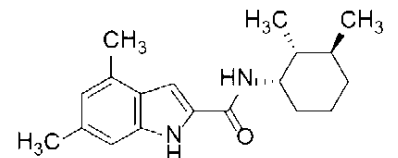
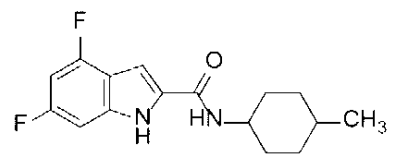
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4A	 4,6-ジメチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 11.34 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.35Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.1 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.69-1.50 (m, 8H), 0.87 (d, J=7.0Hz, 3H). ESI MS: m/z 285.28 (M+H). HPLC純度: 97.95%.
4B	 N-((1R,2S,3S)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.06 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.06 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.1-4.13 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 3H), 1.47-1.35 (m, 3H), 1.30 (br s, 1H), 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.83 (d, J=7.3Hz, 3H). ESI MS: m/z 299.28 (M+H). HPLC純度: 98.96%.
4C	 N-((1R,2S,3R)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.03 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.20 (d, J=9.27Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 3H), 1.55-1.31 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 1H), 0.99 (d, J=4.88Hz, 3H), 0.97 (d, J=3.9Hz, 3H). ESI MS: m/z 299.21 (M+H). HPLC純度: 98.70%.

10

20

30

【表 2 - 2】

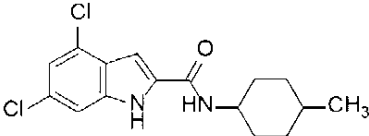
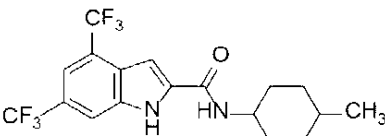
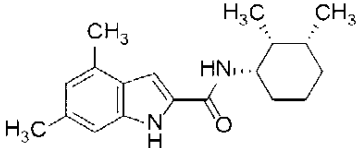
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4D	 N-(trans-4-イソプロピルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.32 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.4-1.24 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 3H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 6H). ESI MS: m/z 313.26 (M+H). HPLC純度: 95.63%.
4E	 N-((1S,2R,3S)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.02 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (d, J=1.27Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.88 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.49-1.31 (m, 3H), 1.10-1.07 (m, 1H), 0.99 (d, J=5.1Hz, 3H), 0.97 (d, J=3.81Hz, 3H). ESI MS: m/z 299.21 (M+H). HPLC純度: 99.98%.
4F	 4,6-ジフルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.97 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.0Hz, 0.41H), 8.14 (d, J=7.7Hz, 0.59H), 7.36 (d, J=2.2Hz, 0.59H), 7.26 (d, J=2.2Hz, 0.41H), 7.01 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 0.59H), 3.78-3.67 (m, 0.41H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.75-1.30 (m, 7H), 1.08-1.0 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.9Hz, 1.77H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 1.23H). ESI MS: m/z 293.2 (M+H). HPLC純度: 99.88%. (シスおよびトランス異性体混合物)

10

20

30

【表 2 - 3】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4G	 4,6-ジクロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (s, 0.61H), 7.16 (s, 0.39), 6.89 (t, J=1.0Hz, 0.61H), 6.86 (t, J=1.0Hz, 0.39H), 6.26 (d, J=7.5Hz, 0.61H), 5.99 (d, J=8.0Hz, 0.39H), 4.30-4.20 (m, 0.61H), 4.0-3.9 (m, 0.39H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.86-1.08 (m, 8H), 0.99 (d, J=6.4Hz, 1.83H), 0.93 (d, J=6.7Hz, 1.17H). ESI MS: m/z 325.1 (M+H). HPLC純度: 99.94%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4H	 N-(4-メチルシクロヘキシル)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.63 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.2Hz, 0.40H), 8.53 (d, J=7.0Hz, 0.60H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 0.60H), 7.53 (s, 0.40H), 3.97-3.90 (m, 0.60H), 3.82-3.75 (m, 0.40H), 1.90-1.30 (m, 8H), 1.1-1.02 (m, 1H), 0.97 (d, J=7.0Hz, 1.8H), 0.90 (d, J=6.3Hz, 1.2H). ESI MS: m/z 393.2 (M+H). HPLC純度: 99.92%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4I	 N-((1S,2R,3R)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.04 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16-2.15 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.67 (br s, 1H), 1.49-1.30 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.83 (d, J=7.52Hz, 3H). ESI MS: m/z 299.21 (M+H). HPLC純度: 97.39%.

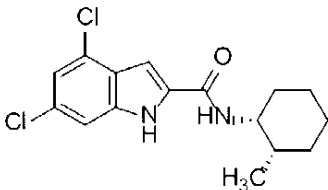
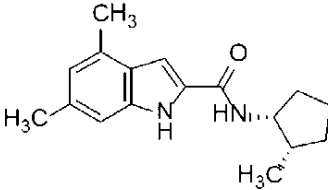
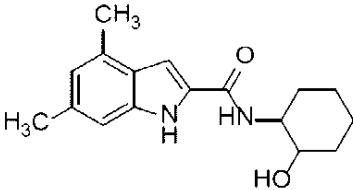
10

20

30

40

【表 2 - 4】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4J	 4,6-ジクロロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.14 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.88Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.08-2.0 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 0.98 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI MS: m/z 325.17 (M+H). HPLC純度: 96.99%.
4K	 4,6-ジメチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロペンチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.02 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.97 (d, J=7.92Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.38-1.31 (s, 1H), 0.97 (d, J=7.30Hz, 3H). ESI MS: m/z 271.22 (M+H). HPLC純度: 96.62%.
4L	 N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.30 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.66 - 1.63 (m, 2H), 1.24 - 1.22 (m, 4H). ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ 161.28, 136.58, 132.45, 130.52, 129.80, 125.20, 121.63, 109.40, 101.01, 66.73, 44.38, 34.94, 30.48, 21.45, 18.36. ESI MS: m/z 287.2 [M+H]. HPLC純度: > 99.0%. (ジアステレオマー混合物)

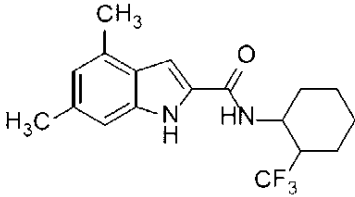
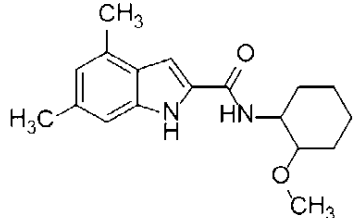
10

20

30

40

【表 2 - 5】

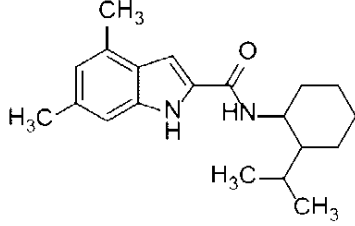
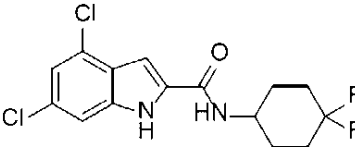
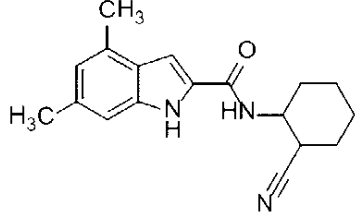
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4M	 4,6-ジメチル-N-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.37 (s, 1H), 7.90 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.72 (dd, J=3.33, 9.10Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.35 (m, 7H). ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ 161.12, 137.20, 133.21, 130.60, 130.53, 125.65, 122.19, 109.84, 102.81, 43.09, 42.80, 30.91, 24.13, 21.98, 18.96. ESI MS: m/z 339.4 [M+H]. HPLC純度: > 99.0%. (ジアステレオマー混合物)
4N	 N-(2-メトキシシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.32 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 2.12 - 2.09 (m, 1H), 1.84 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.40 - 1.09 (m, 4H). ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ 160.56, 136.52, 132.34, 130.85, 129.77, 125.19, 121.59, 109.39, 100.89, 80.41, 55.74, 52.04, 31.64, 29.81, 24.17, 21.44, 18.40. ESI MS: m/z 301.4 [M+H]. HPLC純度: > 99.0%. (ジアステレオマー混合物)

10

20

30

【表 2 - 6】

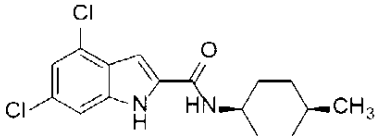
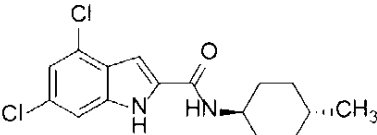
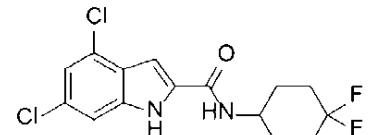
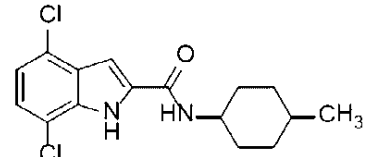
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4O	 N-(2-イソプロピルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.36 (s, 1H), 7.50 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.45 - 4.53 (m, 1H), 3.56 - 3.68 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.76 - 1.40 (m, 4H), 1.26 - 1.12 (m, 6H), 0.89 - 0.83 (m, 3H). ¹³ C NMR (100MHz, DMSO-d ₆): δ 161.17, 137.03, 132.95, 130.79, 130.39, 125.63, 122.03, 109.69, 102.53, 54.00, 32.12, 29.56, 24.50, 21.89, 21.14, 20.98, 18.86. ESI MS: m/z 313.4 [M+H]. HPLC純度: > 96.1%. (ジアステレオマー混合物)
4P	 4,6-ジクロロ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.09 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.50Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 6H), 1.69-1.61 (m, 2H). ESI MS: m/z 347.0 (M+H) & 349.0 [(M+2)+H]. HPLC純度: 98.84%.
4Q	 N-(2-シアノシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.43 (s, 0.49H), 11.38 (s, 0.51H), 8.5-8.48 (m, 1H), 7.31 (s, 0.51H), 7.11 (s, 0.49H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 0.51H), 3.97-3.91 (m, 0.49H), 3.54-3.58 (m, 0.49H), 2.82-2.76 (m, 0.51H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14-1.62 (m, 6H), 1.41-1.35 (m, 2H). ESI MS: m/z 296.31 (M+H). HPLC純度: 99.81%. (ジアステレオマー混合物)

10

20

30

【表 2 - 7】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4R	 4,6-ジクロロ-N-(cis-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.03 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.48Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.32Hz, 1H), 7.21 (d, J=1.81Hz, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 1.70-1.43 (m, 9H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H). ESI MS: m/z 325.23 (M+H) & 327.15 [(M+2)+H]. HPLC純度: 98.05%.
4S	 4,6-ジクロロ-N-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (s, 1H), 8.40 (d, J=7.88Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H). ESI MS: m/z 325.17 (M+H) & 327.15 [(M+2)+H]. HPLC純度: 98.99%.
4T	 4,6-ジクロロ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 6H), 1.69-1.61 (m, 2H). ESI MS: m/z 347.0 (M+H) & 349.0 [(M+2)+H]. HPLC純度: 98.84%.
4U	 4,7-ジクロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (s, 0.63H), 12.01 (s, 0.37H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 0.63H), 3.77-3.73 (m, 0.37H), 1.92-1.54 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.8Hz, 1.89H), 0.89 (d, J=6.8Hz, 1.11H). ESI MS: 324.9 (M+H) & 327.0 [(M+2)+H]. HPLC純度: 97.05% (シスおよびトランス異性体混合物)

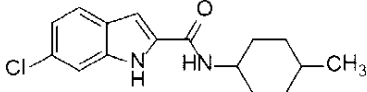
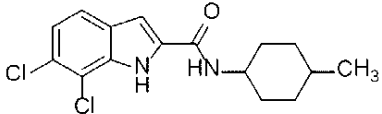
10

20

30

40

【表 2 - 8】

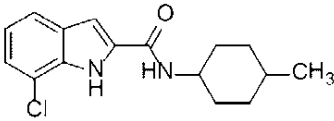
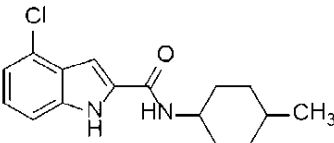
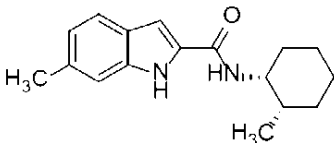
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4V	 6-クロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₈): δ 11.65-11.63 (m, 1H), 8.23 (d, J=8.0Hz, 0.25H), 8.08 (d, J=7.6Hz, 0.75H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (s, 0.75H), 7.16 (s, 0.25H), 7.05-7.03 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 0.75H), 3.74-3.72 (m, 0.25H), 1.86-1.31 (m, 8H), 1.07-1.01 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 2.25H), 0.89 (d, J=6.8Hz, 0.75H). ESI MS: m/z 291.11 (M+H). HPLC純度: 99.96%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4W	 6,7-ジクロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₈): δ 11.81 (s, 0.33H), 11.74 (s, 0.67H), 8.30 (d, J=7.2Hz, 0.67H), 8.17 (d, J=7.2Hz, 0.33H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.94 (m, 0.33H), 3.75-3.69 (m, 0.67H), 1.90-1.51 (m, 5H), 1.44-1.23 (m, 3H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 0.99H), 0.90 (d, J=6.8Hz, 2.01H). ESI MS: 325.04 (M+H) & 327.02 [(M+2)+H]. HPLC純度: 98.53%. (シスおよびトランス異性体混合物)

10

20

30

【表 2 - 9】

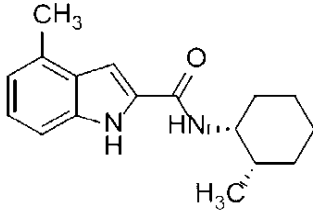
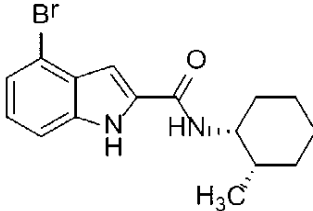
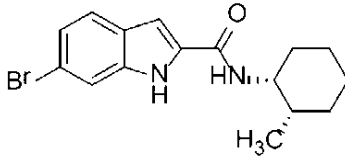
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4X	 7-クロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.64 (s, 0.57H), 11.56 (s, 0.43H), 8.29 (d, J=7.2 Hz, 0.43H), 8.16 (d, J=6.8 Hz, 0.57H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 3.95-3.94 (m, 0.57H), 3.76-3.72 (m, 0.43H), 1.91-1.51 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 1.71H), 0.90 (d, J=6.4Hz, 1.29H). ESI MS: 291.11 (M+H). HPLC純度: 99.98%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4Y	 4-クロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.0 (br s, 1H), 8.42 (d, J=8.4Hz, 0.45H), 8.28 (d, J=7.2Hz, 0.55H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 0.55H), 7.26 (s, 0.45H), 7.18-7.10 (m, 2H), 3.94 (m, 0.55H), 3.75-3.73 (m, 0.45H), 1.86-1.32 (m, 8H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 1.65H), 0.89 (d, J=6.4Hz, 1.35H). ESI MS: m/z 291.11 (M+H). HPLC純度: 99.80%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4Z	 6-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.39 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.35Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.90Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.86 (d, J=7.91Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.68-1.48 (m, 6H), 1.38-1.33 (m, 2H), 0.87 (d, J=6.60Hz, 3H). ESI MS: m/z 271.2 (M+H). HPLC純度: 99.34%.

10

20

30

【表 2 - 1 0】

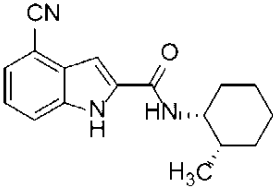
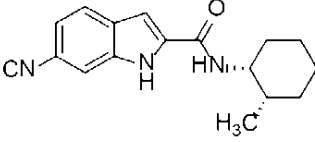
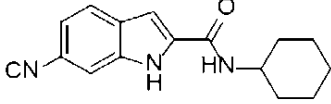
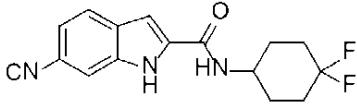
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AA	 4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.14 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.94 (d, J=7.03Hz, 1H), 6.83 (d, J=0.90Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.79Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.99 (br s, 1H), 1.8 (br s, 1H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.53-1.32 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.60Hz, 3H). ESI MS: m/z 271.2 (M+H). HPLC純度: 96.60%.
4AB	 4-ブロモ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.53 (br s, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.86Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.82-1.62 (m, 4H), 1.51-1.32 (m, 4H), 0.97 (d, J=7.03Hz, 3H). ESI MS: m/z 335.08 (M+H) & 337.12 [(M+2)+H]. HPLC純度: 98.04%.
4AC	 6-ブロモ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.45 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.35Hz, 1H), 7.23 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.17 (d, J=7.91Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.51-1.25 (m, 4H), 0.95 (d, J=6.59Hz, 3H). ESI MS: m/z 335.08 (M+H) & 337.12 [(M+2)+H]. HPLC純度: 98.66%.

10

20

30

【表 2 - 1 1】

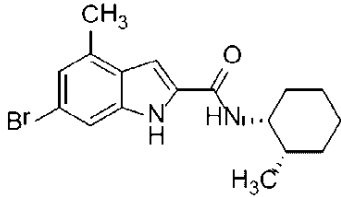
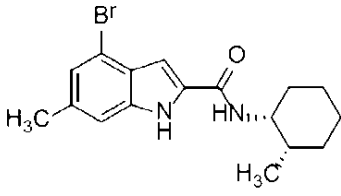
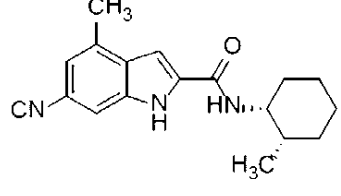
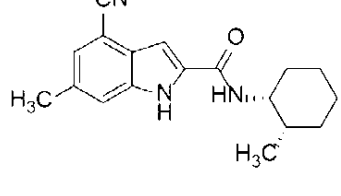
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AD	 4-シアノ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.2 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.93Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.25Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 4.14 (br s, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.69 (br s, 2H), 1.6-1.3 (m, 6H), 0.88 (d, J=6.98Hz, 3H).
4AE	 6-シアノ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 10.01 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.93Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.26 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.8-1.66 (m, 4H), 1.46-1.2 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.98Hz, 3H).
4AF	 6-シアノ-N-シクロヘキシル-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.08 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.61Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.24Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.61 (d, J=11.73Hz, 1H), 1.37-1.27 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 1H). ESI MS: m/z 268.19 (M+H). HPLC純度: 98.94%.
4AG	 6-シアノ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.16 (s, 1H), 8.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 2.06-1.63 (m, 8H). ESI MS: m/z 304.14 (M+H). HPLC純度: 97.47%.

10

20

30

【表 2 - 1 2】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AH	 6-ブロモ-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.20 (d, J=8.78Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 4H), 1.58-1.30 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.83Hz, 3H). ESI MS: m/z 349.14 (M+H). HPLC純度: 97.03%.
4AI	 4-ブロモ-6-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.19 (d, J=8.78Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.98 (br s, 1H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.55-1.31 (m, 4H), 0.96 (d, J=6.83Hz, 3H). ESI MS: m/z 349.14 (M+H). HPLC純度: 98.69%.
4AJ	 6-シアノ-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.43 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.24 (d, J=8.25Hz, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.0 (br s, 1H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.53-1.24 (m, 4H), 0.9 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI MS: m/z 296.21 (M+H). HPLC純度: 99.33%.
4AK	 4-シアノ-6-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, J=1.37Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.21Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.02 (br s, 1H), 1.82-1.65 (m, 5H), 1.45-1.25 (m, 3H), 0.98 (d, J=6.84Hz, 3H). ESI MS: m/z 296.21 (M+H). HPLC純度: 96.47%.

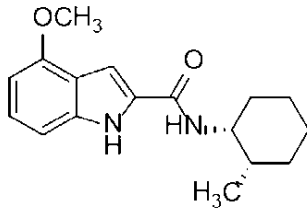
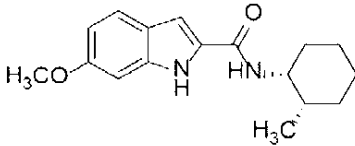
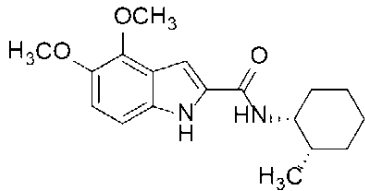
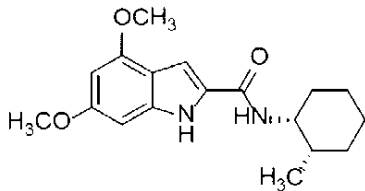
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AL	 4-メトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.53 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.25Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.1-6.99 (m, 2H), 6.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.1 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.93 (br s, 1H), 1.67-1.33 (m, 8H), 0.86 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI MS: m/z 287.19 (M+H). HPLC純度: 99.01%.
4AM	 6-メトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.88Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.1 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.96 (br s, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 3H), 1.54-1.25 (m, 4H), 0.94 (d, J=6.83 Hz, 3H). ESI MS: m/z 287.19 (M+H). HPLC純度: 98.63%.
4AN	 4,5-ジメトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.4 (s, 1H), 7.88 (d, J=6.98Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.37-1.23 (m, 2H), 0.87 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI MS: m/z 317.11 (M+H). HPLC純度: 99.82%.
4AO	 4,6-ジメトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.36 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.25Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.91 (br s, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 6H), 0.85 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI MS: m/z 317.11 (M+H). HPLC純度: 99.04%.

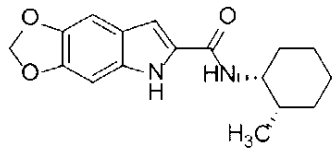
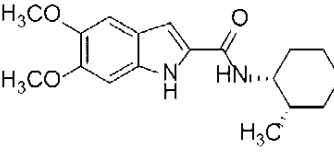
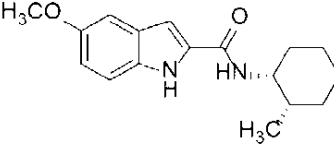
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

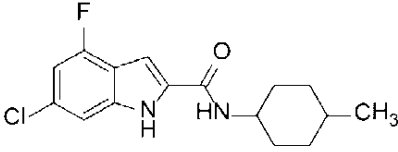
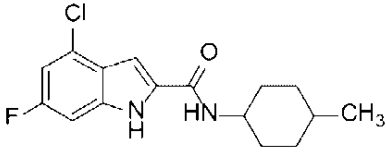
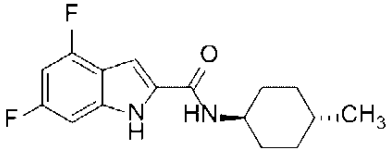
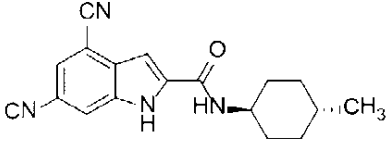
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AP	 N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-5H-[1.3]ジオキソロ[4.5-f]インドール-6-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 3H), 1.53-1.27 (m, 4H), 0.94 (d, J=7.0Hz, 3H). ESI MS: m/z 301.09 (M+H). HPLC純度: 99.08%.
4AQ	 5,6-ジメトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.03 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, J=1.59Hz, 1H), 6.07 (d, J=8.25Hz, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.97 (br s, 1H), 1.6-1.76 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.51-1.25 (m, 4H), 0.95 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI MS: m/z 317.2 (M+H). HPLC純度: 99.14%.
4AR	 5-メトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.40 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.88Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J=1.90Hz, 1H), 6.82 (dd, J=1.59Hz & 7.3Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 6H), 0.87 (d, J=6.66Hz, 3H). ESI MS: m/z 287.9 (M+H). HPLC純度: 98.79%.

10

20

30

【表 2 - 1 5】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AS	 6-クロロ-4-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.01 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.0Hz, 0.39H), 8.18 (d, J=7.2Hz, 0.61H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 3.94 - 3.93 (m, 0.61H), 3.80 - 3.70 (m, 0.39H), 1.86- 1.30 (m, 8H), 1.04 - 0.88 (m, 4H). ESI MS: m/z 309.2 [M+H]. HPLC純度: > 99.0%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4AT	 4-クロロ-6-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.96 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.0Hz, 0.39H), 8.22 (d, J=7.2Hz, 0.61H), 7.35 (s, 0.61H), 7.27 (s, 0.39H), 7.17-7.10 (m, 2H), 3.94-3.93 (m, 0.61H), 3.80-3.70 (m, 0.39H), 1.89-1.28 (m, 8H), 1.09-0.85 (m, 4H). ESI MS: m/z 309.2 [M+H]. HPLC純度: > 99.0%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4AU	 4,6-ジフルオロ-N-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.8 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02-7.0 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 3H). ESI MS: m/z 293.18 (M+H). HPLC純度: 99.53%.
4AV	 4,6-ジシアノ-N-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.79 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.30Hz, 1H), 8.13-8.20 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.90-0.89 (d, J=6.34Hz, 3H). ESI MS: 307.15 (M+H). HPLC純度: 99.38%.

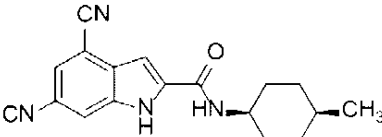
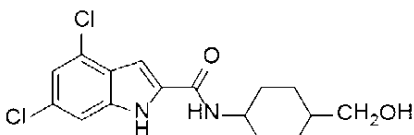
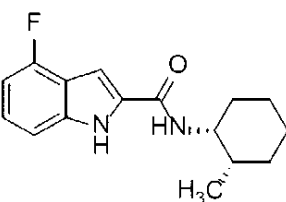
10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

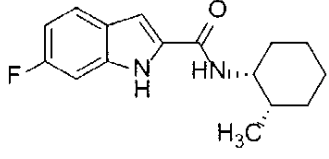
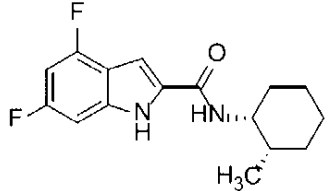
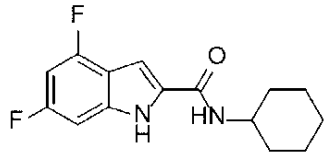
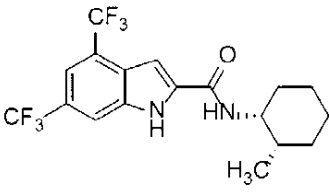
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AW	 4,6-ジシアノ-N-(cis-4-メチル-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.76 (s, 1H), 8.49 (d, J=7.32Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 7H), 1.46-1.43 (m, 2H), 0.96 (d, J=6.83Hz, 3H). ESI MS: 307.15 (M+H). HPLC純度: 99.71%.
4AX	 4,6-ジクロロ-N-(4-(ヒドロキシメチル)-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.08 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.0Hz, 0.41H), 8.29 (d, J=7.2Hz, 0.59H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 0.59H), 7.29 (s, 0.41H), 7.21 (s, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.95 (m, 0.59H), 3.75-3.73 (m, 0.41H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 1H). ESI-MS: m/z 341.06 (M+H) & 343.14 [(M+2)+H]. HPLC純度: 96.12%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4AY	 4-フルオロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.88 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.81 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.67-1.34 (m, 8H), 0.87 (d, J=6.8 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 275.11 (M+H). HPLC純度: 97.59%.

10

20

30

【表 2 - 17】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4AZ	 6-フルオロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.56 (br s, 1H), 7.57 (q, J=5.07Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.52Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.16 (d, J=8.25Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 3H), 1.63-1.27 (m, 4H), 0.96 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI-MS: m/z 275.18 (M+H). HPLC純度: 96.88%.
4BA	 4,6-ジフルオロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.98 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.25Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.25Hz, 1H), 6.89 (t, J=10.15Hz, 1H), 4.2-4.05 (m, 1H), 2.0-1.9 (s, 1H), 1.7-1.25 (m, 8H), 0.87 (d, J=6.98Hz, 3H). ESI-MS: m/z 293.16 (M+H). HPLC純度: 96.87%.
4BB	 N-シクロヘキシル-4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.17 (s, 1H), 6.98 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 2.02-1.78 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.45-1.18 (m, 5H). ESI-MS: m/z 279.13 (M+H). HPLC純度: 99.71%.
4BC	 N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.86-1.37 (m, 8H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H). ESI-MS: m/z 393.2 (M+H). HPLC純度: 97.89%.

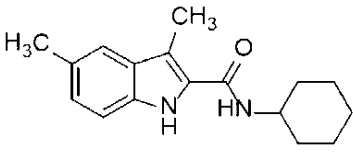
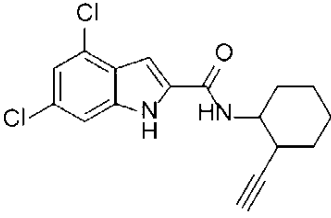
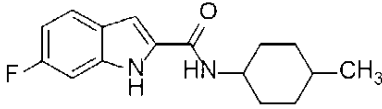
10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

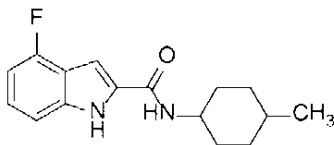
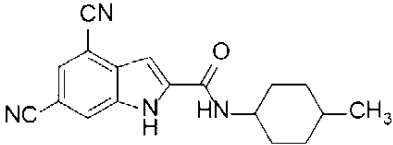
実施例 番号	構造/名称	分析データ
4BD	 N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	ESI-MS: m/z 270.99 (M+H). HPLC純度: 99.19%.
4BE	 4,6-ジクロロ-N-(2-エチニルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.05 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 2H), 7.23 (d, J=1.76Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.18 (d, J=12.55Hz, 2H), 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.47 - 1.68 (m, 5H), 1.19 - 1.41 (m, 1H). ESI-MS: m/z 334.84 (M+H). HPLC純度: 97%. (ジアステレオマー混合物)
4BF	 6-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.31 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.81 (d, J=1.27Hz, 0.65H), 6.77 (d, J=1.27Hz, 0.35H), 6.19 (d, J=7.29Hz, 0.65H), 5.89 (d, J=8.25Hz, 0.35H), 4.25-4.20 (m, 0.65H), 3.97-3.85 (m, 0.35H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 4H), 1.45-1.15 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.66Hz, 1.95H), 0.93 (d, J=6.34Hz, 1.05H). ESI MS: m/z 275.31 (M+H). HPLC純度: 99.68%. (シスおよびトランス異性体混合物)

10

20

30

【表 2 - 19】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
4BG	 4-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.88 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.61Hz, 0.43H), 8.14 (d, J=6.66Hz, 0.57H), 7.35-7.12 (m, 3H), 6.85-6.75 (m, 1H), 3.94 (br s, 0.57H), 3.85-3.75 (m, 0.43H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.72-1.28 (m, 7H), 1.09-1.0 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 3H). ESI-MS: m/z 275.18 (M+H). HPLC純度: 98.5%. (シスおよびトランス異性体混合物)
4BH	 4-シアノ-6-イソシアノ-N-(4-メチル-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.76 (s, 1H), 8.65 (d, J=7.91Hz, 0.45H), 8.49 (d, J=7.03Hz, 0.55H), 8.15 (d, J=3.07Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.32Hz, 1H), 7.65 (s, 0.55H), 7.57 (s, 0.45H), 4.03-3.94 (m, 0.55H), 3.78-3.72 (m, 0.45H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.74-1.28 (m, 7H), 1.08-1.0 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.59Hz, 1.65H), 0.9 (d, J=6.59Hz, 1.35H). ESI-MS: m/z 307.15 (M+H). HPLC純度: 99.9%. (シスおよびトランス異性体混合物)

10

20

30

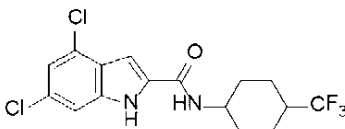
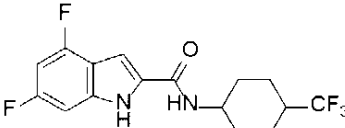
【実施例 5】

【0147】

適切な出発原料を用いた、上の方法Cに記載されている一般的な手順を使用して、下の表3の化合物を調製した。

【0148】

【表 3】

実施例 番号	構造/名称	分析データ
5A	 4,6-ジクロロ-N-(4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.21 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 3H). ESI MS: m/z 379 [M+H] ⁺ . (シスおよびトランス異性体混合物)
5B	 4,6-ジフルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 6.93 (dd, J=9.2Hz, 1.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=2Hz, 1H), 6.65 (td, J=10Hz, 2Hz, 1H), 6.17 (d, J=6.8Hz, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 3H). ESI MS: m/z 347 [M+H] ⁺ . (シスおよびトランス異性体混合物)

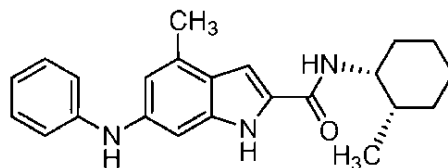
【実施例 6】

【0149】

4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 6 - (フェニルアミノ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (6 A) の調製 :

【0150】

【化 29】



(6A)

キシレン (7 . 5 m l) 中の 6 - ブロモ - 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (4 A H : 5 0 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l) の攪拌した溶液に P d (O A c) ₂ (5 8 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 、 J o h n P h o s (5 1 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 ^tB u O K (6 4 4 m g 、 5 . 7 4 m m o l) およびアニリン (8 0 2 m g 、 8 . 6 2 m m o l) を加えた。生じた混合物を 1 0 分間アルゴンでパージし、次いで、密閉したチューブ中にて 3 時間にわたり 1 0 0 に加熱した。反応混合物で酢酸エチルおよび水の間を仕切った。有機層を分離し、ブラインを用いて洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー、続いて、分取 H P L C により粗生成物を精製して、1 6 0 m g の 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 6 - (フェニルアミノ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (6 A : 3 0 %) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.98 (s , 1 H) , 7.3-7.27 (m , 2 H) , 7.09 (d , J=8.2Hz, 2 H) , 6.99 (s , 1 H) , 6.95-6.90 (m , 1 H) , 6.76 (s , 1 H) , 6.71 (s , 1 H) , 6.11 (d , J=8.87Hz, 1 H) , 5.75 (br s , 1 H) , 4.28-4.25 (m , 1 H) , 2.52 (s , 3 H) , 1.97 (br s , 1 H) , 1.8-1.

72 (m, 1H), 1.7-1.6 (m, 3H), 1.42-1.25 (m, 4H), 0.96 (d, J=6.97Hz, 3H). E S I
M S : m / z 3 6 2 . 1 9 (M + H) 。 H P L C 純度 : 9 9 . 3 9 % 。

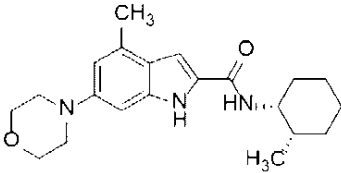
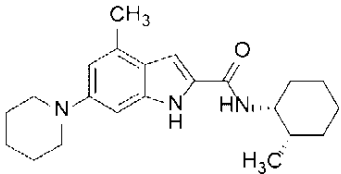
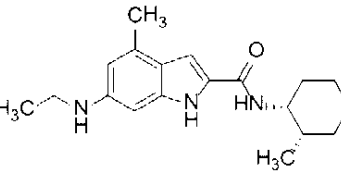
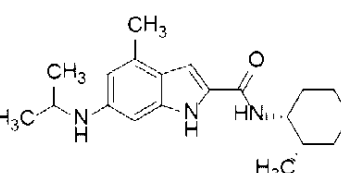
【 0 1 5 1 】

適切な出発原料を使用し、6 A に関する上記の手順を使用して、下の表 4 の化合物を調製した。

【 0 1 5 2 】

【 表 4 】

表4

実施例 番号	構造/名称	分析データ
6B	 4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-6-モルホリン-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 6.74 (d, J=1.27Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.09 (d, J=8.56Hz, 1H), 4.3-4.22 (m, 1H), 3.89 (t, J=4.75Hz, 4H), 3.18 (t, J=4.754Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.97 (br s, 1H), 1.82-1.50 (m, 5H), 1.42-1.25 (m, 3H), 0.95 (d, J=6.97Hz, 3H). ESI MS: m/z 356.27 (M+H). HPLC純度: 98.36%.
6C	 4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.09 (d, J=8.24Hz, 1H), 4.3-4.22 (m, 1H), 3.15 (t, J=5.7Hz, 4H), 2.5 (s, 3H), 1.97 (br s, 1H), 1.82-1.71 (m, 5H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 3H), 0.95 (d, J=6.97Hz, 3H). ESI MS: m/z 354.26 (M+H). HPLC純度: 97.07%.
6D	 6-(エチルアミノ)-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.05 (d, J=8.24, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.8-1.20 (m, 11H), 0.95 (d, J=6.97Hz, 3H). ESI MS: m/z 314.3 (M+H). HPLC純度: 98.82%.
6E	 6-(イソプロピルアミノ)-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.83 (s, 1H), 6.70 (d, J=1.58, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.05 (d, J=8.87Hz, 1H), 4.3-4.22 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.5 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.0-1.95 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 3H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.34Hz, 6H), 0.95 (d, J=6.97Hz, 3H). ESI MS: m/z 328.21 (M+H). HPLC純度: 97.26%.

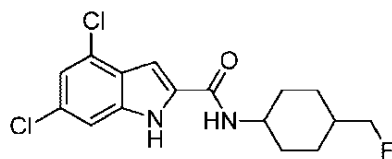
【 実施例 7 】

【 0 1 5 3 】

4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 6 - モルホリノ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (7 A) の調製 :

【 0 1 5 4 】

【 化 3 0 】



(7A)

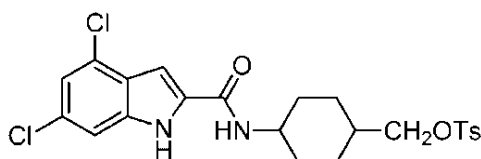
10

【 0 1 5 5 】

ステップ 1 : 中間体 (4 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) - シクロヘキシル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (I - 7 A - a) の調製

【 0 1 5 6 】

【 化 3 1 】



(I-7A-a)

20

トルエン (1 0 m l) 中の 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (4 A X : 1 0 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l) の攪拌した溶液に、トリエチルアミン (0 . 0 8 m l 、 0 . 5 8 m m o l) および D M A P (3 . 6 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 に冷却し、次いで p - トシルクロリド (1 1 2 m g 、 0 . 5 8 m m o l) を少しずつ加えた。生じた白色混濁溶液を室温に温め、16 時間攪拌した。水を用いて反応混合物を希釈し、酢酸エチル (2 × 2 0 m l) を用いて抽出した。ブラインを用いて合わせた有機相を洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。溶離液として石油エーテル中の 5 0 % 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製して、7 0 m g (4 8 %) のシスおよびトランス異性体混合物の (4 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキシル) - メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (I - 7 A - a) をオフホワイトの固体として得た。

30

E S I M S : m / z 4 9 4 . 9 (M + H) & 4 9 6 . 9 [(M + 2) + H] 。

40

【 0 1 5 7 】

最終ステップ : 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (7 A) の調製 :

乾燥 T H F (1 0 m l) 中の (4 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) - シクロヘキシル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (I - 7 A - a : 6 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の攪拌した溶液を 0 に冷却し、続いて、T H F 中の 1 M の T B A F (1 9 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l) を徐々に加えた。反応混合物を加熱して 1 6 時間にわたり還流し、室温に冷却した。次いで、冷水を用いて混合物をクエンチし、酢酸エチル (3 0 m l) を用いて水性相を抽出した。ブラインを用いて合わせた有機相を洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。溶離液として石油エーテルの 1

50

0 % 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより、粗化合物を精製して、2 0 m g (5 0 %) のシスおよびトランス異性体混合物の 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (7 A) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.08 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.0Hz, 0.36H), 8.29 (d, J=6.8Hz, 0.64H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 0.64H), 7.31 (s, 0.36H), 7.23 (s, 1H), 4.46 (d, J=6.4Hz, 0.64H), 4.34 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.21 (d, J=6.0Hz, 0.36H), 4.0 (m, 0.64H), 3.77-3.75 (m, 0.36H), 1.92-1.57 (m, 7H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H). E S I M S : m / z 343 . 01 (M + H) & 344 . 96 [(M + 2) + H] 。 H P L C 純度 : 98 . 12 % 。

10

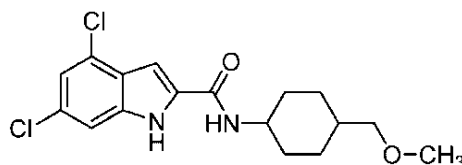
【実施例 8】

【0158】

4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (メトキシメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (8 A) の調製 :

【0159】

【化 3 2】



(8A)

20

メタノール (1 0 m l) 中のナトリウムメトキシド (54 . 6 m g 、 1 . 01 m m o l) の攪拌した懸濁液に (4 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキシル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (I - 7 A - a : 1 00 m g 、 0 . 20 m m o l) を加えた。生じた反応混合物を加熱して、24 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、蒸発乾固させ、水を用いて希釈した。酢酸エチル (2 × 20 m l) を用いて水性相を抽出した。水、ブラインを用いて合わせた有機層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 溶液で脱水し、減圧下で濃縮した。溶離液として石油エーテル中の 20 % 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製して、35 m g (49 %) のシスおよびトランス異性体混合物の 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (メトキシメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (8 A) を白色固体として得た。

30

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.02 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.0Hz, 0.52H), 8.26 (d, J=7.2Hz, 0.48H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 0.48H), 7.30 (s, 0.52H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (m, 0.52H), 3.76-3.74 (m, 0.48H), 3.26-3.15 (m, 5H), 1.89-1.76 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.08-1.0 (m, 1H). E S I M S : m / z 355 . 08 (M + H) & 357 . 06 [(M + 2) + H] 。 H P L C 純度 : 98 . 11 % 。

40

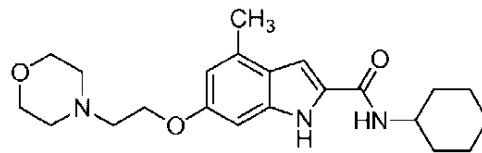
【実施例 9】

【0160】

N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 6 - (2 - モルホリノエトキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (9 A) の調製 :

【0161】

【化 3 3】



(9A)

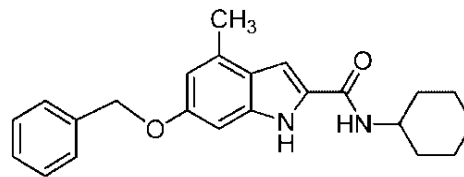
10

【0162】

ステップ 1：中間体 6 - (ベンジルオキシ) - N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - a) の調製

【0163】

【化 3 4】



(I-9A-a)

20

一般的手順の方法 B に従って、中間体 I - 9 A - a を調製した。

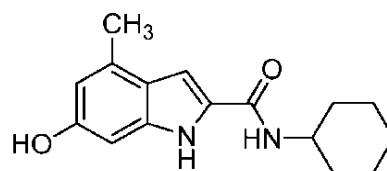
E S I M S : m/z 363.23 (M + H)

【0164】

ステップ 2：中間体 N - シクロヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - b) の調製

【0165】

【化 3 5】



(I-9A-b)

30

エタノール (30 ml) 中の 6 - (ベンジルオキシ) - N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - a : 1.5 g、4.14 mmol) の溶液に 10% Pd - C (300 mg) を加え、室温で 6 時間にわたり、混合物を Parr 水力発電機 (50 psi) に入れた。セライトパッドを通して反応混合物を濾過し、エタノール (30 ml) を用いて洗浄し、減圧下で濃縮して、1.2 g (90%) の N - シクロヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - b) をオフホワイトの固体として得た。

E S I M S : m/z 273.28 (M + H)。

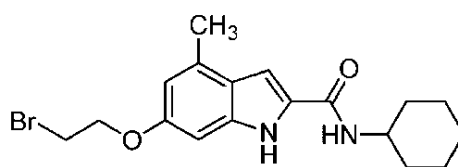
【0166】

ステップ 3：中間体 6 - (2 - プロモエトキシ) - N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - c) の調製

50

【 0 1 6 7 】

【 化 3 6 】



(I-9A-c)

10

アセトニトリル (20 ml) 中の N - シクロヘキシル - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - b : 0.7 g、2.57 mmol) の攪拌した溶液に、0 に冷却した Cs_2CO_3 (1.67 g、5.14 mmol) を加え、続いて 1, 2 - ジブプロモエタン (1.1 ml、12.86 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、水 (20 ml) を用いて希釈し、酢酸エチル (2 × 100 ml) を用いて抽出した。ブライン (100 ml) を用いて合わせた酢酸エチル層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。溶離液として石油エーテル中の 50 % 酢酸エチルの溶媒グラジエントを使用した、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を通したカラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製して、200 mg (21 %) の 6 - (2 - ブロモエトキシ) - N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - c) をオフホワイトの固体として得た。

20

E S I M S : m/z 379.12 (M + H)。

【 0 1 6 8 】

最終ステップ : N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 6 - (2 - モルホリノエトキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (9 A) の調製

0 でアセトニトリル (5 ml) 中の 6 - (2 - ブロモエトキシ) - N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (I - 9 A - c : 0.1 g、0.26 mmol) の攪拌した溶液に、 Cs_2CO_3 (172.7 mg、0.53 mmol) を加え、続いてモルホリン (46.12 mg、0.53 mmol) を滴加した。生じた反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、水 (10 ml) を用いて希釈し、酢酸エチル (2 × 20 ml) を用いて抽出した。ブライン (20 ml) を用いて、合わせた酢酸エチル層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。分取 H P L C により粗化合物を精製して、70 mg (70 %) の N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 6 - (2 - モルホリノエトキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (9 A) を白色の固体として得た。

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.95 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 4.13 (t, $J=5.67\text{Hz}$, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.75 (t, $J=4.84\text{Hz}$, 4H), 2.83 (t, $J=5.71\text{Hz}$, 2H), 2.60-2.49 (m, 7H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.79-1.63 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 3H). E S I M S : m/z 386.26 (M + H)。H P L C 純度 : 99.62 %。

40

【 0 1 6 9 】

薬理学的データ

本発明の化合物の実用性は、本明細書で下に記載されているアッセイのいずれか 1 つを使用することで、証拠立てることができる。

【 0 1 7 0 】

本明細書において下で使用される以下の略語は、対応する意味を有する：

M t b : 結核菌 (Mycobacterium tuberculosis)

T B : 結核

H 3 7 R v : A T C C からの M t b の実験室株 (カタログ # 27294)

A T C C : A m e r i c a n t y p e c u l t u r e c o l l e c t i o n

50

A D S : アルブミン : デキストロース : 塩化ナトリウム

D M S O : ジメチルスルホキシド

M o A : 作用機序

M I C : 最小発育阻止濃度

【 0 1 7 1 】

菌株、培地および化学物質

0.05% Tween 80 および 10% A D S supplement を添加した M i d d l e b r o o k 7 H 9 肉汁培地中で、結核菌 (Mycobacterium tuberculosis) H 3 7 R v (A T C C # 2 7 2 9 4) (M t b) 株を維持した。A D S supplement は、5% ウシ血清アルブミン分画 V、2% D - デキストロースおよび 0.8% の塩化ナトリウムを含有する。10% O A D C (オレイン酸、アルブミン、デキストロースおよびカタラーゼ) を添加した M i d d l e b r o o k 7 H 1 1 の寒天培地を、M t b を成長させる固体培地として使用した。90% D M S O を使用して、化合物の保存溶液を調製した。

10

【 0 1 7 2 】

最小発育阻止濃度 (M I C ₅₀) 測定

下の表 5 では、M I C ₅₀ は、非処理の対照と比較して、野生型株の 50% の増殖を阻害する化合物の最低濃度と定義される。試験化合物を、連続的に 2 回または 3 回繰り返して希釈し、mosquito HTS により、384 ウェルクリアプレートに配置し、各化合物の 10 倍の希釈度とした。50 μ l の体積の M t b 培養物 (0.02 の最終 O D ₆₀₀) を各ウェルに加え、アッセイプレートを 37 で 5 日間インキュベートした。S p e c t r a m a x M 2 分光計を使用して、600 nm で吸光度を読み取ることにより、細菌の増殖を測定した。A c t i v i t y B a s e ソフトウェアを使用することにより、M I C ₅₀ 値を測定した。

20

【 0 1 7 3 】

【表 5 - 1】

表5

実施例番号	名称	MIC ₅₀ (μ mol l-1)
1A	4,6-ジクロロ-N-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.015
2A	N-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド(2A):	0.023
3A	N-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	8.67
3B	N-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.95
3C	N-(4-フルオロフェニル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.45
3D	N-イソペンチル-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	3.26
3E	4,6-ジメチル-N-(4-フェニルブタン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	5.74
3F	4,6-ジメチル-N-(ペンタン-3-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	4.33
3G	N-シクロヘプチル-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.098
3H	4,6-ジメチル-N-(2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.32
3I	4,6-ジメチル-N-(2-メチルブチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.48
3J	N-イソブチル-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	11.85
3K	4,6-ジメチル-N-(p-トリル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	5.64
3L	4,6-ジメチル-N-(o-トリル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	3.12
3M	N-(sec-ブチル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	9.33
3N	N-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.87
4A	4,6-ジメチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.07
4B	N-((1R,2S,3S)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.01
4C	N-((1R,2S,3R)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.03
4D	N-(trans-4-イソプロピルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.03
4E	N-((1S,2R,3S)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.08
4F	4,6-ジフルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.37
4G	4,6-ジクロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.057

10

20

30

40

【表 5 - 2】

実施例番号	名称	MIC ₅₀ (μ mol l ⁻¹)
4H	N-(4-メチルシクロヘキシル)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.32
4I	N-((1S,2R,3R)-2,3-ジメチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.02
4J	4,6-ジクロロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.035
4K	4,6-ジメチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.69
4L	N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.924
4M	4,6-ジメチル-N-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.585
4N	N-(2-メトキシシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	5.78
4O	N-(2-イソプロピルシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.765
4P	4,6-ジクロロ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.565
4Q	N-(2-シアノシクロヘキシル)-4,6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.06
4R	4,6-ジクロロ-N-(cis-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.14
4S	4,6-ジクロロ-N-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.14
4T	4,6-ジクロロ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.565
4U	4,7-ジクロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	8.42
4V	6-クロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.20
4W	6,7-ジクロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.72
4X	7-クロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.9
4Y	4-クロロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.22
4Z	6-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.36
4AA	4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.25
4AB	4-ブロモ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.29
4AC	6-ブロモ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.5
4AD	4-シアノ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.76
4AE	6-シアノ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.27

10

20

30

40

【表 5 - 3】

実施例番号	名称	MIC ₅₀ (μ mol l ⁻¹)
4AF	6-シアノ-N-シクロヘキシル-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.275
4AG	6-シアノ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	3.36
4AH	6-ブロモ-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.01
4AI	4-ブロモ-6-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.06
4AJ	6-シアノ-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.15
4AK	4-シアノ-6-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.02
4AL	4-メトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.59
4AM	6-メトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	6.19
4AN	4,5-ジメトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.02
4AO	4,6-ジメトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.46
4AP	N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]インドール-6-カルボキサミド	2.13
4AQ	5,6-ジメトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	19.5
4AR	5-メトキシ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	7.53
4AS	6-クロロ-4-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.23
4AT	4-クロロ-6-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.165
4AU	4,6-ジフルオロ-N-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.56
4AV	4,6-ジシアノ-N-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.225
4AW	4,6-ジシアノ-N-(cis-4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	>20
4AX	4,6-ジクロロ-N-(4-(ヒドロキシメチル)-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	13.485
4AY	4-フルオロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.83
4AZ	6-フルオロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.35
4BA	4,6-ジフルオロ-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.28
4BB	N-シクロヘキシル-4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド	>20
4BC	N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.6

10

20

30

40

【表 5 - 4】

実施例番号	名称	MIC ₅₀ (μ mol l ⁻¹)
4BD	N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	3.51
4BE	4,6-ジクロロ-N-(2-エチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.22
4BF	6-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.62
4BG	4-フルオロ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.13
4BH	4-シアノ-6-イソシアノ-N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.235
5A	4,6-ジクロロ-N-(4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.305
5B	4,6-ジフルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.185
6A	4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-6-(フェニルアミノ)-1H-インドール-2-カルボキサミド	0.145
6B	4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-6-モルホリノ-1H-インドール-2-カルボキサミド	14.25
6C	4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	5.115
6D	6-(エチルアミノ)-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	4.855
6E	6-(イソプロピルアミノ)-4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	2.924
7A	4-メチル-N-((1R,2S)-2-メチルシクロヘキシル)-6-モルホリノ-1H-インドール-2-カルボキサミド(7A):	0.14
8A	4,6-ジクロロ-N-(4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	1.51
9A	N-シクロヘキシル-4-メチル-6-(2-モルホリノエトキシ)-1H-インドール-2-カルボキサミド	4.94

【0174】

様々な *in vitro* および *in vivo* アッセイを使用して、本発明の化合物の実用性、例えば殺菌活性、低酸素下において複製しない細菌の飢餓に対する活性、マクロファージ細胞内の細菌に対する活性、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルなど多様な種の、急に罹患した、および既に罹患している動物に関する効果の研究を示すことができる。Pethe Kら、「A chemical genetic screen in *Mycobacterium tuberculosis* identifies carbon-source-dependent growth inhibitors devoid of *in vivo* efficacy」、*Nat. Commun.*、1 (57)、1~8頁 (2010)；および Wayne, L. G. In *Mycobacterium Tuberculosis Protocols*, Parish, T., Stoker, N. G., Eds., Humana Press, Totowa, NJ, 247~270頁 (2001) を参照されたい。

【0175】

作用機序 (Mode) :

作用様式の研究。

インドールカルボキサミド化合物の作用様式を評価するために、選択したインドールカルボキサミド化合物 (例 4R および 4AU) に対して、Mt b の自然耐性変異体を発生させた。簡潔には、2.5、5 および 10 μ M の濃度の例 4R および 4AU を含有する 7H11 のプレートに、10⁹ コロニー形成単位の Mt b H37Rv を蒔いた。これらのプレートを 37 のインキュベータで 3 週間インキュベートした。プレート上に形成したコロニーを、抗生物質なしでさらに二次培養し、MIC 測定により例 1A、2A、4R、4

S および 4 A U への耐性を確認した。選択した 6 種の自然耐性分離株のゲノム DNA を単離し、Petthe により既に報告されているように Solexa システムを使用して、全体のゲノムシーケンシングを施した。Petthe K ら、「A chemical genetic screen in *Mycobacterium tuberculosis* identifies carbon-source-dependent growth inhibitors devoid of in vivo efficacy」、*Nat. Commun.*、1 (57)、1~8 頁 (2010) を参照されたい。コンピュータ分析、およびさらにキャピラリーシーケンシングの結果により、すべての自然耐性変異体における変異が R v 0 2 0 6 c 遺伝子にマップされることが明らかになった。変異体のうち 5 種は、単一ヌクレオチド多型を示し、R v 0 2 0 6 c における以下のアミノ酸変化、すなわち V 6 8 4 G、L 1 8 9 R、T 3 1 1 I、S 5 9 1 I および G 2 5 3 E の変化のうち 1 つを引き起こす。変異体の 1 つは、2 つのヌクレオチド変化を示し、V 6 8 3 G および V 6 8 4 G の変化を引き起こした。

【 0 1 7 6 】

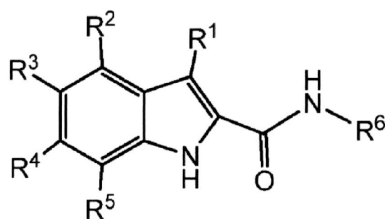
R v 0 2 0 6 c は、MmpL3 というタンパク質をコードし、このタンパク質は、「マイコバクテリア膜のタンパク質である大きな」グループに属し、耐性、根粒形成および分裂タンパク質ファミリーのメンバーである。Mtb には 14 種の MmpL タンパク質が存在し、「MmpL3」は Mtb の生存能力に不可欠であり、ハンセン菌 (*Mycobacterium leprae*) (*M. leprae*) を含む、様々なマイコバクテリア種にまでも保存されている。Domenech P. ら、「Contribution of the *Mycobacterium tuberculosis* MmpL protein family to virulence and drug resistance」、*Infect. Immun.*、73 (6) 3492~3501 頁 (2005) を参照されたい。これは、不可欠な分子の輸送に関与すると考えられている。Domenech P. ら、「Contribution of the *Mycobacterium tuberculosis* MmpL protein family to virulence and drug resistance」、*Infect. Immun.*、73 (6) 3492~3501 頁 (2005) ; Grzegorzewicz AE ら、「Inhibition of mycolic acid transport across the *Mycobacterium tuberculosis* plasma membrane」、*Nat. Chem. Biol.*、8 (4)、334~341 頁 (2012) ; および Tahlan K. ら、「SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*」*Antimicrob. Agents Chemother* 56 (4)、1797~1809 頁 (2012) を参照されたい。MmpL3 は、ミコール酸を細胞外皮に転座するために不可欠な、トレハロースモノミコレート (TMM) 輸送体として作用する。Grzegorzewicz AE ら、「Inhibition of mycolic acid transport across the *Mycobacterium tuberculosis* plasma membrane」*Nat. Chem. Biol.*、8 (4)、334~341 頁 (2012) を参照されたい。最近では、Tullius および同僚も鉄の供給源としてのヘムの吸収に MmpL3 & MmpL11 が関連することについて示した。Wayne, L. G. In *Mycobacterium Tuberculosis Protocols*, Parish, T., Stoker, N. G., Eds., Humana Press, Totowa, NJ, 247~270 頁 (2001) を参照されたい。最近では、いくつかの新規な化学的阻害剤に対して増加した自然耐性変異体は、それらの変異を mmpL3 にマップさせたことが示されている。Grzegorzewicz AE ら、「Inhibition of mycolic acid transport across the *Mycobacterium tuberculosis* plasma membrane」*Nat. Chem. Biol.*、8 (4)、334~341 頁 (2012) ; La R, V. ら、「MmpL3 is the cellular target of the antitubercular pyrrole derivative BM212」*Antimicrob. Agents Chemother* 56 (1) 324~331 頁 (2012) ; Scherman M. S. ら、「Screening a library of 1600 adamantyl ureas for anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity in vitro and for better physical chemical properties for bioavailability: Bioorg. Med. Chem 20 (10) 3255~3262 頁 (2012) ; Stanley, S. A. ら、「Identification of Novel Inhibitors of *M. tuberculosis* Growth Using Whole Cell Based High-Throughput Screening」*ACS Chem. Biol.* (2012) ; および Tahlan, K. ら、「SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*」*Antimicrob. Agents Chemother* 56 (4) 1797~1809 頁 (2012) を参照されたい。

本発明は以下を提供する。

[1]

式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【化 37】



(I)

10

式中、

R^1 は、H またはメチルであり；

R^2 は、H、メチル、ハロ、シアノ、トリフルオロメチルまたはメトキシであり；

R^3 は、H、メチル、もしくはメトキシであり；

R^4 は、H、メチル、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、 $-(O(CH_2)_m)_n$ -モルホリニル、ピペリジニル、 $((C_1 \sim C_4)$ アルキル)NH-もしくは(フェニル)NH-であるか(ここで、mは1もしくは2であり、nは0もしくは1である)；または

R^3 および R^4 は、それらが結合している芳香族炭素原子と共に、縮合 1, 3 - ジオキソ口基を形成し；

20

R^5 は、H またはハロであり；

但し R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がすべて水素であることはなく；

R^6 は、

(i) $(C_4 \sim C_6)$ アルキル [ここで、前記 $(C_4 \sim C_6)$ アルキルは、任意に、フェニル(任意に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、エチニル、シアノ、ハロ、もしくはヒドロキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている)で置換されている]；

(ii) $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $-CH_2-(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル [ここで、前記 $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキルは、任意に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、エチニル、シアノ、ハロもしくはヒドロキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、 R^2 および R^4 がいずれもメチルである場合、 R^6 は非置換シクロヘキシルではない)；

30

(iii) スピロ $(C_8 \sim C_{11})$ シクロアルキル；あるいは

(iv) フェニル [ここで、前記フェニルは、任意に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メトキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、エチニル、シアノ、ハロ、もしくはヒドロキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、 R^2 および R^4 がいずれもメチルである場合、 R^6 が非置換フェニルではない)。

40

[2]

R^1 が H であり；

R^2 が H、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロまたはシアノであり；

R^3 が H もしくはメトキシであり；

R^4 が H、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、シアノ、 $-(O(CH_2)_2)_2$ -モルホリニル、 $((C_1 \sim C_4)$ アルキル)NH-もしくは(フェニル)NH-であるか；または

R^3 および R^4 が、それらが結合している芳香族炭素原子と共に、縮合 1, 3 - ジオキ

50

ソロ基を形成し；

R^5 がHまたはクロロであり；

但し R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がすべて水素であることはなく；

R^6 が

(i) C_5 アルキル；

(i i) ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキルもしくは - CH_2 - (シクロヘキシル) [ここで、前記 ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキルは、任意に、ハロ、メチル、イソプロピル、フルオロ置換メチル、メトキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、エチニルもしくはシアノからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、 R^2 および R^4 がいずれもメチルである場合、 R^6 は非置換シクロヘキシルではない) ；

(i i i) スピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル；または

(i v) ハロもしくはメチルで置換されているフェニルである；

[1] に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[3]

R^1 がHであり；

R^2 がH、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロまたはシアノであり；

R^3 がHであり；

R^4 がH、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、シアノまたは (フェニル) NH - であり；

R^5 がHまたはクロロであり；

但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がすべて水素であることはなく；

R^6 が ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキルまたは - CH_2 - (シクロヘキシル) である [ここで、前記 ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキルは、任意に、ハロ、メチル、イソプロピル、フルオロ置換メチルもしくはエチニルからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている] (但し、 R^2 および R^4 がいずれもメチルである場合、 R^6 は非置換シクロヘキシルではない) ；

[1] に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[4]

N - シクロヘプチル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4 - ブロモ - N - シクロヘプチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4 , 6 - ジメチル - N - (2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

N - (シクロヘキシルメチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4 , 6 - ジメチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4 , 6 - ジメチル - N - ((1 S , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

N - ((1 R , 2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

N - ((1 R , 2 S , 3 R) - 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

N - (trans - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

N - ((1 S , 2 R , 3 S) - 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4 , 6 - ジフルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド；

4, 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - ((1 S , 2 R , 3 R) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジメチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジメチル - N - (2 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (2 - イソプロピルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4, 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4, 6 - ジクロロ - N - (1 - エチニルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

6 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

6, 7 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

7 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4 - クロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4 - プロモ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

6 - プロモ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4 - シアノ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

6 - シアノ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
6 - ブロモ - 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 - ブロモ - 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
6 - シアノ - 4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 - シアノ - 6 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 - メチル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 6 - (フェニルアミノ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
6 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 - クロロ - 6 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジシアノ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジフルオロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
5 , 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジシアノ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; および
4 , 6 - ジクロロ - N - (1 - エチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド
 からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[5]
4 , 6 - ジフルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジクロロ - N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 - ブロモ - N - シクロヘプチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
5 , 6 - ジクロロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジクロロ - N - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジクロロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジシアノ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
4 , 6 - ジクロロ - N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
6 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

4 - クロロ - 6 - フルオロ - N - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - (フルオロメチル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; および

4 , 6 - ジフルオロ - N - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[6]

4 , 6 - ジクロロ - N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ; および

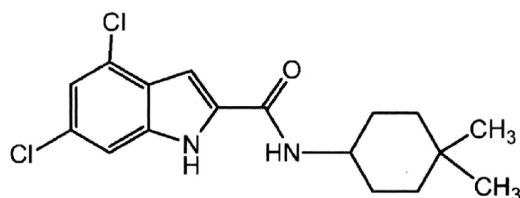
N - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[7]

以下の構造を有する化合物。

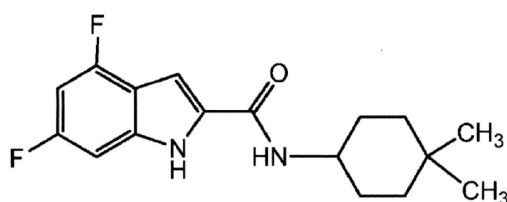
【化 3 8】



[8]

以下の構造を有する化合物。

【化 3 9】



[9]

[1] から [8] のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

[1 0]

少なくとも 1 つの付加的な薬剤をさらに含む、[9] に記載の医薬組成物。

[1 1]

前記少なくとも 1 つの付加的な薬剤が、抗結核剤である、[1 0] に記載の医薬組成物。

[1 2]

前記抗結核剤が、イソニアジド、リファンピシン、ピラジニアミド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、カブレオマイシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、シクロセリン、パラアミノサリチル酸、エチオナミド、プロチオナミド、チオアセタゾンクロファジミン、クラブラン酸を伴うアモキシ

10

20

30

40

50

シリン、イミペネム、リネゾリド、クラリスロマイシンおよびチオリダジンからなる群から選択される、[1 1] に記載の医薬組成物。

[1 3]

m m p L 3 経路において不可欠な分子の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療する方法であって、それらを必要とする患者に、[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7] もしくは [8] のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を投与するステップを含む、方法。

[1 4]

前記患者がヒトである、[1 3] に記載の方法。

[1 5]

前記疾患、障害または症候群が結核である、[1 4] に記載の方法。

[1 6]

前記不可欠な分子が、トレハロースモノミコレートである、[1 5] に記載の方法。

[1 7]

前記ヒトが (i) 喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核；(i i) 薬剤耐性結核菌 (*M. tuberculosis*) 群の微生物によって引き起こされる結核；または (i i i) ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症と併発する結核を有する、[1 4]、[1 5] または [1 6] に記載の方法。

[1 8]

結核を治療する方法であって、それを必要とする患者に、[1 0] に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[1 9]

前記患者がヒトである、[1 8] に記載の方法。

[2 0]

前記疾患、障害または症候群が結核である、[1 9] に記載の方法。

[2 1]

前記不可欠な分子がトレハロースモノミコレートである、[2 0] に記載の方法。

[2 2]

前記ヒトが (i) 喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核；(i i) 薬剤耐性結核菌 (*M. tuberculosis*) 群の微生物によって引き起こされる結核；または (i i i) ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症と併発する結核を有する、[1 9]、[2 0] または [2 1] に記載の方法。

[2 3]

治療に使用する、[1] から [8] に記載の化合物。

[2 4]

前記治療が、m m p L 3 経路において不可欠な分子の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療するためのものである、[2 3] に記載の化合物。

[2 5]

m m p L 3 経路に不可欠な分子の輸送により媒介される疾患、障害または症候群を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、

(i) [1] から [8] に記載の化合物のいずれか 1 つ、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む第 1 の組成物；ならびに

(i i) 少なくとも 1 つの付加的な薬剤、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む第 2 の組成物

を投与するステップを含む、方法。

[2 6]

前記患者がヒトである、[2 5] に記載の方法。

[2 7]

前記疾患、障害または症候群が結核である、[2 6] に記載の方法。

[2 8]

10

20

30

40

50

前記不可欠な分子がトレハロースモノミコレートである、[27]に記載の方法。

[29]

前記ヒトが (i) 喀痰塗抹陽性、喀痰塗抹陰性もしくは肺外結核； (i i) 薬剤耐性結核菌 (M. tuberculosis) 群の微生物によって引き起こされる結核；または (i i i) ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症と併発する結核を有する、[26]、[27]または[28]に記載の方法。

[30]

前記第 1 および第 2 の組成物が同時に投与される、[25]、[26]、[27]、[28]または[29]に記載の方法。

[31]

前記第 1 および第 2 の組成物が、任意の順序で逐次投与される、[25]、[26]、[27]、[28]または[29]に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
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 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/606 (2006.01)	A 6 1 K 31/606	
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)	A 6 1 K 31/7036	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
C 0 7 D 491/056 (2006.01)	C 0 7 D 491/056	

(72)発明者 イリチェク, ヤン

シンガポール国 1 3 8 6 7 0 シンガポール, クロモス # 0 5 - 0 1, バイオポリス ロード
1 0, ノバルティス インスティテュート フォー トロピカル ディズイーゼズ ピーティ
イー リミテッド

(72)発明者 コンドレディ, ラヴィンダー レディ

シンガポール国 1 3 8 6 7 0 シンガポール, クロモス # 0 5 - 0 1, バイオポリス ロード
1 0, ノバルティス インスティテュート フォー トロピカル ディズイーゼズ ピーティ
イー リミテッド

(72)発明者 スミス, ポール ウィリアム

シンガポール国 1 3 8 6 7 0 シンガポール, クロモス # 0 5 - 0 1, バイオポリス ロード
1 0, ノバルティス インスティテュート フォー トロピカル ディズイーゼズ ピーティ
イー リミテッド

審査官 新留 素子

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 1 2 8 8 8 (J P , A)

特開 2 0 1 2 - 1 0 7 0 0 1 (J P , A)

国際公開第 0 3 / 0 9 1 2 1 3 (W O , A 1)

特開平 0 7 - 0 0 2 7 7 0 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 0 7 9 3 2 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 1 2 3 2 4 (J P , A)

NIKLAUS H MUELLER, IDENTIFICATION AND BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF SMALL-MOLECULE I
NHIBITORS 以下省略, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2 0 0 9 年, V53 N1, P341

Organic & Biomolecular Chemistry, 2 0 1 1 年, Vol.9, No.21, pp.7351-7357

DATABASE REGISTRY [Online]: Chemical Abstracts Service, Registry No. 1389162, 1389021-
96-8, , 1389019-30-0, 1386571-88-5, 1359205-35-8, 1358623-66-1, 1358087-51-0, 1322443-0
1-5, 1322442-92-1, 1322382-92-2, 1322358-92-8, 1320018-42-5, 1319125-75-1, 1318973-23-
7, 1318711-98-6, 1318133-51-5, 1317730-22-5, 1317506-49-2, 1317390-41-2, 1316374-07-8,
1316145-00-2, 1301640-87-8, 1299749-41-9, 1295035-08-3, 1290443-97-8, 1288214-52-7, 1
280409-24-6, 1252459-02-1, 1241280-45-4, 1240901-03-4, 1226806-43-4, 1223922-63-1, 122
3917-09-6, 1223904-81-1, 1223826-76-3, 1197951-13-5, 1197588-39-8, 1147482-71

MAHBOOBI SIAVOSH, BIS (1H-2-INDOLYL) METHANONES AS A NOVEL CLASS 以下省略, JOURNAL OF

MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2002年 1月 1日, V45 N5,
P1002-1018

Tetrahedron Letters, 1967年, No.39, pp.3881-3883

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

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