



東品川 2 丁目 2 番 2 4 号 天王洲セントラル
タワー Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：スルホンアミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2 (monoacylglycerol acyltransferase (以下、MGATと略す場合がある) 2) に対する阻害作用を有する新規な化合物またはその塩に関する。さらに本発明は、該化合物またはその塩を含有してなる、脂質異常症およびその関連疾患の治療薬等に関する。

[0002] [発明の背景]

肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、痛風などの生活習慣病はそれぞれが独立した別の病気ではなく内臓脂肪型肥満が大きな基盤となっている。食習慣や社会環境の変化に伴い、肥満とそれに伴う生活習慣病は世界的に増加しており、それらの予防と治療の重要性は年々高まっている。

[0003] 肥満における体脂肪の蓄積は、エネルギー摂取量がエネルギー消費量を上回ることによって引き起こされる。食事の脂質はカロリーベースで40%程度を占め、肥満率が高い欧米人は推奨量の約4倍の脂質を日常的に摂取するとされる(参考文献1, 2)。食事性脂質の95%は中性脂肪(triacylglycerol: TG)であり、その代謝は小腸、肝臓、脂肪組織を中心に行われている。食事由来のTGは消化管管腔内で主に膵リパーゼにより2-Monoacylglycerol (2-MG) と脂肪酸へと加水分解され小腸上皮細胞に取り込まれる。取り込まれた2-MGと脂肪酸は、Monoacylglycerol acyltransferase (MGAT) によってDiacylglycerol (DG) へと変換され、続いてDiacylglycerol acyltransferase (DGAT) によってTGが生成される。TGはカイロミクロンとしてリンパ管を経由して血中に分泌され、リポプロテインリパーゼによって遊離脂肪酸とカイロミクロンレムナントに分解される。遊離脂肪酸は末梢組織でエネルギーとして利用されるが、余剰分は脂肪組織に取り込まれTGとして蓄積する。これらのことから、余剰TGの蓄積を抑制するために食事由来のTGの生体内への流入を阻害すれば、肥満のみならず、生活習慣病の改善または予防にも繋がることが期待できる。実際、食事

性脂質の吸収を抑制する薬剤として、リパーゼ阻害薬であるOrlistat(Roche)やcetilistat(Takeda)が抗肥満薬としてアメリカおよび日本で承認されている。

[0004] MGATは3種類(MGAT1/2/3)のアイソフォームが同定されている。MGAT1 (ヒトMGAT1:GenBank ACCESSION NO.:NM_058165; マウスMGAT1:GenBank ACCESSION NO.:NM_026713) は主に胃や腎臓に発現しており小腸での発現レベルは低い。一方、MGAT2 (ヒトMGAT2:GenBank ACCESSION NO.:NM_025098; マウスMGAT2:GenBank ACCESSION NO.:NM_177448) とMGAT3 (ヒトMGAT3:GenBank ACCESSION NO.:MGAT3:NM_178176, NM_001287147, XM_005250309) は小腸で高発現しているが、マウスにおいてMGAT3遺伝子は偽遺伝子として報告されている。これらのことから、マウスではMGAT2のみが小腸に高発現し、2-MGからDGを合成する反応を触媒し、小腸でのTG再合成過程に重要な役割を演じていると考えられている。

[0005] MGAT2欠損マウスでは高脂肪食負荷による体重増加が抑制されること、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、脂肪肝が改善されることが報告されている(参考文献3,4)。したがって、MGAT2を阻害する物質(以下、MGAT2阻害薬と記載する)は小腸においてTG再合成を抑制し、脂肪吸収の抑制あるいは遅延作用を介して、体重低下や血中TG低下作用を引き起こすと考えられ、抗肥満薬あるいは高脂血症治療薬となることが期待される。また、耐糖能異常やインスリン抵抗性がノックアウト (KO) マウスで改善されていたことから、MGAT2阻害薬は糖尿病治療薬としても期待される。

[0006] 参考文献

1. Shi Y, et al. Beyond triglyceride synthesis: the dynamic functional roles of MGAT and DGAT enzymes in energy metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, E10-18 (2009).
2. Laugerette F, et al. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest.* 115, 3177-3184 (2005).

3. Yen CL, et al. Deficiency of the intestinal enzyme acyl CoA:monoacylglycerol acyltransferase-2 protects mice from metabolic disorders induced by high-fat feeding. Nat Med. 15, 442-446 (2009).

4. Tsuchida T, et al. MGAT2 deficiency ameliorates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting intestinal fat absorption in mice. Lipids Health Dis. 11, 75 (2012)

[0007] 特許文献1～3および非特許文献1～4には、MGAT2阻害作用を有する化合物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開WO2012/124744号パンフレット

特許文献2：特開2014-009165号公報

特許文献3：国際公開WO2014/074365号パンフレット

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Barlind JG et al., Bioorg. & Med. Chem. Let, 2013, 23, 2721-2726

非特許文献2：James S. Scott et al., MedChemComm, 2013, 4, 1305-1311

非特許文献3：Journal of Medicinal Chemistry, 2015年, volume 58, page 3892-3909

非特許文献4：Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015年, volume 23, page 4544-4560

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、優れたMGAT2阻害作用を有し、医薬品として十分満足できる化合物を提供することにある。

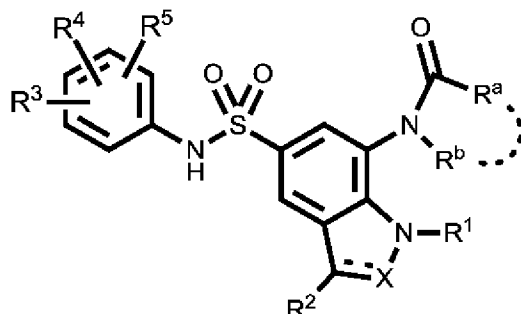
課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らが上記背景に鑑み鋭意研究を行ったところ、下記の式で表され

る化合物がMGA T 2を阻害する活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下のとおりである。

[0012] [1] 式：

[化1]



[式中、Xは、炭素原子または窒素原子を示し；

[化2]

二 は単結合または二重結合を示し；

R^a は、 C_{1-6} アルキル基またはアミノ基を示し、

R^b は、水素原子を示すか、

R^a と R^b とは互いに結合して含窒素複素環を形成し；

R^1 は、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、 $-COOR^6$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-COR^8$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい複素環基を示し；

R^2 は、水素原子またはメチル基を示し；

R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{3-10} シクロアルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩（本明細書中、「化合物（A）」と略記する場合がある）。

[2] Xが、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、メチン ($=\text{CH}-$) またはニトリロ ($=\text{N}-$) である上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[3] R^a がメチル基またはアミノ基であり、かつ、 R^b が水素原子であるか、あるいは、

R^a と R^b とは互いに結合して、2-オキソピロリジン、2-オキソテトラヒドロピリミジン、2-オキソイミダゾリジン、2-オキソペリジンおよび2-オキソ-1, 3-オキサゾリジンからなる群から選ばれる含窒素複素環を形成する、上記 [1] または [2] 記載の化合物またはその塩。

[4] R^1 が、下記 (1) ~ (6) :

(1) 下記 (i) ~ (ix) :

(i) 下記 (i-1) および (i-2) から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい複素環基、

(i-1) ハロゲン原子および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(i-2) C_{3-10} シクロアルキル基、

(ii) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる、1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-14} アリール基、

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(iv) 1 ないし 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、

(v) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、

(vi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(vii) 1 ないし 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、

(viii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されて

いてもよい5ないし14員芳香族複素環オキシ基、および

(ix) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基、

(2) 下記(i)～(v)：

(i) シアノ基、

(ii) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびシアノから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(iii) 1または2個の、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、複素環基、

(iv) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、および

(v) 1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環-カルボニル基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(3) $-COOR^6$ 、

(4) $-CONHR^7$ 、

(5) $-COR^8$ 、および

(6) 下記(i)～(iii)：

(i) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換された3ないし14員非芳香族複素環基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

からなる群から選ばれる、上記[1]ないし[3]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[5] R^6 、 R^7 および R^8 が、下記(1)～(4)：

(1)

(i) ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2)

(i) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、

(i i) ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、および

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(3)

(i) ハロゲン原子、

(i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(4) 下記の(i)～(i v)：

(i) ハロゲン化されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、

(i i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(i v) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員の芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基

からなる群から選ばれる、上記[1]ないし[4]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[6] R^3 、 R^4 または R^5 が、それぞれ独立して、フッ素、塩素、水素、シアノ基、トリフルオロメチル、メトキシまたはシクロプロピルである、上記[1]ないし[5]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[7] Xが、メチレン($-CH_2-$)、メチン($=CH-$)またはニトリロ($=N-$)であり、

R^a がメチル基またはアミノ基であり、かつ、 R^b が水素原子であるか、あるいは、

R^a と R^b とは互いに結合して、2-オキソピロリジン、2-オキソテトラヒドロピリミジン、2-オキソイミダゾリジン、2-オキソピペリジンおよび2-オキソ-1,3-オキサゾリジンからなる群から選ばれる含窒素複素環を形成し、

R^1 が、下記(1)～(6)：

(1) 下記(i)～(ix)：

(i) 下記(i-1)および(i-2)から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい複素環基、

(i-1) ハロゲン原子および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(i-2) C_{3-10} シクロアルキル基、

(ii) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる、1または2個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-14} アリール基、

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(i v) 1 ないし 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、

(v) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、

(v i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(v i i) 1 ないし 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、

(v i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環オキシ基、および

(i x) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基、

(2) 下記 (i) ~ (v) :

(i) シアノ基、

(i i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびシアノから選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(i i i) 1 または 2 個の、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、複素環基、

(i v) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、および

(v) 1 ないし 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 3 ないし 14 員の非芳香族複素環-カルボニル基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(3) $-COOR^6$ 、

(4) $-CONHR^7$ 、

(5) $-COR^8$ 、および

(6) 下記 (i) ~ (i i i) :

(i) ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基、および

(iii) C₁₋₆アルコキシカルボニル基で置換された3ないし14員非芳香族複素環基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基からなる群から選ばれ、

R⁶、R⁷およびR⁸が、下記(1)～(4)：

(1)

(i) ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、および

(ii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(2)

(i) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、

(ii) ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C₁₋₆アルキルアミノ基、および

(iii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールカルボニルアミノ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基、

(3)

(i) ハロゲン原子、

(ii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(iii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基

から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリー

ル基、および

(4) 下記の (i) ~ (iv) :

(i) ハロゲン化されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、

(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニル、

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(iv) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員の芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基

からなる群から選ばれ、

R^3 、 R^4 または R^5 が、それぞれ独立して、フッ素、塩素、水素、シアノ基、トリフルオロメチル、メトキシまたはシクロプロピルである、

上記 [1] ないし [6] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[8] N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミドまたはその塩。

[9] trans-4-((((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラートまたはその塩。

[10] 上記 [1] ないし [9] のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[11] モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤である上記 [10] 記載の医薬。

[12] 脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療剤である上記 [10] または [11] 記載の医薬。

[13] 哺乳動物に対して上記 [1] ないし [9] のいずれかに記載の

化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療方法。

[14] 哺乳動物に対して上記[1]ないし[9]のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるモノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2を阻害する方法。

[15] 脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療剤を製造するための、上記[1]ないし[9]のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

[16] 脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療に使用するための、上記[1]ないし[9]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

発明の効果

[0013] 本発明化合物または医薬は、MGAT2酵素活性に対する優れた阻害活性を有する。したがって、本発明化合物または医薬は、MGAT2阻害剤として使用することができ、MGAT2により影響される可能性のある疾患、例えば、脂質異常症およびその関連疾患の予防剤または治療剤として有用である。

[0014] (発明の詳細な説明)

以下、本発明化合物、これらの製造方法および用途について詳細に説明する。

[0015] 以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「C₂₋₆アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を

有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0016] 本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エ

チルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例

例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

[0017] 本明細書中、「モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノーまたはジ- C_{7-16} アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

[0018] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基

、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル（SH）基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」（「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む）としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

[0019] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12) C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、

(13) C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、

(14) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、

(15) C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、

(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、

(26) C_{6-14} アリールカルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(30) C_{6-14} アリールオキシカルボニル基 (例、フェニルオキシカルボ

- ニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、
- (31) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (35) C_{6-14} アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (42) C_{6-14} アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (46) モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、

- (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
- (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (58) C_{2-6} アルケニル基、
- (59) C_{2-6} アルキニル基、
- (60) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び
- (62) C_{6-14} アリール基。

[0020] 「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における

「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

[0021] 本明細書中、「芳香族複素環基」(「5ないし14員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2,3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式(好ましくは2または3環式)芳香族複素環基が挙げられる。

[0022] 本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペリジニル、ペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2, 3-b]チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ- β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9な

いし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

[0023] 本明細書中、「7 ないし 10 員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも 1 個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0024] 本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ

れ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル-カルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニル-カルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシ-カルボニル基（例、フェニロキシカルボニル、ナフチロキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキロキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）

ル、エチルスルフィニル)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホスホノ基(例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ)が挙げられる。

[0025] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ- (ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル) アミノ基(例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ)、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基(例、ジアリルアミノ)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基(例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基(例、フェニルアミノ)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ)、モノーまたはジ- (ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル)-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基(例、ベンジルカルボニルアミノ)、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カル

ボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（C₁₋₆アルキル）（C₁₋₆アルキル-カルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、（C₁₋₆アルキル）（C₆₋₁₄アリール-カルボニル）アミノ基（例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ）が挙げられる。

[0026] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ-C₂₋₆アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノーまたはジ-C₆₋₁₄アリール

ーカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルーカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルーカルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーカルボニルーカルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

[0027] 本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基、C₆₋₁₄アリールーカルボニル基、C₇₋₁₆アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基およびモノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルーカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチルーN-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₂₋₆アルケニルーチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₃₋₁₀シクロアルキルーチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルーチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルーチオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノー

またはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-チオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）が挙げられる。

[0028] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキル-スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）が挙げられる。

[0029] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、

「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノーまたはジー C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルーカルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルーカルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニ

ルスルホニルオキシ)が挙げられる。

[0030] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(−SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2−ブテニルチオ、2−ペンテニルチオ、3−ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{7-16} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキルーカルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリールーカルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

[0031] 本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ− C_{1-6} アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert−ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキレン基」としては、例えば、−CH₂−、−(CH₂)₂−、−(CH₂)₃−、−(CH₂)₄−、−(CH₂)₅−、−(CH

$2)_6-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニレン基」としては、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ が挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニレン基」としては、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ が挙げられる。

[0032] 本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以

外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

[0033] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環が挙げられる。

[0034] 本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個

のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパニン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト〔2，3-b〕チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ〔2，3-c〕ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ β -カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

[0035] 本明細書中、各置換基の好ましい例としては、上記で定義した置換基の中で、または上記で定義した置換基に加えて、特に下記に示す置換基を含む。

[0036] 前記一般式で示される化合物における X 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^3 、 R^4 および R^5 の好ましい例を以下に示す。

X で示される炭素原子とは、メチレン($-CH_2-$)またはメチン($=CH-$)を意味する。

また、 X で示される窒素原子とは、ニトリロ($=N-$)またはイミノ($-NH-$)を意味する。

X は、好ましくは、メチレン($-CH_2-$)、メチン($=CH-$)またはニトリロ($=N-$)であり、さらに好ましくはメチレンまたはメチンである。

R^a で示される C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、メチルである。

R^a と R^b とは互いに結合して、これらが結合するアミド構造($-N-C(=O)-$)と共に、含窒素複素環を形成する。

R^a および R^b により形成される含窒素複素環は、好ましくは、環を構成する部分構造としてアミド構造($-N-C(=O)-$)を含み、環構成原子としてさらに、窒素原子及び酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有していてもよい、5または6員の含窒素複素環であり、さらに好ましくは、2-オキソピロリジン、2-オキソテトラヒドロピリミジン、2-オキソイミダゾリジン、2-オキソペリジンおよび2-オキソ-1,3-オキサゾリジンである。

[0037] R^1 で示される置換されていてもよい複素環基は、好ましくは、下記(i)～(ix)：

(i) 下記(i-1)および(i-2)から選ばれる好ましくは1または2個の置換基で置換されていてもよい複素環基(好ましくは、ピラゾリル、2-オキソピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ペリジニル、チエニル、チアゾリル、イソオキサゾリルおよびピリジニル)、

(i-1) ハロゲン原子および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、1～5個のフッ素または1個のシクロプロピルでそれぞれ置換されていてもよい、メチル、エチルまたはプロピル)

(i-2) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）

(i i) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素または塩素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチル）、 C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、トリフルオロメトキシ）からなる群から選ばれる、1または2個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチルまたは2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル）、

(i v) 1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基（好ましくは、4, 4-ジメチルシクロヘキセニル）、

(v) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（好ましくは、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルカルバモイルまたは3, 3-ジメチルブチルカルバモイル）、

(v i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニル）、

(v i i) 1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基（好ましくは、3, 3, 4, 4-テトラフルオロピロリジンカルボニル）、

(v i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環オキシ基（好ましくは、トリフルオロメチルピリジンオキシ）、および

(i x) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基（好ましくは、フルオロフェノキシ）から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、ピリミジニル、ピリジニル、ピリダジニル、チアゾリル、5, 6, 7, 8-テトラ

ヒドロピリド [4, 3-d] プリミジニル、5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] プリミジニルおよびベンゾイミダゾリル) である。

[0038] R^1 で示される置換されていてもよい C_{6-14} アリール基は、好ましくは、下記 (i) ~ (v) :

(i) シアノ基、

(i i) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素または塩素)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、トリフルオロメチル) およびシアノから選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル)、

(i i i) 1 または 2 個の、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチルまたはトリフルオロメチル) で置換されていてもよい、複素環基 (好ましくはピリジニル、プリミジニル、ピラゾリルおよび 2-オキソピリジニル)、

(i v) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (好ましくは、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルカルバモイル)、および

(v) 1 ないし 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 3 ないし 14 員の非芳香族複素環-カルボニル基 (好ましくは、3, 3, 4, 4-テトラフルオロピロリジンカルボニル)

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である。

[0039] R^1 で示される置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、下記 (i) ~ (i i i) :

(i) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素) および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル基)、

(i i) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピルまたは

シクロヘキシル)、および

(i i i) C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換された3ないし14員の非芳香族複素環基(好ましくは、tert-ブトキシカルボニルピペリジニル)

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくはメチル、エチル、プロピルおよび3, 3-ジメチルブチル)である。

[0040] R^6 、 R^7 および R^8 で示される置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、

(i) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素)およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、トリフルオロメチル)からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくはフェニル)、および

(i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環基(好ましくは、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルピペリジニル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくはメチル基)である。

[0041] R^6 、 R^7 および R^8 で示される置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基は、好ましくは、

(i) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基(好ましくは、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(i i) ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(好ましくは、プロピルアミノ)、および

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基(好ましくはフェニルカルボニルアミノ)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基(好

ましくはシクロヘキシル)である。

[0042] R^6 、 R^7 および R^8 で示される置換されていてもよい C_{6-14} アリール基は、好ましくは、

(i) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素または塩素)、

(i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、トリフルオロメチルまたはtert-ブチル)、および

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、トリフルオロメトキシ)

から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル基) である。

[0043] R^6 、 R^7 および R^8 で示される置換されていてもよい複素環基は、好ましくは、下記の(i) ~ (i v) :

(i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピルまたは2, 2-ジメチルプロピル)、

(i i) C_{1-6} アルコキシカルボニル (好ましくは、tert-ブトキシカルボニル)、

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、トリフルオロメチル) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、トリフルオロメトキシ) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル基)、および

(i v) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい、5ないし14員の芳香族複素環基 (好ましくは、ピリミジニル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基 (好ましくは、ペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニルおよびピリジニル) である。

[0044] R^3 、 R^4 および R^5 で示されるハロゲンは、好ましくは、フッ素または塩素である。 R^3 、 R^4 および R^5 で示されるハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、トリフルオロメチルである。 R^3 、 R^4 および R^5 で

示される C_{1-6} アルコキシ基は、好ましくは、メトキシである。 R^3 、 R^4 および R^5 で示される C_{3-10} シクロアルキル基は、好ましくは、シクロプロピルである。

[0045] 化合物 (A) の好適な具体例としては、以下が挙げられる：

化合物 (A-1)：

X が、好ましくは、メチレン ($-CH_2-$)、メチン ($=CH-$) またはニトリロ ($=N-$) であり、

R^a がメチル基またはアミノ基であり、かつ、 R^b が水素原子であるか、あるいは、

R^a と R^b とは互いに結合して、2-オキソピロリジン、2-オキソテトラヒドロピリミジン、2-オキソイミダゾリジン、2-オキソピペリジンおよび2-オキソ-1,3-オキサゾリジンからなる群から選ばれる含窒素複素環を形成し、

R^1 が、下記 (1) ~ (6)：

(1) 下記 (i) ~ (ix)：

(i) 下記 (i-1) および (i-2) から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、ピラゾリル、2-オキソピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チエニル、チアゾリル、イソオキサゾリルおよびピリジニル）、

(i-1) ハロゲン原子および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、1~5個のフッ素または1個のシクロプロピルでそれぞれ置換されていてもよい、メチル、エチルまたはプロピル）

(i-2) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）

(ii) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素または塩素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチル）、 C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、トリフルオロメトキシ）か

らなる群から選ばれる、1または2個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチルまたは2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル）、

(i v) 1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基（好ましくは、4, 4-ジメチルシクロヘキセニル）、

(v) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（好ましくは、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルカルバモイルまたは3, 3-ジメチルブチルカルバモイル）、

(v i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニル）、

(v i i) 1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基（好ましくは、3, 3, 4, 4-テトラフルオロピロリジンカルボニル）、

(v i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環オキシ基（好ましくは、トリフルオロメチルピリジンオキシ）、および

(i x) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基（好ましくは、フルオロフェノキシ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基（好ましくは、ピリミジニル、ピリジニル、ピリダジニル、チアゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル、5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニルおよびベンゾイミダゾリル）、

(2) 下記(i) ~ (v) :

(i) シアノ基、

(i i) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素または塩素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチル）およびシアノから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、

(i i i) 1または2個の、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチルまたはトリフルオロメチル）で置換されていてもよい、複素環基（好ましくは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリルおよび2-オキソピリジニル）、

(i v) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（好ましくは、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルカルバモイル）、および

(v) 1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環-カルボニル基（好ましくは、3, 3, 4, 4-テトラフルオロピロリジンカルボニル）

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、

(3) $-COOR^6$ 、

(4) $-CONHR^7$ 、

(5) $-COR^8$ 、および

(6) 下記(i) ~ (i i i) :

(i) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素）および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、

(i i) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピルまたはシクロヘキシル）、および

(i i i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換された3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニル-ピペリジニル）

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルおよび3,3-ジメチルブチル）

からなる群から選ばれ、

R^6 、 R^7 および R^8 が、下記（1）～（4）：

（1）

（i）ハロゲン原子（好ましくは、フッ素）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチル）からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、および

（i i）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環基（好ましくは、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルピペリジニル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）、

（2）

（i）1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

（i i）ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくは、プロピルアミノ）、および

（i i i）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基（好ましくは、フェニルカルボニルアミノ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロヘキシル）、

（3）

（i）ハロゲン原子（好ましくは、フッ素または塩素）、

（i i）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メ

チル、トリフルオロメチルまたは *tert*-ブチル)、および

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、トリフルオロメトキシ)

から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、および

(4) 下記の (i) ~ (i v) :

(i) ハロゲン化されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピルまたは 2, 2-ジメチルプロピル)、

(i i) C_{1-6} アルコキシカルボニル (好ましくは、*tert*-ブトキシカルボニル)、

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、トリフルオロメチル) またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、トリフルオロメトキシ) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、および

(i v) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい 5 ないし 14 員の芳香族複素環基 (好ましくは、ピリミジニル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基 (好ましくは、ペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニルおよびピリジニル)

からなる群から選ばれ、

R^3 、 R^4 または R^5 が、それぞれ独立して、フッ素、塩素、水素、シアノ基、トリフルオロメチル、メトキシまたはシクロプロピルである、化合物 (A)。

[0046] 化合物 (A-2) :

X が、メチレンまたはメチンであり、

R^a と R^b とが互いに結合して、2-オキソピロリジンまたは 2-オキソテトラヒドロピリミジンを形成し、

R^1 が、メチルおよびトリフルオロメチルで置換されたピラゾリルで置換さ

れたピリミジニルまたは $-COOR^6$ であり、

R^6 が、((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノシクロヘキシル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルアミノシクロヘキシルまたは2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルピペリジニルであり、

R^3 、 R^4 および R^5 が、それぞれ独立して、フッ素または塩素であり、好ましくは、 R^3 、 R^4 および R^5 の中の1つまたは2つがフッ素であり、残りが塩素であり、より好ましくは、 R^3 、 R^4 および R^5 が、これらが結合するフェニル基とともに、4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニルを形成する、

前記化合物(A-1)。

[0047] 化合物(A-3)：

X が、メチレンであり、

R^a と R^b とが互いに結合して、2-オキソピロリジンを形成し、

R^1 が、1-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾリル-ピリミジン(好ましくは、5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン)または $-COOR^6$ であり、

R^6 が、((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノシクロヘキシルであり、

R^2 が、水素原子である、

前記化合物(A-2)。

化合物(A-4)：

N-(4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミドまたはその塩(実施例18)。

trans-4-((((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラートまたはその塩(実施例6)。

[0048] 化合物（A）における塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N-ジベンジルエチレンジアミンとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸との塩が挙げられる。

[0049] 本発明化合物の製造法について以下に説明する。

[0050] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0051] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物

が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0052] 各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

[0053] 各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

[0054] 各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

[0055] 各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78℃～300℃、好ましくは-78℃～150℃である。

[0056] 各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

[0057] 各工程の反応において、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

[0058] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場

合、試薬は溶媒量が用いられる。

[0059] 各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、*tert*-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0060] 各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなど；

塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ[2.

2.2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：*n*-ブチルリチウムなど。

[0061] 各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、*p*-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

[0062] 各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改定第2版（L. F. Tieze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I~VII (John Wiley & Sons Inc)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版)；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III、Vol. 1~Vol. 14（エルゼビア・ジャパ

ン株式会社) ; 人名反応に学ぶ有機合成戦略 (富岡清監訳、化学同人発行)
; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH
Publishers Inc.) 1989年刊などに記載された方法、
あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0063] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例
えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis,
4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter
G. M. Wuts著); Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著
) などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われ
る。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、
メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、*t*-ブチルジメチルシリルエ
ーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基; 酢酸エス
テルなどのカルボン酸エステル型保護基; メタンスルホン酸エステルなどの
スルホン酸エステル型保護基; *t*-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル
型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセター
ルなどのアセタール型保護基; 環状1, 3-ジオキサンなどの環状アセター
ル型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどの
ケタール型保護基; 環状1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基;
O-メチルオキシムなどのオキシム型保護基; N, N-ジメチルヒドラゾン
などのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル
型保護基; N, N-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる
。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；N-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

[0064] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸などが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0065] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸（MCPBA）、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（P

CC)、ニクロム酸ピリジニウム(PDC)、ジョーンズ試薬などのクロムを有する試薬; N-ブロモスクシンイミド(NBS)などのハロゲン化合物類; 酸素; オゾン; 三酸化硫黄・ピリジン錯体; 四酸化オスミウム; 二酸化ゼレン; 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DQ)などが挙げられる。

[0066] 各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)などのアゾ化合物; 4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸(ACPA)などの水溶性ラジカル開始剤; 空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素; 過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1,1,2,2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

[0067] 各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

[0068] 各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類; アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

[0069] 各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と、酸クロリドあるいはアルキル化剤(例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など)が挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

[0070] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤(例、アミン類、イミダゾールなど)と塩基(例、塩基性塩類、有機塩基類

など）が用いられる。

[0071] 各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

[0072] 各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

[0073] 各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

[0074] 各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

[0075] 各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

[0076] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤とし

ては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

[0077] 各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

[0078] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-（4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（D

MAP)などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0079] 各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)などのパラジウム化合物；テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などのニッケル化合物；塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(III)などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅(I)などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類、塩基性塩類などが挙げられる。

[0080] 各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(Lowesson試薬)などの1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

[0081] 各工程において、Wohler-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

[0082] 各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化で

は、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

[0083] 各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、ブromo酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

[0084] 各工程において、スルホンエステル化反応を行う場合、使用されるスルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

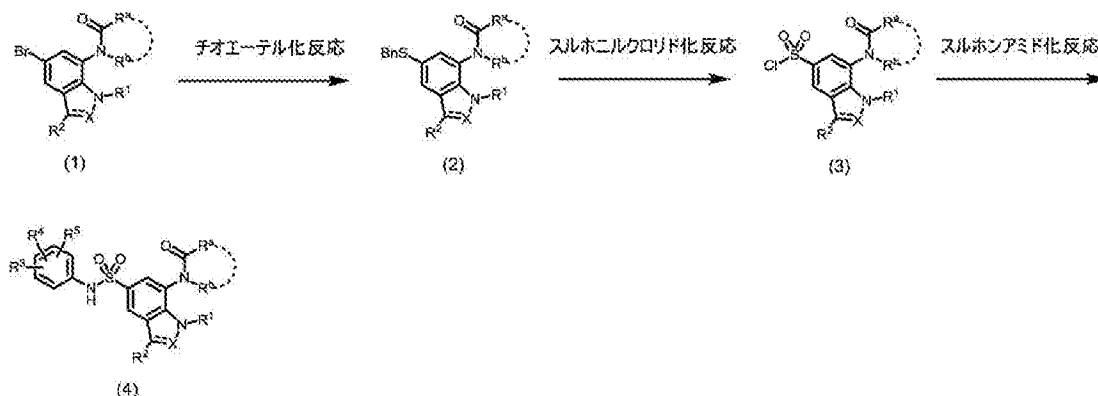
[0085] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

[0086] 各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化二リン、オキシ塩化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

[0087] 化合物（A）に含まれる化合物（4）、（4-1）、（4-2）、（4-4）、（4-6）、（4-7）、（4-8）、（4-9）、（4-8-1）、（4-10）、（4-10-2）、（4-10-3）、（4-10-5）、（4-10-6）、（4-10-7）、（4-10-9）、（4-10-10）の製造法について、以下に示す。

化合物（4）は化合物（1）より以下の方法で製造することができる。

[化3]



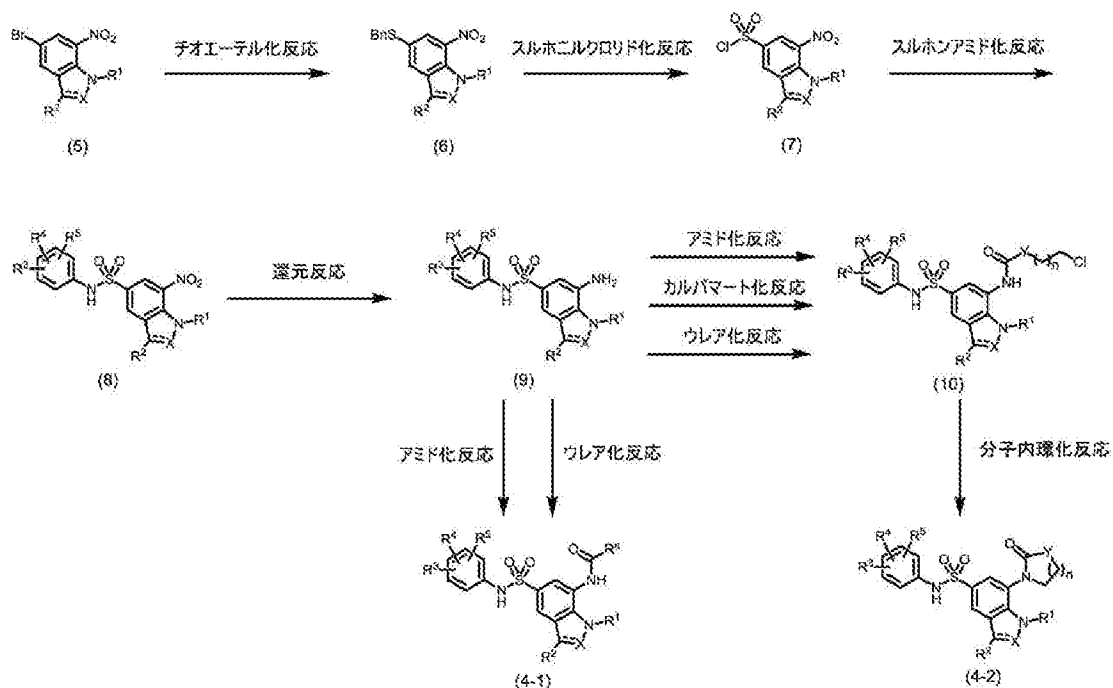
化合物（２）は、化合物（１）、フェニルメタンチオール、パラジウム触媒、配位子および塩基によるチオエーテル化反応により製造することができる。使用されるパラジウム触媒としてはトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)等が、配位子としては4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン等が挙げられる。

化合物（３）は、化合物（２）、N-クロロスクシンイミド、酢酸および水によるスルホニルクロリド化反応により製造することができる。

化合物（４）は、化合物（３）、アミンによるスルホンアミド化反応により製造することができる。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ピリジン、2,2,2-トリフルオロエタノール等が挙げられる。反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、水素化ナトリウム、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

[0088] 化合物（Ａ）においてR^aがC₁₋₆アルキル基またはアミノ基である化合物（４－１）および化合物（Ａ）においてR^a、R^bが互いに結合して含窒素複素環を形成する化合物（４－２）は化合物（５）より以下の方法で製造することができる。（式中、Yは置換されてもよい炭素原子、置換されてもよい窒素原子または酸素原子を示し、nは1ないし3を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。）

[化4]



化合物（６）は、化合物（５）、フェニルメタンチオール、パラジウム触媒、配位子および塩基によるチオエーテル化反応により製造することができる。パラジウム触媒としてはトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)等が、配位子としては4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン等が挙げられる。

化合物（７）は、化合物（６）、N-クロロスクシンイミド、酢酸および水によるスルホニルクロリド化反応により製造することができる。

化合物（８）は、化合物（７）、アミンによるスルホンアミド化反応により製造することができる。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ピリジン、2,2,2-トリフルオロエタノール等が挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、水素化ナトリウム、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

化合物（１０）は、化合物（９）とクロロ蟻酸エステルによるカルバマート化反応により製造することができる。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。

化合物（４－２）は、化合物（１０）の塩基を用いた分子内環化反応により製造することができる。使用される塩基としては、水素化ナトリウム等が挙げられる。

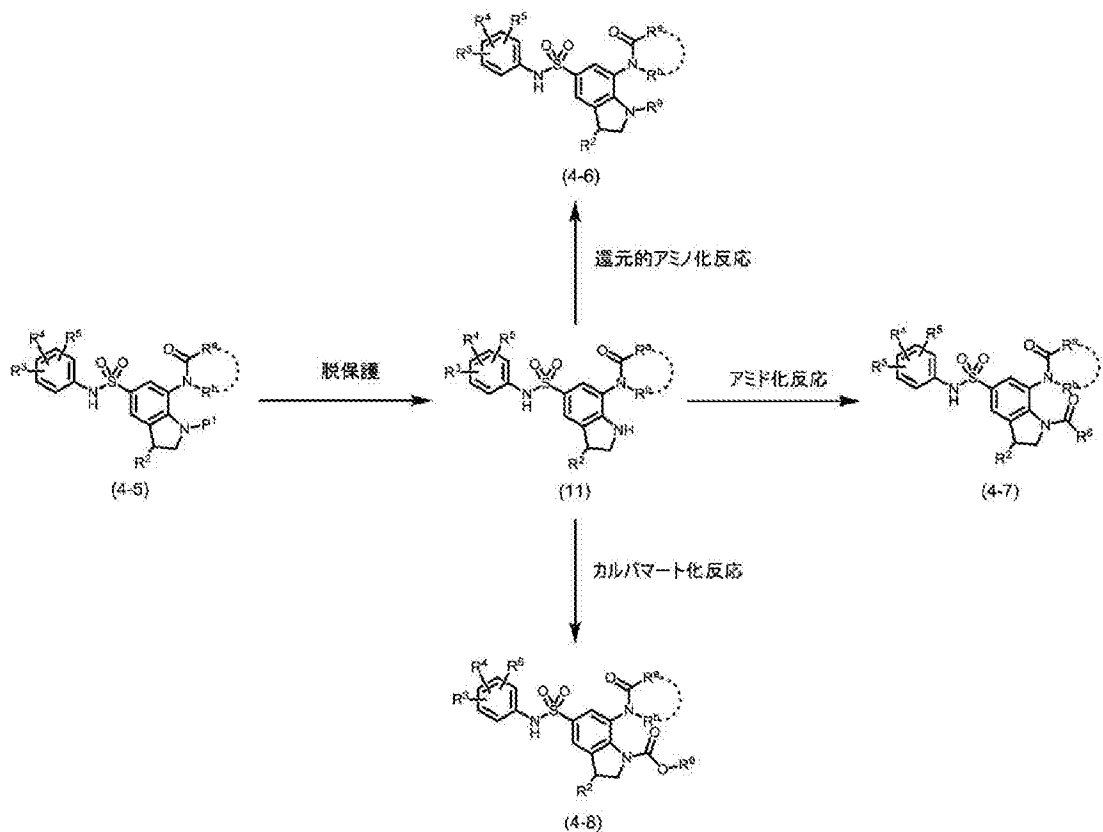
[0089] 化合物（４－４）は化合物（４－３）より以下の方法で製造することができる。

[化5]



[0090] 化合物（４－６）、化合物（４－７）および化合物（４－８）は化合物（４－５）より以下の方法で製造することができる。（式中、 R^9 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 P^1 は接触還元反応、加水分解反応等の条件で除去できる保護基を示す。）

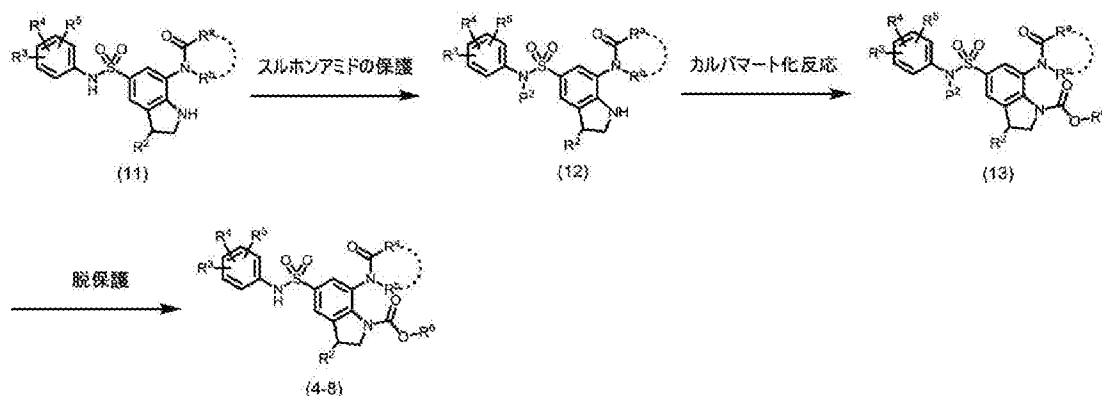
[化6]



化合物（４－８）は、化合物（１１）、アルコール、トリホスゲンおよび塩基によるカルバマート化反応により製造することができる。使用される塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等が挙げられる。

[0091] 化合物（４－８）は化合物（１１）より以下の方法で製造することもできる。（式中、 P^2 は酸性条件等で除去できる保護基を示す。）

[化7]

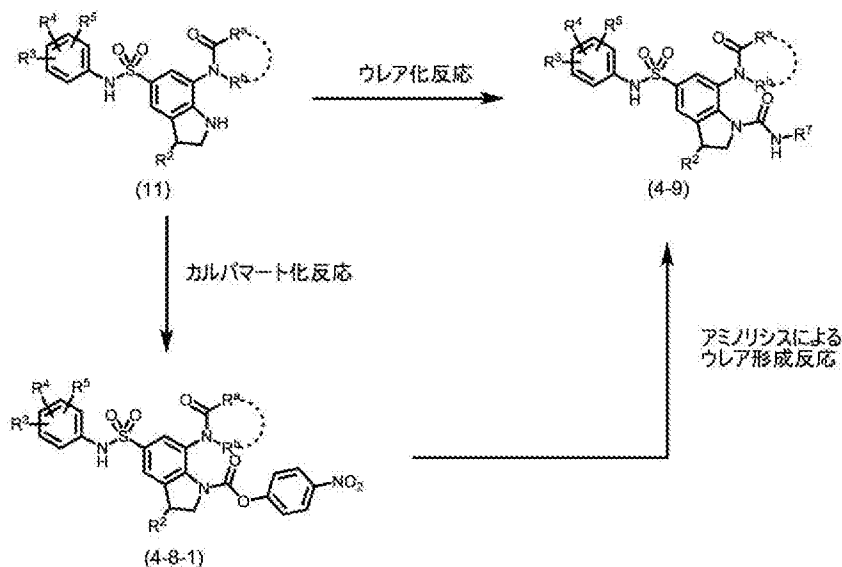


化合物（１２）は、化合物（１１）のスルホンアミド基の保護により製造することができる。使用される保護基としては、*p*-メトキシベンジル基等が挙げられる。

化合物（１３）は、化合物（１２）、アルコール、トリホスゲンおよび塩基によるカルバマート化反応により製造することができる。使用される塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等が挙げられる。

[0092] 化合物（４－９）は化合物（１１）より以下の方法で製造することができる。

[化8]

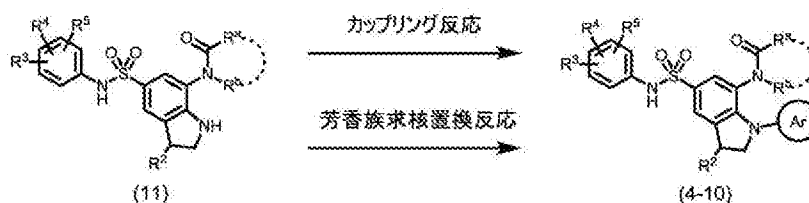


化合物（４－８－１）は、化合物（１１）、４-ニトロフェニル カルボノクロリダートおよび塩基によるカルバマート化反応により製造することができる。使用される塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

化合物（４－９）は、化合物（４－８－１）とアミンによるアミノリシスによるウレア形成反応により製造することができる。反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

[0093] 化合物（４－１０）は化合物（１１）より以下の方法で製造することができる。（式中、Arは置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す。）

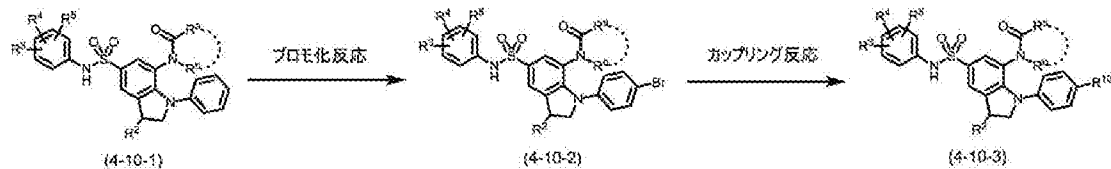
[化9]



[0094] 化合物（４－１０－３）は化合物（４－１０－１）より以下の方法で製造することができる。（式中、R¹⁰は置換されていてもよい複素環基、置換さ

れていてもよいフェニル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいシクロアルケニル基等を示す。)

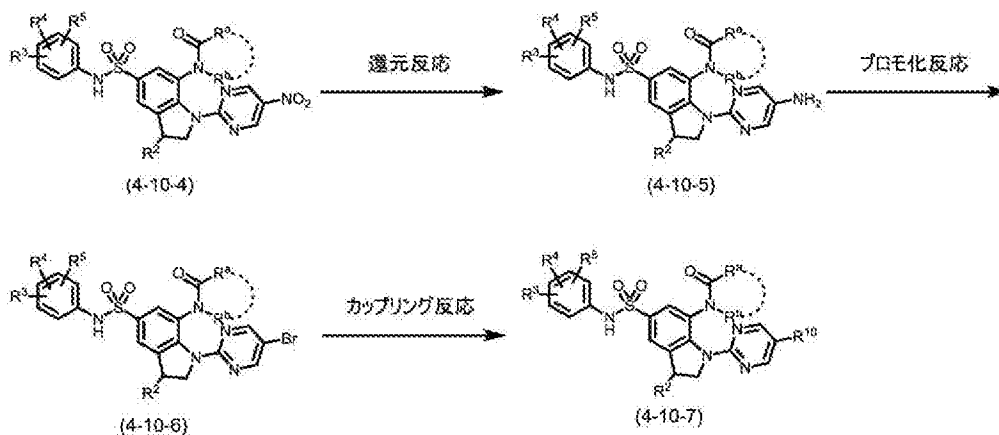
[化10]



化合物(4-10-2)は、化合物(4-10-1)のプロモ化反応により製造することができる。使用されるプロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミド等が挙げられる。

[0095] 化合物(4-10-7)は化合物(4-10-4)より以下の方法で製造することができる。

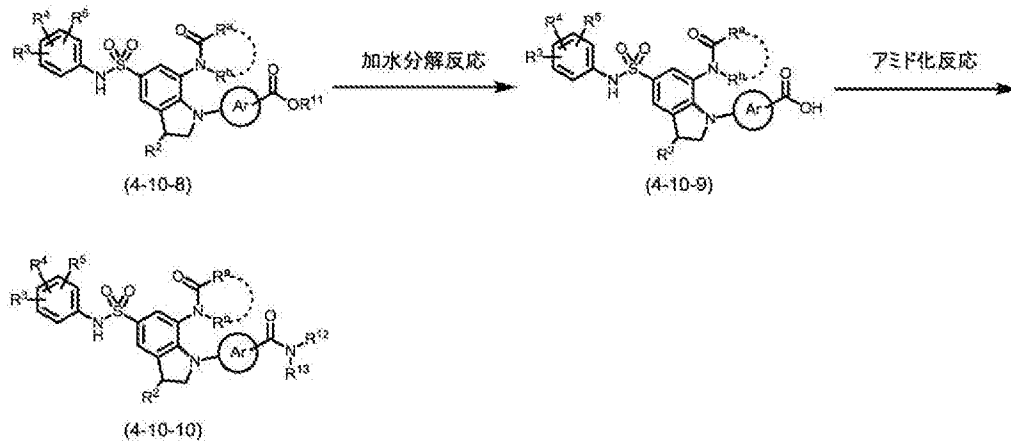
[化11]



化合物(4-10-6)は、化合物(4-10-5)、亜硝酸アルキルおよび臭化銅によるプロモ化反応により製造することができる。

[0096] 化合物(4-10-10)は化合物(4-10-8)より以下の方法で製造することができる。(式中、 R^{11} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基等を示し、 R^{12} および R^{13} は水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基等を示すか、 R^{12} と R^{13} とは互いに結合して含窒素複素環を形成してもよい。)

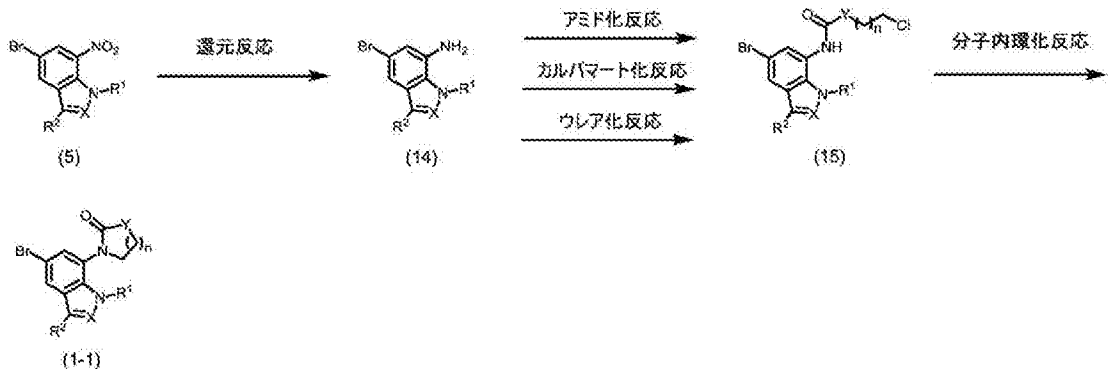
[化12]



[0097] 上記した各製造法における原料化合物は、以下に詳述する方法、あるいは自体公知の方法により製造することができる。

化合物(1-1)は化合物(5)より以下の方法で製造することができる。

[化13]

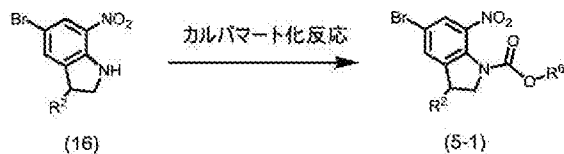


化合物(15)は、化合物(14)とクロロ蟻酸エステルによるカルバマート化反応により製造することができる。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。

化合物(1-1)は、化合物(15)の塩基を用いた分子内環化反応により製造することができる。使用される塩基としては、水素化ナトリウム等が挙げられる。

[0098] 化合物(5-1)は化合物(16)より以下の方法で製造することができる。

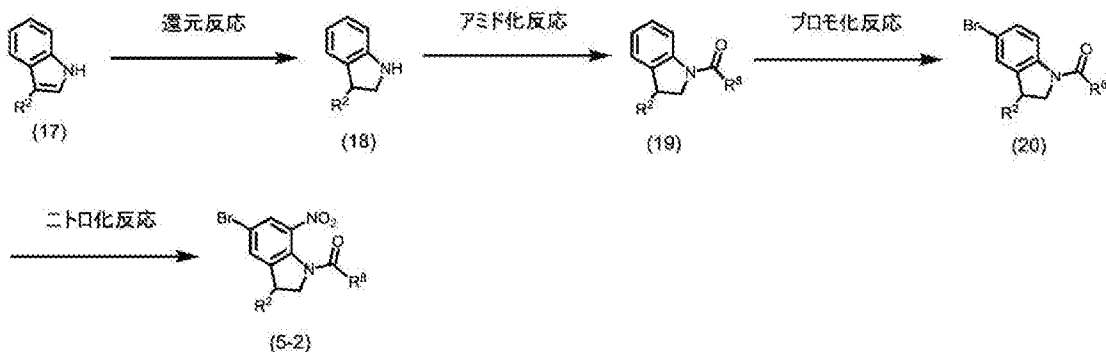
[化14]



化合物（５－１）は、化合物（１６）、アルコール、トリホスゲンおよび塩基によるカルバマート化反応により製造することができる。使用される塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等が挙げられる。

[0099] 化合物（５－２）は化合物（１７）より以下の方法で製造することができる。

[化15]

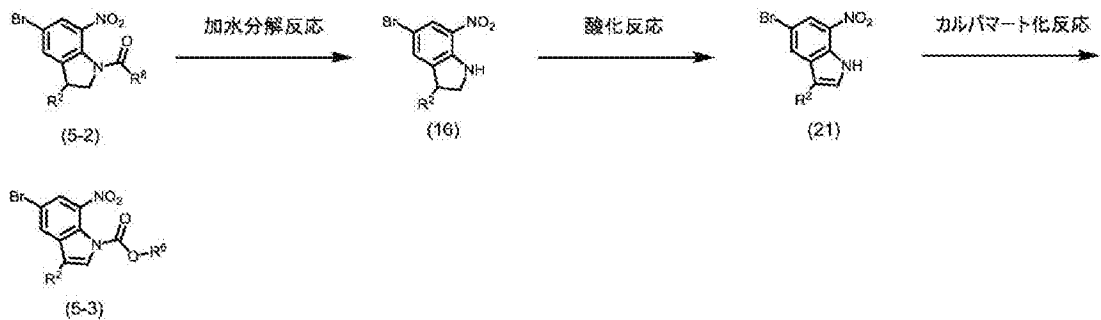


化合物（２０）は、化合物（１９）のブロモ化反応により製造することができる。使用されるブロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミド等が挙げられる。

化合物（５－２）は、化合物（２０）のニトロ化反応により製造することができる。使用されるニトロ化剤としては、硝酸ナトリウム等が挙げられる。

[0100] 化合物（５－３）は化合物（５－２）より以下の方法で製造することができる。

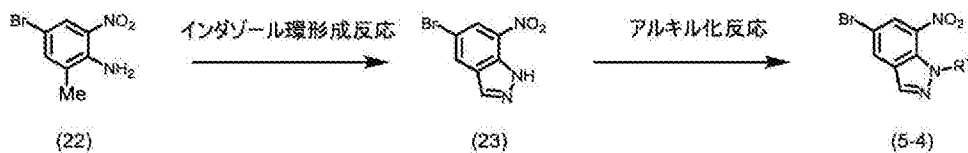
[化16]



化合物（５－３）は、化合物（２１）、アルコール、トリホスゲンおよび塩基によるカルバマート化反応により製造することができる。使用される塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等が挙げられる。

[0101] 化合物（５－４）は化合物（２２）より以下の方法で製造することができる。

[化17]



化合物（２３）は、化合物（２２）と亜硝酸ナトリウムによるインダゾール環形成反応により製造することができる。

化合物（５－４）は、化合物（２３）、アルキルハライドおよび塩基によるアルキル化反応により製造することができる。使用される塩基としては、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。

[0102] 化合物（９）は化合物（４－１）より以下の方法で製造することもできる。

[化18]



- [0103] 原料化合物の置換基の種類によっては、上記製造法によって製造された化合物を原料として、自体公知の手段を適用して置換基が異なる原料化合物を製造することができる。
- [0104] 本反応における生成物である化合物（A）は単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。
- [0105] 化合物（A）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（A）に包含される。
- [0106] 例えば、化合物（A）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（A）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶）によりそれぞれを単品として得ることができる。
- [0107] また、化合物（A）に立体異性体が存在する場合、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。
- [0108] 化合物（A）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（A）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。
- [0109] また、化合物（A）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性および安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。
- [0110] 化合物（A）は、水和物であっても、非水和物であっても、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよい。
- [0111] 化合物（A）は、同位元素（例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）などで標識されていてもよく、同位元素で標識または置換された化合物（A）は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography：PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断な

どの分野において有用である。

さらに、 ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も化合物 (A) に包含される。

[0112] 化合物 (A) はプロドラッグであってもよい。

化合物 (A) のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (A) に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (A) に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物 (A) に変化する化合物をいう。化合物 (A) のプロドラッグの例としては、化合物 (A) のアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例、化合物 (A) のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジニルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物)；化合物 (A) のヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (A) のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物)；化合物 (A) のカルボキシがエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (A) のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物) が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (A) から製造することができる。

また、化合物 (A) のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (A) に変化するものであってもよい。

[0113] 化合物（A）またはそのプロドラッグ（本明細書中、これらをまとめて本発明化合物と略称することがある）は、MGAT2阻害活性を有し、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト）における脂質異常症およびその関連疾患の予防または治療剤などとして有用である。

本発明化合物は、薬効発現、薬物動態（例、吸収性、分布、代謝、排泄）、溶解性（例、水溶性）、他の医薬品との相互作用（例、薬物代謝酵素阻害作用）、安全性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、癌原性、中枢毒性）、安定性（例、化学的安定性、酵素に対する安定性）の点でも優れているので、医薬として有用である。

[0114] 本発明の医薬の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等が挙げられ、これらは哺乳動物に対して経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

[0115] 本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製

剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、哺乳動物に対して、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

[0116] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性または持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

[0117] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

[0118] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

[0119] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

[0120] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS〕が挙げられる。

ト S（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

[0121] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラギット RS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

[0122] 上記したコーティング基剤は、その 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0123] 本発明化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし約 100 重量％である。

[0124] 前記した薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤などが挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

[0125] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

[0126] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

[0127] 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

[0128] 崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム

、 L -ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

[0129] 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

[0130] 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、 D -マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0131] 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

[0132] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、 D -ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、 D -マンニトールなどが挙げられる。

[0133] 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

[0134] 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

[0135] 防腐剤としては、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

[0136] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例：食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げら

れる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

[0137] 本発明化合物は、例えば、脂質異常症およびその関連疾患に適用される。ここで、「脂質異常症」としては、例えば、高カイロミクロン血症、高リポタンパク血症、高トリグリセリド血症、低HDL血症、食後高脂血症、家族性リポタンパクリパーゼ欠損症、アポリポタンパクC-II 欠損症、家族性高コレステロール血症、家族性アポB100異常症、常染色体劣勢高コレステロール血症、多遺伝子性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症、家族性III型高脂血症、原発性 V 型高脂血症、家族性IV型高脂血症、家族性高中性脂肪 (TG) 血症、特発性高トリグリセリド血症、家族性III型高脂血症、続発性高コレステロール血症、続発性高トリグリセリド血症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が挙げられる。

「脂質異常症の関連疾患」としては、例えば、肥満症、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病）、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症（例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症、神経障害）メタボリックシンドローム（例えば高トリグリセライド (TG) 血症、低HDLコレステロール (HDL-C) 血症、高血圧症、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態）、癌が挙げられる。

[0138] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.5~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

[0139] さらに、本発明化合物は、本発明化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

[0140] 本発明化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬剤と略記する場合がある）としては、例えば、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤

、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤等が挙げられる。

[0141] 本発明化合物の併用薬剤としては、具体的には、以下のものが挙げられる。

[0142] 糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤等）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasen）、AMG-131、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（Lobeglitazone）、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639またはW02008/099794記載の化合物等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩等）等）、インスリン分泌促進剤（例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物等）、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、アログリプチン（Alogliptin）またはその塩（好ましくは、安息香酸塩）、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、シタグリプチン（Sitagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、トレラグリプチン（Trelagliptin）（好ましくはコハク

酸塩)、 β 3 アゴニスト (例、N-5984等)、GPR40アゴニスト (例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689またはW02008/001931記載の化合物等)、GLP-1受容体アゴニスト (例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド (Liraglutide)、エキセナチド (Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7, 37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide等)、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム等)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬等)、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害剤 (例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941等)、SGLT1阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498、INCB-13739等)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS-2868等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428またはW02008/156757記載の化合物等)、GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide)、GPR119アゴニスト (例、PSN821、MBX-2982、APD597等)、FGF21、FGFアナログ等が挙げられる。

- [0143] 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレストアット、エパルレストアット、ゾボルレストアット、フィダレストアット、CT-112、ラニレストアット (AS-3201)、リドレストアット等)、神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール等)、W02004/039365記載の化合物等)、PKC阻害剤 (例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxis taurin mesylate) 等)、AGE阻害剤 (例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド (ALT766)、EX0-226、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサ

ミン等)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン、プレギャバリン等)、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬(例、デュロキセチン等)、ナトリウムチャンネル阻害薬(例、ラコサミド等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190等)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

[0144] 高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩等)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224号パンフレットに記載の化合物、例えば、N-[[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸等)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミン等)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)、ナイアスパン(niaspan)等)、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)等)、コレステロール吸収阻害剤(例、ゼチア等)、CETP阻害剤(例、ダルセトラピブ(dalcetrapib)、アナセトラピブ(anacetrapib)等)、 ω -3脂肪酸製剤(例、 ω -3-acid ethyl esters 90等)等が挙げられる。

[0145] 降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミル等)、カルシウム拮抗剤(例、マニ

ジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、アムロジピン、シニルジピン等)、 β ブロッカー (例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロロール等)、クロニジン等が挙げられる。

- [0146] 抗肥満剤としては、モノアミン取り込み阻害薬 (例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン等)、セロトニン_{2C}受容体作動薬 (例、ロルカセリン等)、セロトニン₆受容体拮抗薬、ヒスタミン_{H3}受容体調節薬、GABA調節薬 (例、トピラメイト等)、ニューロペプチド γ 拮抗薬 (例、ベルネペリット等)、カンナビノイド受容体拮抗薬 (例、リモナバン、タラナバン等)、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬 (例、GSK-1521498等)、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン₄受容体作動薬、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、AZD-4017等)、腓リパーゼ阻害薬 (例、オルリスタット、セティリスタット (cetilistat) 等)、 β 3アゴニスト (例、N-5984等)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1 (DGAT1) 阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬 (例、R-256918等)、Na-グルコース共輸送担体阻害薬 (例、JNJ-28431754、レモグリフロジン等)、NF κ 阻害薬 (例、HE-3286等)、PPARアゴニスト (例、GFT-505、DRF-11605等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン (Trodusquemine) 等)、GPR119作動薬 (例、P-SN-821等)、グルコキナーゼ活性化薬 (例、AZD-1656等)、レプチン、レプチン誘導体 (例、メトレレプチン等)、CNTF (毛様体神経栄養因子)、BDNF (脳由来神経栄養因子)、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 製剤 (例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体 (例、エクセナチド、リラグルチド等) 等)、アミリン製剤 (例、プラムリントイド、AC-2307等)、ニューロペプチド γ アゴ

ニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335等）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの脾臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体等）、摂食抑制薬（例、P-57等）等が挙げられる。

[0147] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0148] 化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等が挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンまたはネオフルツロン等が好ましい。

[0149] 免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）等が挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキン類が好ましい。

[0150] 抗炎症薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメ

タシン等の非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

[0151] 抗血栓剤としては、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム(enoxaparin sodium)、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)等）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム等）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)、ダビガトラン(dabigatran)等）、FXa阻害薬（例、リバロキサバン(rivaroxaban)、アピキサバン(apixaban)、エドキサバン(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物等）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラゼ(alteplase)、ナテプラゼ(nateplase)、モンテプラゼ(montepulse)、パミテプラゼ(pamiteplase)等）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)等）等が挙げられる。

[0152] 骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)、リセドロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)等が挙げられる。

[0153] ビタミン薬としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₁₂等が挙げられる。

[0154] 抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galanthamine)等が挙げられる。

[0155] 頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hy

drochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

[0156] 排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン等）等が挙げられる。

[0157] さらに、動物モデルまたは臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）、プロゲステロン誘導体（例、メゲストロールアセテート等）、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）、成長ホルモン、IGF-1、または悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等も本発明化合物と併用することができる。

[0158] さらに、糖化阻害剤（例、ALT-711等）、神経再生促進薬（例、Y-128、VX853、prosaptide等）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン等）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン、トリレプタル(Trileptal)、ケプラ(Keppra)、ゾネグラン(Zonegran)、プレギャバリン(Pregabalin)、ハーコセライド(Harkoseride)、カルバマゼピン等）、抗不整脈薬（例、メキシレチン等）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594等）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627等）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル等）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ等）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤等）、 $\alpha 2$ 受容体作動薬（例、クロニジン等）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン等）、抗不安薬（例、ベンゾチアゼピン等）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル等）、ドーパミン受容体作動薬（例、アボモルフィン等）、ミダゾラム、ケトコナゾール等も本発明化合物と併用することができる。

[0159] 本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

投与形態としては、特に限定されず、本発明化合物と併用薬剤が組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、

(1) 本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

(2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、

(3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

(4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、

(5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物および併用薬剤の順序での投与、または逆の順序での投与）

等が挙げられる。

[0160] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

[0161] 本発明化合物と併用薬剤とを組み合わせることにより、

(1) 本発明化合物または併用薬剤を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬剤を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(3) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬剤を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(4) 本発明化合物と併用薬剤とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0162] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱

しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °C ないし約 35 °C を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp：融点

MS：マスペクトル

$[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ ：分子イオンピーク

M：モル濃度

N：規定

$CDCl_3$ ：重クロロホルム

$DMSO-d_6$ ：重ジメチルスルホキシド

1H NMR：プロトン核磁気共鳴

LC/MS：液体クロマトグラフ質量分析計

ESI：ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI：Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド

NMP：N-メチル-2-ピロリドン

THF：テトラヒドロフラン

DME：1,2-ジメトキシエタン

IPE：ジイソプロピル エーテル

DMSO：ジメチル スルホキシド

DIEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

$Pd_2(dba)_3$ ：トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)

Pd(PPh₃)₄ : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

Xantphos : 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

DDQ : 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン

WSC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0163] ¹H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値(found) を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基 を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

実施例

[0164] 実施例1

N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド

A) ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート

2,4-ジフルオロアニリン (23.9 mL) とDMA (750 mL) の混合物にベンジル5-(クロロスルホニル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート (77.5 g) を0℃で加え、添加後室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから結晶化させ、標題化合物 (82 g) を得た。

MS: $[M-H]^+$ 488.1.

[0165] B) ベンジル 7-アミノ-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート (81.9 g) と酢酸 (800 mL) の混合物に亜鉛粉末 (109 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物にTHFを加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をIPEに懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (72.6 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 460.3.

[0166] C) ベンジル 7-アセトアミド-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 7-アミノ-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート (18.0 g) とDMA (200 mL) の混合物に塩化アセチル (3.62 mL) を0 °Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノールに懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (18.4 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 502.4.

[0167] D) N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド

ベンジル 7-アセトアミド-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート (18.4 g)、10%パラジウム炭素 (2 g)、メタノール (150 mL) およびTHF (150 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して標題化合物 (12.3 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 368.2.

[0168] E) N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド

N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド (16.7 g)、2-フェニルアセトアルデヒド (25.5 mL)、酢酸(13.0 mL)およびアセトニトリル (500 mL) の混合物にナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (28.8 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/IPEに懸濁させ、固体をろ取した。得られた固体をエタノール/水から再結晶して標題化合物 (12.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96 (3H, s), 2.62–2.77 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.39–3.50 (2H, m), 3.56 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.06–7.37 (9H, m), 9.52 (1H, s), 9.71 (1H, s).

[0169] 実施例2

ベンジル 7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5-((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート

A) ベンジル 7-アミノ-5-ブromoインドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-ブromo-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート (23.2 g)、エタノール (140 mL) およびTHF (35 mL) の混合物に亜ジチオン酸ナトリウム (42.7 g) の水溶液 (70 mL) を60 °Cで滴下し、添加後60 °Cで終夜攪拌した。再び亜ジチオン酸ナトリウム (21.4 g) の水溶液 (70 mL) を加え、60 °Cでさらに終夜攪拌した。反応混合物に0 °Cで水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (15.5 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.2

[0170] B) ベンジル 5-ブromo-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 7-アミノ-5-ブromoインドリン-1-カルボキシラート (15.5 g) とDMA (130 mL) の混合物に4-クロロブタノイル クロリド (6.20 mL) を0 °Cで加

え、添加後室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣をDMF (150 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%、2.32 g) を0 °Cで加え、添加後室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (15.3 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 415.2

[0171] C) ベンジル 5-(ベンジルスルファニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-ブromo-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (10.0 g)、フェニルメタンチオール (3.45 mL)、 $Pd_2(dba)_3$ (2.21 g)、Xantphos (2.79 g)、DIEA (12.6 mL) およびトルエン (120 mL) の混合物を終夜加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (10.6 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 459.4

[0172] D) ベンジル 5-(クロロスルホニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-(ベンジルスルファニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (4.13 g)、酢酸 (34 mL) および水 (11.3 mL) の混合物にN-クロロスクシンイミド (4.81 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化

合物 (3.16 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 435.3

[0173] E) ベンジル 7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5-((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-(クロロスルホニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (700 mg)、2,4,6-トリフルオロアニリン (355 mg) およびピリジン (4 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (614 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91-2.06 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 5.16 (2H, s), 7.10-7.60 (9H, m), 9.92 (1H, s).

[0174] 実施例3

5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド

A) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (12.0 g)、10%パラジウム炭素 (1.1 g)、メタノール (100 mL) およびTHF (50 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で15時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して標題化合物 (8.90 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 394.1

[0175] B) tert-ブチル 4-(((5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)カルボニル

)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシラート (153 mg)、ピリジン (0.082 mL) およびTHF (8 mL) の混合物にトリホスゲン (75 mg) を0 °Cで加え、室温で5時間攪拌した。この混合物にN-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (200 mg) のTHF溶液 (2 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物 (90 mg) を得た。

MS: [M-H]⁺ 618.4

[0176] C) 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル 4-(((5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート (74.9 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.40 mL) を0 °Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して標題化合物 (70.5 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 520.4

[0177] D) 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド

5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド 塩酸塩 (60 mg)、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート (60.9 mg)、トリエチルアミン (0.045 mL)、THF (0.9 mL) およびDMF (0.225 mL) の混合物を60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸

エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (46.5 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42–1.59 (2H, m), 1.73 (2H, d, J = 11.2 Hz), 1.94–2.16 (2H, m), 2.20–2.31 (2H, m), 2.39 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.87 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.02–3.24 (4H, m), 3.38 (1H, brs), 3.64 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.99 (2H, t, J = 8.3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.94 (1H, s).

[0178] 実施例4

ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

A) ベンジル 5-ブromo-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート

5-ブromo-7-ニトロインドリン (600 g) と THF (6.5 L) の混合物に水素化ナトリウム (60%, 150 g) を 0 °C で加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。この混合物にクロロギ酸ベンジル (470 mL) を 0 °C で滴下し、室温で3日間攪拌した。反応混合物に 0 °C で氷を加えた後、THFを減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン/水 (1:3:3) の混合溶媒に懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (750 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20 (2H, t, J = 8.1 Hz), 4.19 (2H, t, J = 8.1 Hz), 5.15 (2H, s), 7.34–7.41 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.5 Hz).

[0179] B) ベンジル 5-(ベンジルスルファニル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-ブromo-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート (740 g)、フェニルメタンチオール (275 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (175 g)、Xantphos (165 g)、DIEA (1.02 L) およびトルエン (6 L) の混合物を窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。反応混合物に酢酸エチル (6 L) を加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル/IP

Eに懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (582 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 421

[0180] C) ベンジル 5-(クロロスルホニル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-(ベンジルスルファニル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート (130 g)、酢酸 (960 mL) および水 (320 mL) の混合物にN-クロロスクシンイミド (165 g) を0 °Cで加え、室温で4時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水とIPEで洗浄後、乾燥して標題化合物 (119 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.20 (2H, t, J = 8.3 Hz), 5.16 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.4 Hz).

[0181] D) ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-(クロロスルホニル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート (108 g)、4-クロロ-2,6-ジフルオロアニリン (53.2 g)、モレキュラーシーブス4A (300 g) および2,2,2-トリフルオロエタノール (1084 mL) の混合物を24時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル/IPE (1:1) の混合溶媒を加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮して標題化合物 (142 g) を得た。

MS: $[M-H]^+$ 522.1

[0182] E) ベンジル 7-アミノ-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-ニトロインドリン-1-カルボキシラート (142 g) と酢酸 (1.5 L) の混合物に亜鉛粉末 (89 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。反応混合物にTHFを加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、70 °Cで攪拌した。この混合物にIPEを加え、さらに70 °Cで10分間攪拌した。室温まで冷却した後、固体をろ取し、酢酸エチル/IPE (1:2) の混合溶媒

で洗浄して標題化合物 (116 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 494.2

[0183] F) ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 7-アミノ-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート (98.5 g) とDMA (985 mL) の混合物に4-クロロブタノイル クロリド (33.7 g) を0 °Cで加え、添加後室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣をDMF (1 L) に溶解し、水素化ナトリウム (60%、17.5 g) を0 °Cで加え、添加後室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/IPEから結晶化させ、標題化合物 (102 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93–2.06 (2H, m), 2.15–2.25 (2H, m), 3.12 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.13 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.16 (2H, s), 7.30–7.44 (7H, m), 7.48 (2H, br s), 10.05 (1H, s)

[0184] 実施例5

1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

A) 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-オール

ピペリジン-4-オール (5.00 g)、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート (16.7 g) およびTHF (26 mL) の混合物にトリエチルアミン (13.8 mL) を0 °Cで加え、室温で2日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (10.1 g) を得

た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29–1.45 (2H, m), 1.62–1.74 (2H, m), 2.31–2.42 (2H, m), 2.72–2.84 (2H, m), 3.05–3.20 (2H, m), 3.38–3.51 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 4.2$ Hz).

[0185] B) 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-オール (98 mg)、トリエチルアミン (0.059 mL) および THF (2 mL) の混合物にトリホスゲン (41.6 mg) を 0 °C で加え、室温で 2 時間攪拌した。この混合物に N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (120 mg) の THF (2 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、添加後室温で終夜攪拌した。反応混合物に 0.02 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/IPE から結晶化して、標題化合物 (167 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53–1.74 (2H, m), 1.77–1.94 (2H, m), 2.01–2.17 (2H, m), 2.21–2.38 (2H, m), 2.53–2.66 (2H, m), 2.70–2.86 (2H, m), 3.03–3.29 (4H, m), 3.72 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.02–4.18 (2H, m), 4.64 (1H, dt, $J = 7.6, 3.6$ Hz), 7.30–7.57 (4H, m), 10.04 (1H, s).

[0186] 実施例 6

trans-4-((((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

A) 4-ニトロフェニル 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル カルボナート

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (8.38 mL) と THF (300 mL) の混合物に n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、53.7 mL) を -78 °C で

加え、窒素雰囲気下、 -78°C で1時間攪拌した。この混合物に4-ニトロフェニル カルボノクロリダート (23.6 g) を -78°C で加え、添加後室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (18.6 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.75 (6H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.45–7.68 (2H, m), 8.19–8.46 (2H, m).

[0187] B) 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバマート

trans-4-アミノシクロヘキサノール (6.63 g)、4-ニトロフェニル 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル カルボナート (18.6 g)、トリエチルアミン (16.1 mL) およびアセトニトリル (200 mL) の混合物を 70°C で3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (11.2 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.04–1.28 (4H, m), 1.60 (6H, s), 1.66–1.89 (4H, m), 3.08–3.24 (1H, m), 3.25–3.39 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0188] C) trans-4-(((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバマート (9.44 g)、ピリジン (3.78 mL) およびTHF (100 mL) の混合物にトリホスゲン (3.47 g) を加え、室温で2時間攪拌した。この混合物にN-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イ

ル)インドリン-5-スルホンアミド (10.0 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、IPEから結晶化して固体を得た。得られた固体をエタノール/水から再結晶して標題化合物 (11.3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19–1.52 (4H, m), 1.62 (6H, s), 1.75–2.01 (4H, m), 2.03–2.16 (2H, m), 2.24–2.35 (2H, m), 3.09 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.38–4.55 (1H, m), 7.26–7.52 (5H, m), 10.02 (1H, s).

[0189] 実施例7

trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート 塩酸塩 (光学異性体)

A) 1-(3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン

3-メチル-1H-インドール (25.0 g) と酢酸 (100 mL) の混合物にナトリウムシアノボロヒドリド (24.0 g) を0 °Cで加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に3 M水酸化ナトリウム水溶液 (670 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をDMA (100 mL) に溶解した後、塩化アセチル (16.3 mL) を0 °Cで加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (35.5 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176.1

[0190] B) 1-(5-ブromo-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン

1-(3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン (35.5 g) とDMF (330 mL) の混合物にN-ブromosクシンイミド (33.9 g) を0 °Cで加え、室温で5時間撹拌した。再びN-ブromosクシンイミド (33.9 g) を0 °Cで加え、

室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。固体を水で洗浄し、乾燥して標題化合物 (28.5 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 254.0

[0191] C) 1-(5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン

1-(5-ブromo-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン (35.0 g) とトリフルオロ酢酸 (110 mL) の混合物に硝酸ナトリウム (11.7 g) を 0 °C で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷冷下で水に加え、さらに酢酸エチルとIPEを加えた。析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁させ、70 °C で15分間攪拌した後、IPEを加え、さらに70 °C で15分間攪拌した。室温まで冷却した後、固体をろ取して標題化合物 (35.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.20 (3H, s), 3.51-3.64 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J = 10.5, 7.4 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 7.83-7.87 (2H, m).

[0192] D) 1-(5-(ベンジルスルファニル)-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン

1-(5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン (15.0 g)、フェニルメタンチオール (6.46 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.59 g)、Xantphos (5.80 g)、DIEA (26.2 mL) およびトルエン (300 mL) の混合物を窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却した後、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (16.0 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 343.1

[0193] E) 1-アセチル-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-ニトロインドリン-5-スルホンアミド

1-(5-(ベンジルスルファニル)-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン (11.0 g)、酢酸 (90 mL) および水 (30 mL) の混合物にN-クロロスクシンイミド (17.2 g) を0 °Cで加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、固体をろ取し、水で洗浄して乾燥した。得られた固体、4-クロロ-2,6-ジフルオロアニリン (5.97 g)、炭酸水素ナトリウム (2.56 g) および2,2,2-トリフルオロエタノール (120 mL) の混合物を17時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物に酢酸エチル、THFおよび水を加え、固体をろ取し、乾燥して標題化合物 (4.50 g) を得た。

MS: $[M-H]^+$ 444.0

[0194] F) 1-アセチル-7-アミノ-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチルインドリン-5-スルホンアミド

1-アセチル-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-ニトロインドリン-5-スルホンアミド (11.1 g) と酢酸 (130 mL) の混合物に亜鉛粉末 (8.14 g) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物にTHFを加え、60 °Cで1時間攪拌した後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル/IPE (1:1) の混合溶媒に懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (9.80 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 416.1

[0195] G) N-(1-アセチル-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)-4-クロロブタンアミド

1-アセチル-7-アミノ-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチルインドリン-5-スルホンアミド (3.30 g) とDMA (50 mL) の混合物に4-クロロブタノイル クロリド (1.02 mL) を0 °Cで加え、添加後室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.75 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 520.3

[0196] H) 1-アセチル-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(1-アセチル-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)-4-クロロブタンアミド (2.67 g) とDMF (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%, 0.410 g) を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に0.1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して標題化合物 (2.70 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 484.3

[0197] I) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

1-アセチル-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (2.70 g)、4 M水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) およびメタノール (15 mL) の混合物を10時間加熱還流した。反応混合物を1 M塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (2.15 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 442.2

[0198] J) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (870 mg)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (0.267 mL)、炭酸カリウム (544 mg) およびDMF (15 mL) の混合物を室温で2日間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.03 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 562.3

[0199] K) trans-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロ

ロ-2,6-ジフルオロフェニル)(4-メトキシベンジル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート tert-ブチル (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバマート (586 mg)、ピリジン (0.294 mL) およびTHF (25 mL) の混合物にトリホスゲン (269 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。この混合物にN-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (1.02 g) のTHF (5 mL) 溶液を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (1.25 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 803.5

[0200] L) trans-4-アミノシクロヘキシル5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)(4-メトキシベンジル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート 塩酸塩

trans-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)(4-メトキシベンジル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (1.25 g)、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (20 mL) およびTHF (50 mL) の混合物を60 °C で6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (1.10 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 703.4

[0201] M) trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)(4-メトキシベンジル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート trans-4-アミノシクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)(4-メトキシベンジル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート 塩酸塩 (600 mg)、2,2,3,3,3-ペンタ

フルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート (343 mg)、トリエチルアミン (0.452 mL) およびアセトニトリル (20 mL) の混合物を60 °Cで6時間攪拌した。再び2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート (343 mg) とトリエチルアミン (0.452 mL) を加え、60 °Cでさらに10時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1 M塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (640 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 835.4

[0202] N) trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)(4-メトキシベンジル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (635 mg) とトリフルオロ酢酸 (5 mL) の混合物を室温で15 時間攪拌し、その後60 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (540 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 715.4

[0203] O) trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (光学異性体)

trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラートのラセミ体 (520 mg) を

SFC (カラム: CHIRALPAK AS-H、20 mmID×250 mmL、移動相: 二酸化炭素/メタノール/ジエチルアミン = 820/180/3) にて分取し、標題化合物 (206 mg) を保持時間の小さい方として得た。

MS: $[M+H]^+$ 715.4

[0204] P) trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート 塩酸塩 (光学異性体)

trans-4-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (光学異性体、206 mg) と酢酸エチル (5 mL) の混合物に1 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.576 mL) を加えた。混合物を減圧濃縮した後、2-プロパノール/IPEから結晶化させ標題化合物 (191 mg) を得た。得られた結晶 (160 mg) を酢酸エチルに懸濁させ、70 °Cで20分間攪拌した。室温まで冷却した後、固体をろ取して標題化合物 (135 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.30-1.61 (4H, m), 1.97-2.37 (8H, m), 2.96-3.33 (1H, m), 3.38-3.82 (4H, m), 3.90-4.33 (3H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.75 (1H, brs), 10.05 (1H, s).

[0205] 実施例8

trans-4-((((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル(3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

A) 1-((3S)-5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン

1-(5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタ

ノン（ラセミ体、34.2 g）をSFC（カラム：CHIRALPAK AS-H、20 mmID×250 mm、移動相：二酸化炭素/メタノール/アセトニトリル = 84/8/8）にて分取し、標題化合物（16.4 g）を保持時間の小さい方として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.20 (3H, s), 3.51-3.67 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J = 10.5, 7.4 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 10.5, 8.9 Hz), 7.82-7.88 (2H, m).

[0206] B) 1-((3S)-5-(ベンジルスルファニル)-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン

1-((3S)-5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン (16.1 g)、フェニルメタンチオール (6.94 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.93 g)、Xantphos (6.23 g)、DIEA (28.1 mL) およびトルエン (320 mL) の混合物を窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却した後、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (17.5 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.1

[0207] C) (3S)-1-アセチル-3-メチル-7-ニトロインドリン-5-スルホニル クロリド 1-((3S)-5-(ベンジルスルファニル)-3-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン (17.5 g)、酢酸 (150 mL) および水 (50 mL) の混合物にN-クロロスクシンイミド (27.3 g) を0 °Cで加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取して標題化合物 (15.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.20 (3H, s), 3.50-3.64 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J = 10.5, 7.4 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 7.71-7.77 (2H, m).

[0208] D) (3S)-1-アセチル-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-ニトロインドリン-5-スルホンアミド

(3S)-1-アセチル-3-メチル-7-ニトロインドリン-5-スルホニル クロリド (15.9 g)、4-クロロ-2,6-ジフルオロアニリン (9.79 g)、炭酸水素ナトリウム (4.19 g) および2,2,2-トリフルオロエタノール (200 mL) の混合物を24時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、水で洗浄後、乾燥して標題化合物 (19.0 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 443.9

[0209] E) (3S)-1-アセチル-7-アミノ-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチルインドリン-5-スルホンアミド

(3S)-1-アセチル-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-ニトロインドリン-5-スルホンアミド (19.0 g) と酢酸 (270 mL) の混合物に亜鉛粉末 (13.9 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応混合物にTHFを加え、60 °Cで30分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/IPEの混合溶媒に懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (16.1 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 416.1

[0210] F) N-((3S)-1-アセチル-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)-4-クロロブタンアミド

(3S)-1-アセチル-7-アミノ-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチルインドリン-5-スルホンアミド (2.00 g) とDMA (30 mL) の混合物に4-クロロブタノイル クロリド (0.615 mL) を0 °Cで加え、添加後室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して標題化合物 (2.47 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 520.2

[0211] G) (3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキシピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-((3S)-1-アセチル-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル

)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)-4-クロロブタンアミド (2.47 g)、THF (15 mL) およびメタノール (15 mL) の混合物に6 M水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を0 °Cで加え、添加後室温で36時間攪拌した。反応混合物に0 °Cで6 M塩酸を加えて中性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.95 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 442.2

[0212] H) trans-4-((((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル (3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバマート (274 mg)、ピリジン (0.110 mL) およびTHF (5 mL) の混合物にトリホスゲン (101 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。この混合物に(3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (300 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、IPEで結晶化して標題化合物 (327 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.25–1.49 (4H, m), 1.62 (6H, s), 1.76–2.00 (4H, m), 2.01–2.16 (2H, m), 2.23–2.35 (2H, m), 3.36–3.48 (1H, m), 3.53–3.79 (3H, m), 4.16–4.29 (1H, m), 4.40–4.55 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36–7.45 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.02 (1H, s).

[0213] 実施例9

5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキ

サミド

4-(トリフルオロメチル)アニリン (113 mg)、ピリジン (0.056 mL) および HF (2 mL) の混合物にトリホスゲン (72.8 mg) を 0 °C で加え、0 °C で 40 分間攪拌した。この混合物を N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (150 mg)、トリエチルアミン (0.147 mL) および THF (2 mL) からなる溶液に 0 °C で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 0.02 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、アセトン/IPE から結晶化して標題化合物 (179 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92-2.06 (2H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.21 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.36-7.51 (4H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 9.56 (1H, s), 10.02 (1H, s).

[0214] 実施例10

(3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド

A) (3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

(3S)-1-アセチル-7-アミノ-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチルインドリン-5-スルホンアミド (1.78 g)、1-クロロ-2-イソシアナトエタン (0.438 mL)、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.107 mL) および THF (36 mL) の混合物を 70 °C で 3 時間攪拌した。再び 1-クロロ-2-イソシアナトエタン (0.146 mL) を加え、70 °C でさらに 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を THF (13 mL) とメタノール (13 mL) の混合溶媒に溶解させ、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (13.9 mL) を加えた。反応混合物を 70 °C で 5 時間

撈拌した後、6 M塩酸を加えて中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(1.72 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 443.2

[0215] B) (3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド

4-(トリフルオロメチル)アニリン(146 mg)、ピリジン(0.073 mL)およびT HF(4 mL)の混合物にトリホスゲン(94 mg)を0 °Cで加え、0 °Cで1時間撈拌した。この混合物に(3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド(200 mg)とトリエチルアミン(0.189 mL)を0 °Cで加え、室温で終夜撈拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(173 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.23 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.46 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.64–3.83 (3H, m), 4.33 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.51 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.68–7.76 (2H, m), 9.55 (1H, s), 9.99 (1H, s).

[0216] 実施例11

5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド

A) 4-ニトロフェニル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (428 mg)、ピリジン (0.121 mL) およびTHF (10 mL) の混合物に4-ニトロフェニル カルボノクロリダート (242 mg) を0 °Cで加え、室温で終夜攪拌し、その後70 °Cで4時間攪拌した。再び4-ニトロフェニル カルボノクロリダート (242 mg) を加え、70 °Cでさらに3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 M塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (270 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 593.1

[0217] B) tert-ブチル 4-(((5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート
4-ニトロフェニル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (270 mg)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシラート (137 mg) およびDMF (5 mL) の混合物にDIEA (0.159 mL) を加え、80 °Cで1日間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル) で精製して標題化合物 (240 mg) を得た。

MS: [M-H]⁺ 652.3

[0218] C) 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド 塩酸塩
tert-ブチル 4-(((5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート (240 mg)、酢酸エチル (2

mL) および4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (2 mL) の混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して標題化合物 (217 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 554.4

[0219] D) 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド

5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド 塩酸塩

(217 mg)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (67.1 mg)、炭酸カリウム (152 mg) およびDMF (5 mL) の混合物を80 °Cで終夜撹拌した。

反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (37 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.52 (2H, m), 1.89 (2H, d, J = 10.0 Hz), 1.97-2.15 (2H, m), 2.22-2.37 (2H, m), 3.01-3.25 (4H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.79 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.01 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.64 (2H, d, J = 13.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.36-7.46 (4H, m), 8.70 (2H, d, J = 0.7 Hz), 9.93 (1H, s).

[0220] 実施例12

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (150 mg) とTHF (10 mL) の混合物に(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル クロリド (86 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し

た後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エタノール/IPEから結晶化して標題化合物(122 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.12 (2H, s), 3.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.68 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.01 (2H, s), 4.18 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.36–7.44 (3H, m), 7.50–7.57 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 10.04 (1H, s).

[0221] 実施例13

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)インドリン-5-スルホンアミド
A) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-フェニルインドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (3.50 g)、ブロモベンゼン (1.29 mL)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2-(2-アミノエチル)フェニル))パラジウム(II)メチル-tert-ブチルエーテル付加体 (1.34 g)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (0.763 g)、ナトリウム tert-ブトキシド (2.36 g) およびDME (70 mL) の混合物を終夜加熱還流した。反応混合物に0.1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (2.67 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.2

[0222] B) 1-(4-ブロモフェニル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-フェニルインドリン-5-スルホンアミド (2.60 g) とDMF (35 mL) の混合物に

N-ブロモスクシンイミド (964 mg) を0 °Cで加え、添加後0 °Cで1時間撹拌した。反応混合物に0 °Cで水を加え、室温で1時間撹拌した。析出した固体をろ取り、固体をエタノール/IPE (1:3) の混合溶媒で洗浄して、標題化合物 (2.98 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 582.2

[0223] C) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)インドリン-5-スルホンアミド

1-(4-ブロモフェニル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (3.67 g)、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (1.26 g)、Pd(PPh₃)₄ (364 mg)、2 M炭酸カリウム水溶液 (6.30 mL) およびTHF (40 mL) の混合物を6時間加熱還流した。反応混合物に 1 M塩酸を加え、さらに水と酢酸エチルを加えた。有機層と水層を分離した後、水層を酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、THF/IPEから再結晶して標題化合物 (2.58 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.43 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 3.11-3.28 (4H, m), 4.16 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76-7.84 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 9.84 (1H, s).

[0224] 実施例14

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド

A) 1-(4-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン
(4-ブロモフェニル)ボロン酸 (1.85 g)、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール (1.00 g)、酢酸銅 (II) (1.23 g)、ピリジン (0.988 mL) およ

びアセトニトリル (50 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1 M塩酸、1 M水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル/IPE/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (1.46 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 317.9

[0225] B) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (250 mg)、1-(4-ブromoフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン (279 mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2-(2-アミノエチル)フェニル))パラジウム(II)メチル-tert-ブチルエーテル付加体 (95 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (54.5 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (168 mg) およびDME (5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130 °Cで2時間撹拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (125 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.58 (2H, m), 1.99 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.12-3.28 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.35-7.48 (5H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 9.7, 2.7$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 9.83 (1H, s).

[0226] 実施例15

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)

-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド

A) ベンジル 7-アセトアミド-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 7-アミノ-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート (1.00 g) とDMA (10 mL) の混合物に塩化アセチル (0.173 mL) を加え、0 °Cで30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとIPEの混合溶媒に懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (960 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 536.3

[0227] B) N-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド

ベンジル 7-アセトアミド-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート (960 mg)、8 M水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL)、メタノール (7 mL) およびTHF (7 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に6 M塩酸を加えて酸性 (約pH4) とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/IPEで結晶化して標題化合物 (563 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 402.1

[0228] C) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン

(4-ブロモフェニル)ボロン酸 (8.02 g)、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール (4.34 g)、酢酸銅 (II) (5.32 g)、ピリジン (4.29 mL) およびアセトニトリル (130 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1 M塩酸、1 M水酸

化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をIPE/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (6.23 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 317.9

[0229] D) N-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド

N-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド (558 mg)、1-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン (662 mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2-(2-アミノエチル)フェニル))パラジウム(II)メチル-tert-ブチルエーテル付加体 (227 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (130 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド (400 mg) およびDME (11 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (291 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 639.3

[0230] E) 7-アミノ-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド (286 mg)、メタノール (2 mL) および6 M塩酸 (2 mL) の混合物を80 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性を約pH5とし、酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒

を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物(129 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 597.3

[0231] F) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(((2-クロロエチル)カルバモイル)アミノ)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド
7-アミノ-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド(120 mg)、1-クロロ-2-イソシアナトエタン(0.021 mL)、1 M塩化水素/酢酸エチル溶液(0.020 mL)およびTHF(2 mL)の混合物を70 °Cで5時間攪拌した。再び1-クロロ-2-イソシアナトエタン(0.0051 mL)を加え、70 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(124 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 702.3

[0232] G) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド
N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(((2-クロロエチル)カルバモイル)アミノ)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド(124 mg)とDMF(1.5 mL)の混合物に、水素化ナトリウム(60%、14.1 mg)を0 °Cで加え、添加後室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた固体を酢酸

エチルに懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (37.2 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06–3.26 (4H, m), 4.17 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.43 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 6.89 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32–7.46 (6H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.83 (1H, brs).

[0233] 実施例16

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド

(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸

1-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (150 mg)、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (58.5 mg)、Pd(PPh₃)₄ (29.6 mg)、炭酸ナトリウム (82 mg)、THF (1.5 mL) および水 (1.5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、110 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール/IPEから結晶化して標題化合物 (145 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92–2.11 (4H, m), 3.20 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.41 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.48–7.58 (2H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.01 (2H, s), 10.03 (1H, s).

[0234] 実施例17

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド

1-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (300 mg)、4-(

トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン (125 mg)、ヨウ化銅 (I) (117 mg)、キノリン-8-オール (89 mg)、炭酸カリウム (213 mg) およびDMSO (2.5 mL) の混合物を窒素雰囲気下、130 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をろ去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (26.3 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.00-2.20 (4H, m), 3.21 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.38 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.64 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.95 (1H, s), 7.36-7.58 (4H, m), 8.03 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.72 (2H, s), 10.03 (1H, s).

[0235] 実施例18

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

A) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (97.5 g)、8 M水酸化ナトリウム (651 mL)、メタノール (560 mL) およびTHF (560 mL) の混合物を窒素雰囲気下、室温で3日間撹拌した。反応混合物を1 M塩酸を用いて0 °Cで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン/IPEから結晶化して標題化合物 (64.8 g) を得た。

MS: [M+H]⁺ 428.1

[0236] B) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)イン

ドリン-5-スルホンアミド (10.0 g)、2-クロロ-5-ニトロピリミジン (3.90 g) およびTHF (80 mL) の混合物を終夜加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (11.0 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 551.2

[0237] C) 1-(5-アミノピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド
N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (11.0 g)、酸化白金 (IV) (907 mg)、エタノール (444 mL) およびTHF (222 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で3時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した後、残渣をエタノール/IPEから結晶化して標題化合物 (9.64 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 521.2

[0238] D) 1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド
1-(5-アミノピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (9.60 g) とアセトニトリル (300 mL) の混合物に亜硝酸ペンチル (2.50 g) と臭化銅 (II) (4.53 g) を0 °Cで加えた後、室温で1.5時間攪拌し、その後60 °Cで1時間攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (4.85 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 584.2

[0239] E) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (10.3 g)、(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸 (5.13 g)、Pd(PPh₃)₄ (1.02 g)、炭酸カリウム (4.88 g) およびTHF (90 mL) の混合物を終夜加熱還流した。反応混合物に 0.1 M塩酸を加えた後、THFを減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物の粗結晶 (5.63 g) を得た。同様の方法にて合成した粗結晶を合わせて (6.51 g)、エタノール/ヘプタンから再結晶して標題化合物 (5.10 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95-2.11 (4H, m), 3.20 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.86 (2H, brs), 3.97 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 0.5 Hz), 7.38-7.48 (2H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 8.82 (2H, s), 10.03 (1H, s).

[0240] 実施例19

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (100 mg)、5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (38.5 mg)、ヨウ化銅 (I) (3.3 mg)、キノリン-8-オール (5.0 mg)、炭酸カリウム (47.3 mg) および DMSO (2 mL) の混合物を窒素雰囲気下、130 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、アセトン/IPEから結晶化して標題化合物 (12.5 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.04 (4H, brs), 2.35 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.87 (2H, brs), 4.41 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.82 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.83 (2H, s), 10.04 (1H, s).

[0241] 実施例20

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド

A) 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (3.09 g) と酢酸エチル (30 mL) の混合物に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、析出した固体をろ取した。固体を酢酸エチルで洗浄し、乾燥して標題化合物 (2.17 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (12H, s), 2.17-2.33 (2H, m), 3.09 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.36 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 9.13 (2H, brs).

[0242] B) 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩 (2.17 g)、トリエチルアミン (4.93 mL) およびDMF (25 mL) の混合物に2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート (4.99 g) を0 °Cで加え、60 °Cで3日間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (1.98 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (12H, s), 2.10 (2H, td, J = 5.2, 2.7 Hz), 2.34 (1H, t, J = 6.2 Hz), 2.65 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.96 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.23 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.29 (1H, s), 6.25–6.42 (1H, m, J = 3.3, 1.5, 1.5 Hz).

[0243] C) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド
1-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (292 mg)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (205 mg)、Pd(PPh₃)₄ (57.8 mg)、炭酸カリウム (138 mg)、THF (2 mL) および水 (1 mL) の混合物をマイクロ波照射下、110 °Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に 1 M塩酸を加え、その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をIPEに懸濁させて、固体をろ取し、得られ固体をTHF/IPEから再結晶して標題化合物 (350 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 719.3

[0244] 実施例21

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド (250 mg)、酸化白金 (IV) (79 mg) およびTHF (5 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で2日間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して標題化合物 (67.1 mg

)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.65–1.79 (4H, m), 1.80–2.04 (4H, m), 2.34–2.48 (3H, m), 3.00 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.08–3.29 (4H, m), 3.79 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.33–7.52 (4H, m), 8.48 (2H, s), 9.96 (1H, brs).

[0245] 実施例22

2-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド

A) エチル 2-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (2.00 g)、エチル 2-クロロピリミジン-5-カルボキシラート (1.31 g) およびNMP (20 mL) の混合物を120 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (2.08 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 578.3

[0246] B) 2-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

エチル 2-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート (1.75 g)、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (4.54 mL)、エタノール (16 mL) およびTHF (8 mL) の混合物を50 °Cで1.5時間撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えて酸性(約pH2)とし、溶媒を減圧留去した。残

渣を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール/IPEから結晶化して標題化合物 (1.42 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 550.3

[0247] C) 2-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド

2-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (100 mg)、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン-1-アミン (0.023 mL)、WSC塩酸塩 (41.8 mg)、HOBt水和物 (33.4 mg)、トリエチルアミン (0.051 mL) およびDMF (2 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (107 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.09 (4H, m), 3.19 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.72-3.92 (2H, m), 4.18 (2H, td, $J = 15.8, 6.1$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.47 (2H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 8.99 (2H, s), 9.15 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 10.06 (1H, s).

[0248] 実施例23

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド 1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (100 mg)、4-フルオロフェノール (23.0 mg)、ヨウ化銅 (I) (6.5 mg)、ピリジン-2-カルボン酸 (4.2 mg)、リン酸三カリウム (109 mg) およびDMSO (2 mL) の混合物を窒素雰囲気下、130 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え

、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、さらにHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣を酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (18.1 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98 (4H, d, J = 3.2 Hz), 3.17 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.78 (2H, brs), 4.33 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.03–7.13 (2H, m), 7.19–7.29 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 4.7 Hz), 8.48 (2H, s), 9.98 (1H, s).

[0249] 実施例24

(3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

A) (3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

(3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (1.70 g)、2-クロロ-5-ニトロピリミジン (0.736 g) およびTHF (15 mL) の混合物を20時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (1.90 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565.2

[0250] B) (3S)-1-(5-アミノピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

ド

(3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (1.90 g)、酸化白金 (IV) (153 mg)、エタノール (19 mL) およびTHF (19 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で15時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製して標題化合物 (1.56 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 535.2

[0251] C) (3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

(3S)-1-(5-アミノピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (200 mg)、(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸 (109 mg)、 $Pd_2(dba)_3$ (8.6 mg)、トリ-2-フリルホスフィン (17.4 mg)、酢酸 (0.021 mL) およびDMF (2 mL) の混合物に亜硝酸tert-ブチル (0.058 mL) を室温に加え、窒素雰囲気下、90 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IP Eから結晶化して標題化合物 (89 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.04 (4H, brs), 3.45-3.57 (1H, m), 3.80-4.01 (6H, m), 4.59 (1H, dd, $J = 11.1, 8.7$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.38-7.49 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.81 (2H, s), 10.02 (1H, s).

[0252] 実施例25

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソイミダゾリジ

ン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

A) ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 7-アミノ-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート (10.0 g)、1-クロロ-2-イソシアナトエタン (2.08 mL)、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.506 mL) およびTHF (100 mL) の混合物を70 °Cで8時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣をDMF (120 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%、1.62 g) を0 °Cで加え、添加後室温で2時間撹拌した。反応混合物を0 °Cに冷却した後、水を加え、1 M塩酸を加えて酸性とした。酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとIPEの混合溶媒に懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (8.80 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 563.3

[0253] B) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (8.80 g)、4 M水酸化ナトリウム水溶液 (39.1 mL)、メタノール (39 mL) およびTHF (39 mL) の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を希塩酸を用いて中性とした。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、乾燥して標題化合物 (6.20 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 429.1

[0254] C) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)

インドリン-5-スルホンアミド (3.30 g)、2-クロロ-5-ニトロピリミジン (1.10 g) およびTHF (30 mL) の混合物を終夜加熱還流した。反応混合物にIPE (20 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取して標題化合物 (3.91 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 552.3

[0255] D) 1-(5-アミノピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド
N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (2.30 g)、酸化白金 (IV) (189 mg)、エタノール (20 mL) およびTHF (40 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で15時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとIPEの混合溶媒に懸濁させ、固体をろ取して標題化合物 (2.10 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 522.3

[0256] E) 1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド
亜硝酸 tert-ブチル (0.025 mL)、臭化銅 (II) (51.4 mg) およびアセトニトリル (2 mL) の混合物に1-(5-アミノピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (100 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルとTHFの混合溶媒で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (43.7 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 585.2

[0257] F) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソイミダゾリ

ジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸

1-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (43 mg)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (24.3 mg)、Pd(PPh₃)₄ (8.5 mg)、2 M炭酸カリウム水溶液 (0.073 mL) およびTHF (1 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合物 (22.2 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.18 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.26-3.38 (19H, m), 3.86-4.00 (5H, m), 4.37 (2H, t, J = 8.2 Hz), 6.31 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.37-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, s), 8.79 (2H, s), 10.01 (1H, s)

[0258] 実施例26

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-オキソ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

A) 2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン 塩酸塩

tert-ブチル 2-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-カルボキシレート (250 mg) と4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (4 mL) の混合物を60 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (185 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 170.0

[0259] B) 2-クロロ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン 塩酸塩 (173 mg)、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート (474 mg)、DIEA (326 mg)、THF (5 mL) およびDMF (1 mL) の混合物を60 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (90 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 302.1

[0260] C) 2-クロロ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

2-クロロ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン (90 mg)、酸化ルテニウム (IV) (2.0 mg)、アセノニトリル (1 mL) および水 (3 mL) の混合物に過ヨウ素酸ナトリウム (134 mg) を水冷下に加え、2時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (90 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 316.0

[0261] D) N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-オキソ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (60.5 mg)、2-クロロ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン (58 mg) およびNMP (1.2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130 °Cで4時間、その後150 °Cで4時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、酢酸エチル/IPEから結晶化して標題化合

物 (47 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.85–2.10 (4H, m), 2.95–3.06 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.72–3.83 (4H, m), 4.32–4.49 (4H, m), 7.44 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.07 (1H, s).

[0262] 実施例27

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド

N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド (100 mg)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール (77 mg)、4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (44.5 mg) および2-プロパノール (1.5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、160℃で1時間攪拌した。反応混合物に0.02 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/IPEで結晶化して標題化合物 (8.5 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.71 (2H, d, J = 6.9 Hz), 1.88–2.07 (2H, m), 3.25–3.35 (2H, m), 3.95 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.31 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.36–7.71 (7H, m), 10.00 (1H, s), 12.41 (1H, d, J = 18.3 Hz).

[0263] 実施例28

N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-7-イル)アセトアミド

N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド (300 mg)、DDQ (173 mg) およびTHF (10 mL) の混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物(160 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.09 (3H, s), 2.89–2.99 (2H, m), 4.41–4.51 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.93–7.03 (1H, m), 7.12–7.33 (8H, m), 7.40 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 9.94 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0264] 実施例29

1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート

A) 5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

1-(5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン (2.00 g)、4 M水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) およびメタノール (20 mL) の混合物を70 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸で中性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をTHF (50 mL) に溶解し、DDQ (1.82 g) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.50 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.29 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.20–8.25 (1H, m), 11.78 (1H, br s).

[0265] B) 1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-オール

ピペリジン-4-オール (770 mg)、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート (2.41 g) およびTHF (4 mL) の混合物にトリエチルアミン (2.12 mL) を0 °Cに加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナ

トリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.52 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31–1.47 (2H, m), 1.62–1.73 (2H, m), 2.25–2.37 (2H, m), 2.70–2.79 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 15.3 Hz), 3.38–3.49 (1H, m), 4.54 (1H, brs), 6.25–6.67 (1H, m).

[0266] C) 1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-1-カルボキシラート

1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-オール (974 mg)、トリエチルアミン (0.631 mL) およびTHF (15 mL) の混合物にトリホスゲン (448 mg) を0 °Cで加え、室温で3時間攪拌した。不溶物をろ去して溶液を得た。

別のフラスコ内で5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール (770 mg) をTHF (15 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%、181 mg) を0 °Cで加え、室温で1時間攪拌した。この混合物に上述の溶液を0 °Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (820 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.2

[0267] D) 1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-(ベンジルスルファニル)-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-1-カルボキシラート

1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-ブromo-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-1-カルボキシラート (810 mg)、フェニルメタンチオール (0.210 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (149 mg)、Xantphos (189 mg)、DIEA (0.853 mL) およびトルエン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、10時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、不溶物をろ去した。有機層を分離した後、希塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (850 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540.3

[0268] E) 1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-1-カルボキシラート

1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-(ベンジルスルファニル)-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-1-カルボキシラート (850 mg)、酢酸 (12 mL) および水 (4 mL) の混合物にN-クロロスクシンイミド (841 mg) を0 °Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を4-クロロ-2, 6-ジフルオロアニリン (335 mg) および2, 2, 2-トリフルオロエタノール (15 mL) と混合し、20時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。混合物を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (610 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 643.2

[0269] F) 1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 7-アミノ-5-((4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート

1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-1-カルボキシラート (600 mg) と酢酸 (10 mL) の混合物に亜鉛粉末 (305 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物にTHFを加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加えた。混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (560 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 613.2

[0270] G) 3-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)プロパン-1-アミン

1-ブロモ-3-クロロプロパン (3.14 mL)、1-(4-メトキシフェニル)メタンア

ミン (6.22 mL)、DIEA (5.53 mL) およびTHF (50 mL) の混合物を70 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して標題化合物 (2.80 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.79–1.91 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.61 (2H, s), 3.65–3.74 (5H, m), 6.83–6.90 (2H, m), 7.19–7.28 (2H, m).

[0271] H) 1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(((3-クロロプロピル)(4-メトキシベンジル)カルバモイル)アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート

1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 7-アミノ-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート (570 mg)、ピリジン (0.090 mL) およびTHF (10 mL) の混合物にトリホスゲン (102 mg) を0 °Cで加え、0 °Cで40分間攪拌した。この混合物に、3-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)プロパン-1-アミン (397 mg)、トリエチルアミン (0.259 mL) およびTHF (10 mL) からなる溶液を0 °Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (670 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 852.4

[0272] I) 1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(3-(4-メトキシベンジル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート

1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-

ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(((3-クロロプロピル)(4-メトキシベンジル)カルバモイル)アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート (660 mg) とDMF (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%, 61.9 mg) を0 °Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に0.1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (570 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 816.4

[0273] J) 1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート
1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(3-(4-メトキシベンジル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート (560 mg) とトリフルオロ酢酸 (7 mL) の混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルで希釈した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を2-プロパノール/IPEから結晶化して標題化合物 (350 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-2.10 (6H, m), 2.23 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 2.56-2.66 (2H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 15.2$ Hz), 3.18-3.25 (2H, m), 3.53-3.83 (2H, m), 4.82-4.90 (1H, m), 6.32-6.72 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 10.05 (1H, s).

[0274] 実施例30

N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-7-イル)アセトアミド

A) 5-ブromo-7-ニトロ-1H-インダゾール

4-ブロモ-2-メチル-6-ニトロアニリン (14.7 g) と酢酸 (300 mL) の混合物に亜硝酸ナトリウム (4.61 g) の水溶液 (10 mL) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (100 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取り、水とIPEで洗浄した後、乾燥して標題化合物 (8.60 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 1.7, 0.6 Hz), 14.12 (1H, brs).

[0275] B) 5-ブロモ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール 5-ブロモ-7-ニトロ-1H-インダゾール (3.00 g)、1-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン (3.47 mL)、炭酸セシウム (9.56 g) およびDMF (60 mL) の混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (1.88 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.0

[0276] C) 5-(ベンジルスルファニル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール

5-ブロモ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール (1.80 g)、フェニルメタンチオール (0.637 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (453 mg)、Xantphos (572 mg)、DIEA (2.58 mL) およびトルエン (30 mL) の混合物を窒素雰囲気下、8時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルと水をを加え、有機層を分離した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (1.86 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.03 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.29 (2H, s), 4.68 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.95–7.08 (4H, m), 7.18–7.31 (5H, m), 8.02 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.34 (1H, s).

[0277] D) 1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-5-スルホニル クロリド

5-(ベンジルスルファニル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール (1.73 g)、酢酸 (30 mL) および水 (10 mL) の混合物にN-クロロスクシンイミド (2.27 g) を0 °Cで加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。固体を水で洗浄し、乾燥して標題化合物 (1.50 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.05 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.74 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.97-7.14 (4H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.47 (1H, s).

[0278] E) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-5-スルホンアミド

1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-5-スルホニル クロリド (800 mg)、2,4-ジフルオロアニリン (0.252 mL) およびDMA (20 mL) の混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をIPEから結晶化して標題化合物 (860 mg) を得た。

MS: [M-H]⁻ 475.1

[0279] F) 7-アミノ-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-5-スルホンアミド

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-5-スルホンアミド (990 mg)、10%パラジウム炭素 (500 mg)、メタノール (15 mL) およびTHF (15 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で2日間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して標題化合物 (880 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 447.1

[0280] G) N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-(4-フルオロフェ

ニル)エチル)-1H-インダゾール-7-イル)アセトアミド
 7-アミノ-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-
 1H-インダゾール-5-スルホンアミド (100 mg) とDMA (5 mL) の混合物に塩化
 アセチル (0.032 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチ
 ルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶
 媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルから結晶化して標題化合物 (50 mg) を得
 た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4
 .59-4.70 (2H, m), 6.94-7.27 (7H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.04 (
 1H, d, J = 1.5 Hz), 8.27 (1H, s), 10.08 (1H, s), 10.13 (1H, s).

[0281] 実施例31

ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリ
 ジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

A) ベンジル 7-((4-クロロブタノイル)アミノ)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)
)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 7-アミノ-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)インドリ
 ン-1-カルボキシラート (15.0 g) とDMA (200 mL) の混合物に4-クロロブタ
 ノイル クロリド (3.83 mL) を0 °Cで加え、添加後室温で終夜攪拌した。反
 応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗
 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物 (15.6 g) を得た。

MS: [M+H]⁺ 564.4

[0282] B) ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピ ロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート

ベンジル 7-((4-クロロブタノイル)アミノ)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)ス
 ルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート (10.0 g) とDMF (100 mL) の
 混合物に水素化ナトリウム (60%, 1.56 g) を0 °Cで加え、添加後室温で終夜
 攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1 M塩

酸、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エタノール/水/アセトンから再結晶して標題化合物(6.43 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.90–2.07 (2H, m), 2.11–2.25 (2H, m), 3.11 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.97–7.11 (1H, m), 7.17–7.49 (9H, m), 10.05 (1H, s).

[0283] 上記の実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例32～176の化合物を製造した。実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[表1-1]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
1	N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			472.2
2	ベンジル 7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5-((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート			546.2
3	5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド			650.1
4	ベンジル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			562.0
5	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			687.1

[表1-2]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
6	trans-4-((((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			723.6
7	trans-4-(((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート (光学異性体)		HCl	715.1
8	trans-4-((((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル (3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			735.1
9	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			613.1
10	(3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			627.9

[表1-3]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
11	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド			698.2
12	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)インドリン-5-スルホンアミド			615.0
13	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)インドリン-5-スルホンアミド			648.0
14	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド			665.1
15	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド			666.1
16	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			650.1

[表1-4]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
17	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			667.1
18	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			654.2
19	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			654.1
20	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			719.1
21	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			721.1
22	2-(5-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド			681.1

[表1-5]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
23	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			616.0
24	(3S)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			668.1
25	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			655.0
26	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-オキソ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			707.1
27	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			610.0

[表1-6]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
28	N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			468.0
29	1-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート			696.2
30	N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-7-イル)アセトアミド			489.2
31	ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			528.1
32	N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			490.2
33	N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			396.2

[表1-7]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
34	N-(1-ベンジル-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			458.1
35	N-(1-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			508.1
36	N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(3-フェニルプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			486.2
37	tert-ブチル 4-(2-(7-アセトアミド-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート			579.2
38	N-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-1-(3,3-ジメチルブチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			452.1
39	N-(1-ベンジル-5-((4-メトキシフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			452.1

[表1-8]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
40	N-(5-((4-メトキシフェニル)スルファモイル)-1-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)アセトアミド			466.1
41	7-(カルバモイルアミノ)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-フェニルエチル)インドリン-5-スルホンアミド			471.0
42	ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			542.2
43	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)-1-(2-フェニルエチル)インドリン-5-スルホンアミド			512.1
44	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(2-フェニルエチル)インドリン-5-スルホンアミド			498.1
45	メチル 2-(2-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル)ベンゾアート			556.3

[表1-9]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
46	エチル 3-(2-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル)ベンゾアート			570.2
47	メチル 4-(2-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル)ベンゾアート			558.3
48	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			422.1
49	1-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			504.2
50	1-(2-シクロプロピルエチル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			462.2
51	tert-ブチル 4-(2-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート			605.3

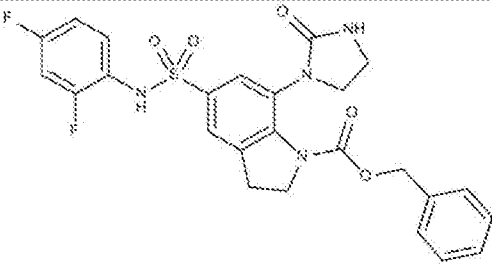
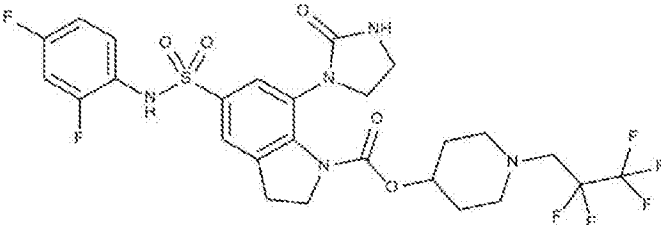
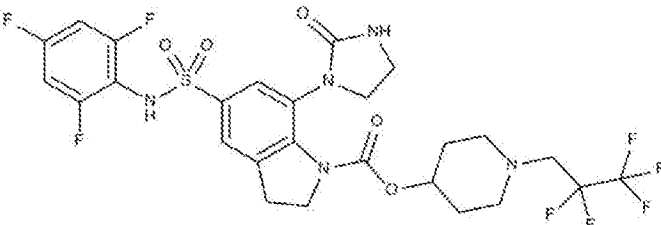
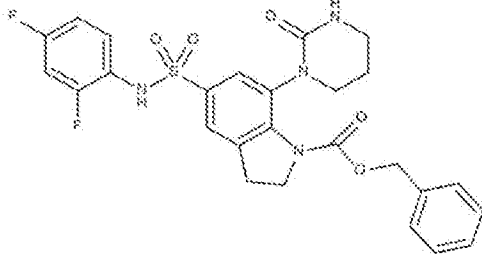
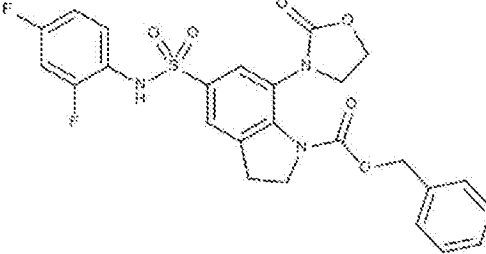
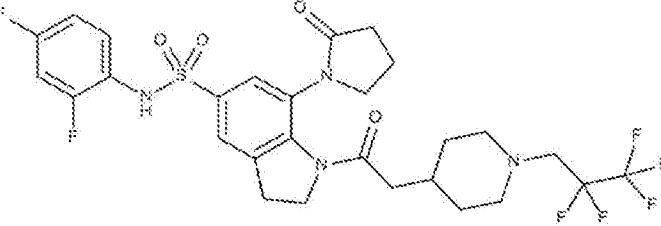
[表1-10]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
52	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(3,3-ジメチルブチル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			478.2
53	1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			619.2
54	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			653.3
55	1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			603.1
56	1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			645.2
57	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			639.2

[表1-11]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
58	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アゼチジン-3-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			625.1
59	1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			665.2
60	1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			667.2
61	シクロヘキシル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			520.2
62	trans-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			633.4
63	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5-((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート			671.2

[表1-12]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
64	ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			529.1
65	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			654.4
66	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-5-((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルファモイル)インドリン-1-カルボキシラート			672.1
67	ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキシラート			543.1
68	ベンジル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)インドリン-1-カルボキシラート			530.1
69	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-((1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)アセチル)インドリン-5-スルホンアミド			651.2

[表1-13]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
70	5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(4-フルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			528.9
71	5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			579.1
72	N-(4-tert-ブチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			567.2
73	5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			595.0
74	5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-1-カルボキサミド			582.1
75	N-シクロヘキシル-5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			517.1

[表1-14]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
76	5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			580.1
77	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-フェニルインドリン-5-スルホンアミド			470.1
78	1-(4-シアノフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			495.1
79	1-(ビフェニル-4-イル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			546.1
80	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド			547.2
81	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-((3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド			639.2

[表1-15]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
82	4-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ベンズアミド			645.2
83	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			548.2
84	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-((3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル)ピリジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			641.2
95	2-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド			647.1
86	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(6-フェニルピリダジン-3-イル)インドリン-5-スルホンアミド			548.1
87	tert-ブチル 2-(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-カルボキシラート			625.3

[表1-16]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
88	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソ ピロリジン-1-イル)- 1-(6-(2,2,3,3,3-ペン タフルオロプロピル)- 5,6,7,8-テトラヒドロピ リド[4,3-d]ピリミジン -2-イル)インドリン- 5-スルホンアミド			659.1
89	N-(2,4-ジフルオロフェ ニル)-7-(2-オキシ ピロリジン-1-イル)- 1-(4-フェニル-1,3- チアゾール-2-イル) インドリン-5-スルホ ンアミド			553.1
90	1-(1H-ベンゾイミダ ゾール-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロフェ ニル)-7-(2-オキシ ピロリジン-1-イル)イン ドリル-5-スルホンア ミド			510.1
91	ベンジル 5-((2,6-ジ フルオロ-4-メトキシ フェニル)スルファモ イル)-7-(2-オキシ ピロリジン-1-イル)イン ドリル-1-カルボキシ ラート			558.2
92	ベンジル 5-((2-フル オロ-4-(トリフルオロ メチル)フェニル)スル ファモイル)-7-(2-オ キシピロリジン-1-イ ル)インドリン-1-カル ボキシラート			578.1
93	1-(2,2,3,3,3-ペンタ フルオロプロピル)ピ ペリジン-4-イル 5- ((2-フルオロ-4-(トリ フルオロメチル)フェ ニル)スルファモイル)- 7-(2-オキシピロリ ジン-1-イル)インドリ ン-1-カルボキシラ ート			703.2

[表1-17]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
94	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			704.1
95	ベンジル 5-((2-シアノ-4-フルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			535.2
96	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((2-シアノ-4-フルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			661.2
97	ベンジル 5-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			544.1
98	ベンジル 5-((2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			578.0
99	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			693.2

[表1-18]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
100	1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			699.1
101	1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			715.1
102	1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			701.2
103	trans-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			667.3
104	trans-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			741.1
105	1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			700.2

[表1-19]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
106	1-(4-(トリフルオロメ トキン)フェニル)ピペ リジン-4-イル 5- ((4-クロロ-2,6-ジフ ルオロフェニル)スル ファモイル)-7-(2-オ キソイミダゾリジン- 1-イル)インドリン-1- カルボキシラート			716.1
107	1-(5-(トリフルオロメ チル)ピリミジン-2-イ ル)ピペリジン-4-イ ル 5-((4-クロロ- 2,6-ジフルオロフェ ニル)スルファモイル)- 7-(2-オキソイミダ ゾリジン-1-イル)イン ドリン-1-カルボキシ ラート			702.2
108	1-(2,2,3,3,3-ペンタフ ルオロプロピル)ピペ リジン-4-イル 5- ((4-クロロ-2,6-ジフ ルオロフェニル)スル ファモイル)-7-(2-オ キソイミダゾリジン- 1-イル)インドリン-1- カルボキシラート			688.1
109	trans-4-(((1,1,1-トリ フルオロ-2-メチルプ ロパン-2-イル)オキシ ン)カルボニル)アミノ シクロヘキシル 5- ((4-クロロ-2,6-ジフ ルオロフェニル)スル ファモイル)-7-(2-オ キソイミダゾリジン- 1-イル)インドリン-1- カルボキシラート			724.1
110	1-(2,2,3,3,3-ペンタフ ルオロプロピル)ピペ リジン-4-イル (3S)- 5-((4-クロロ-2,6-ジ フルオロフェニル)ス ルファモイル)-3-メチ ル-7-(2-オキソイミ ダゾリジン-1-イル)イ ンドリン-1-カルボキ シラート			702.1

[表1-20]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
111	trans-4-(((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル (3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキシラート			738.1
112	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキシラート			702.2
113	1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキシラート			714.1
114	1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキシラート			730.1
115	1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキシラート			716.1

[表1-21]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
116	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキシテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキシラート(光学異性体)			716.1
117	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			613.9
118	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			628.2
119	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			632.1
120	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			648.1

[表1-22]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
121	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			630.0
122	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			644.1
123	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			648.1
124	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-N-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			642.0
125	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			646.0
126	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			662.1

[表1-23]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
127	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-N-(2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			657.9
128	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			661.9
129	(3S)-5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-1-カルボキサミド			662.1
130	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-1-カルボキサミド			644.1
131	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキサミド			662.2
132	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)インドリン-1-カルボキサミド			678.0

[表1-24]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
133	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド			696.4
134	5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)インドリン-1-カルボキサミド			697.3
135	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			633.0
136	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-シアノフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			527.0
137	1-(ビフェニル-4-イル)-N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			580.0
138	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			598.1

[表1-25]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
139	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			682.0
140	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-シアノ-4-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			673.1
141	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド			582.1
142	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-(2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			597.1
143	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド			665.1
144	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(2-オキソ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)フェニル)インドリン-5-スルホンアミド			665.1

[表1-26]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
145	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			652.1
146	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			650.1
147	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			668.1
148	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			684.1
149	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			622.1
150	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			666.1

[表1-27]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
151	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			684.1
152	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			650.1
153	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(4-メチル-2-チエニル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			602.0
154	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			617.0
155	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			601.0
156	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			651.0

[表1-28]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
157	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			668.0
158	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			694.1
159	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			694.1
160	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			640.1
161	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			612.2
162	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			640.0

[表1-29]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
163	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			614.2
164	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-((3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			675.1
165	2-(5-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3,3-ジメチルブチル)ピリミジン-5-カルボキサミド			633.2
166	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			667.0
167	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミド			653.1
168	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			652.0

[表1-30]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
169	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(5-オキソ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			722.1
170	N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)インドリン-5-スルホンアミド			665.1
171	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート			651.1
172	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート			699.1
173	1-(2,2,3,3,3-テトラフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート			647.1

[表1-31]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
174	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキシミダゾリジン-1-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート			700.1
175	1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-3-メチル-7-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラート			714.1
176	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-7-(2-オキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-スルホンアミド			515.1

[0284] 試験例 1 MGA T 2 阻害活性

FreeStyle 293 細胞膜画分の調製法

全長ヒトMGA T 2はNCBIアクセッション番号NM_025098と同一のアミノ酸配列を使用した。N末端にFLAGタグを連結して目的配列を挿入したp cDNA 3. 3ベクターを、FreeStyle 293細胞 (Life Technologies, Carlsbad, CA) に一過性にトランスフェクトした。2日間の培養の後、細胞を回収し、1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) および300 mM スクロースを含む20 mM トリス塩酸バッファ (pH 7. 5) でホモジナイズを行った。ホモジネートを2000回転/分で10分間遠心し、上清を回収した。さらに35, 000回転/分で60分間遠心することにより膜画分を回収した。ペレットを上記バッファに懸濁し、-80℃で保存した。タンパク濃

度はBCA Protein Assay Kit (Pierce Biotechnology, Inc., IL, USA)により定量した。

[0285] RapidFire/MSによるMGAT2反応測定法

アッセイバッファ(100 mM トリス塩酸(pH 7.5)、5 mM $MgCl_2$ 、200 mM スクロース、0.01% Tween 20、2 mM ジチオスレイトール、0.01% ウシ血清アルブミン、5% DMSO)を用いて、5 μ Lの被験化合物と、10 μ Lの0.6 μ g/mLのMGAT2発現膜画分を混合し、60分室温で静置した。次いで、20 μ M $^{13}C \times 18$ オレオイルCoA (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri)および20 μ M 2-オレオイルグリセロール (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri)を含む5 μ Lの基質溶液を添加し、全量20 μ Lの反応系により、384ウェルプレートで酵素反応を行った。室温で30分反応させた後、0.88% ギ酸と内部標準として1.3 μ M 1, 2-ジオレオイルグリセロール (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri)を含む60 μ Lのアセトニトリルを添加することで反応を停止した。反応サンプルを攪拌した後、遠心により除タンパクを行った。サンプルの上清をRapidFire 300 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)を用いたオンライン固層抽出システムに供して、前処理を行った。SPEC4カートリッジ (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)に移動層A(10 mM ギ酸アンモニウムおよび0.2% ギ酸を含む30%アセトニトリル水溶液)を1.5 mL/分で導入することでサンプル中の測定対象をトラップさせ、移動層B(5 mM ギ酸アンモニウムおよび0.2% ギ酸を含む98%アセトニトリル水溶液)を1.25 mL/分で導入することで測定対象を溶出させた。吸引時間、ロード時間、溶出時間、平衡化時間はそれぞれ500、250

0、5000、1000ミリ秒に設定し、1サンプルあたり約10秒で処理させた。

マスキロマトグラムは、ESIプローブを備えた三連四重極型質量分析機API-4000 (AB SCIEX, Framingham, MA) を用いて、ポジティブSRMモードで取得した。 $^{13}\text{C} \times 18$ ラベルされたジオレオイルグリセロール (反応生成物) および1, 2-ジオレオイルグリセロール (内部標準) のSRMトランジションはそれぞれ、656.6 / 339.2 および638.5 / 339.2 に設定し、Analyst software version 1.5.0 (AB SCIEX, Framingham, MA) によりデータを取得した。マスキロマトグラムのエリア面積をそれぞれ計算し、反応生成物を内部標準で割ったエリア比を用いて、被験化合物の阻害率を算出した。濃度-阻害率曲線からXLfit software (IDBS, London, UK) を用いて IC_{50} 値を算出した。

[表2]

表2

実施例番号	human MGAT2 阻害活性 IC ₅₀ (nM)
6	8.1
7	7.0
8	2.1
13	0.25
15	0.86
16	0.69
18	7.8
19	2.1
21	2.1
24	3.5
28	2.1
29	8.8
30	41
117	6.2
118	6.2
123	6.0
133	3.3
139	0.12
140	0.31
143	1.1
157	3.3
160	8.2
162	6.2
170	0.41
176	22

表2から明らかなように、本発明化合物は、優れたMGAT2阻害活性を有する。

[0286] 試験例2 経口脂質負荷試験 (Oral Fat Tolerance Test: OFTT)

OFTTには、一晩絶食させた C57BL/6J マウス (9週齢雄性、通常食飼育、各

群5匹)を用いた。化合物は 0.5% メチルセルロース懸濁液として調製し、1 mg/kg の用量で経口投与した (8 mL/kg)。対照群には 0.5% メチルセルロース溶液を投与した。また、血中トリグリセリド (TG) クリアランスの影響を除外する目的で、リポプロテインリパーゼ (LPL) 阻害剤である Pluronic F127 を化合物投与 5.5 時間後に腹腔内投与し (500 mg/kg体重/5 mL)、化合物投与 6 時間後にオリーブオイル (8 mL/kg体重) を経口投与した。化合物投与前、オリーブオイル負荷 2 および 4 時間後に尾静脈採血にて血漿を採取し TG 濃度を測定した。小腸由来カイロミクロン (CM) 中 TG 濃度 (CM/TG 濃度) は、オリーブオイル負荷群の血漿中 TG 値からオリーブオイル非投与群の血漿中 TG 値を差し引いた値とした。化合物の阻害活性は、対象群のオリーブオイル負荷後 4 時間の CM/TG 濃度の積算値 (AUC : area under the curve) を 100% とした時の化合物投与群の同値の比率を算出した。

[表3]

表3

実施例番号	CM/TG AUC (% vs. vehicle)
6	62
13	53
15	63
16	56
18	69
117	61
118	69
123	69
139	59
140	72
143	69
170	72

表3から明らかなように、本発明化合物は、優れたTG低下作用を有する。

[0287] 製剤例1 (カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物

30 mg

2) 微粉末セルロース	10	mg
3) 乳糖	19	mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1	mg
計	60	mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0288] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	g
2) 乳糖	50	g
3) トウモロコシデンプン	15	g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44	g
5) ステアリン酸マグネシウム	1	g
1000錠	計	140 g

1)、2)、3) の全量および 30 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30 mg を含有する錠剤 1000錠を得る。

産業上の利用可能性

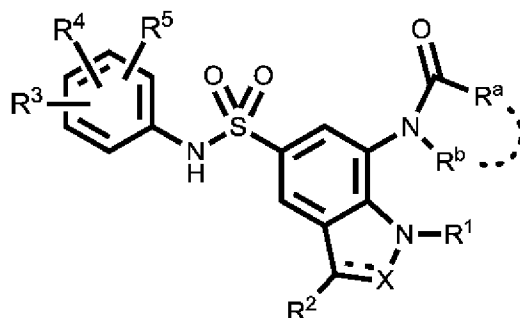
[0289] 本発明化合物は、MGAT2 に対して優れた阻害活性を有する。したがって、本発明化合物は、MGAT2 阻害剤として使用することができ、脂質異常症およびその関連疾患の予防または治療剤として有用である。

本出願は、日本で出願された特願 2015-014033 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1] 式：

[化1]



〔式中、Xは、炭素原子または窒素原子を示し；

[化2]

二 は単結合または二重結合を示し；

R^aは、C₁₋₆アルキル基またはアミノ基を示し、R^bは、水素原子を示すか、R^aとR^bとは互いに結合して含窒素複素環を形成し；R¹は、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、-COOR⁶、-CONHR⁷、-COR⁸、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；R⁶、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または置換されていてもよい複素環基を示し；R²は、水素原子またはメチル基を示し；R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、またはC₃₋₁₀シクロアルキル基を示す。〕

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] Xが、メチレン(-CH₂-)、メチン(=CH-)またはニトリ

ロ (= N-) である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R^a がメチル基またはアミノ基であり、かつ、 R^b が水素原子であるか、あるいは、

R^a と R^b とは互いに結合して、2-オキソピロリジン、2-オキソテトラヒドロピリミジン、2-オキソイミダゾリジン、2-オキソピペリジンおよび2-オキソ-1, 3-オキサゾリジンからなる群から選ばれる含窒素複素環を形成する、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^1 が、下記 (1) ~ (6) :

(1) 下記 (i) ~ (ix) :

(i) 下記 (i-1) および (i-2) から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい複素環基、

(i-1) ハロゲン原子および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(i-2) C_{3-10} シクロアルキル基、

(ii) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる、1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-14} アリール基、

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(iv) 1 ないし 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、

(v) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、

(vi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(vii) 1 ないし 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、

(v i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環オキシ基、および

(i x) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基、

(2) 下記(i) ~ (v) :

(i) シアノ基、

(i i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびシアノから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(i i i) 1または2個の、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、複素環基、

(i v) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、および

(v) 1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環-カルボニル基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(3) $-COOR^6$ 、

(4) $-CONHR^7$ 、

(5) $-COR^8$ 、および

(6) 下記(i) ~ (i i i) :

(i) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(i i) C_{3-10} シクロアルキル基、および

(i i i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換された3ないし14員非芳香族複素環基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
 からなる群から選ばれる、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5]

R^6 、 R^7 および R^8 が、下記(1)～(4)：

(1)

(i) ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2)

(i) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、

(ii) ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、および

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(3)

(i) ハロゲン原子、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基
 から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(4) 下記の(i)～(iv)：

(i) ハロゲン化されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、

(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニル、

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(i v) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員の芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基

からなる群から選ばれる、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項 6]

R^3 、 R^4 または R^5 が、それぞれ独立して、フッ素、塩素、水素、シアノ基、トリフルオロメチル、メトキシまたはシクロプロピルである、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項 7]

X が、メチレン ($-CH_2-$)、メチン ($=CH-$) またはニトリロ ($=N-$) であり、

R^a がメチル基またはアミノ基であり、かつ、 R^b が水素原子であるか、あるいは、

R^a と R^b とは互いに結合して、2-オキソピロリジン、2-オキソテトラヒドロピリミジン、2-オキソイミダゾリジン、2-オキソピペリジンおよび 2-オキソ-1,3-オキサゾリジンからなる群から選ばれる含窒素複素環を形成し、

R^1 が、下記 (1) ~ (6) :

(1) 下記 (i) ~ (ix) :

(i) 下記 (i-1) および (i-2) から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい複素環基、

(i-1) ハロゲン原子および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(i-2) C_{3-10} シクロアルキル基、

(ii) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基およびハロゲン化されていてもよ

いC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選ばれる、1または2個の置換基で置換されていてもよい、C₆₋₁₄アリール基、

(i i i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(i v) 1ないし2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル基、

(v) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル、

(v i) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

(v i i) 1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(v i i i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環オキシ基、および

(i x) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基、

(2) 下記(i) ~ (v) :

(i) シアノ基、

(i i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびシアノから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(i i i) 1または2個の、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい、複素環基、

(i v) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルバモイル基、および

(v) 1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし14員の非芳香族複素環-カルボニル基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基

、

(3) $-\text{COOR}^6$ 、

(4) $-\text{CONHR}^7$ 、

(5) $-\text{COR}^8$ 、および

(6) 下記 (i) ~ (iii) :

(i) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基、および

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換された 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

から選ばれる、置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれ、

R^6 、 R^7 および R^8 が、下記 (1) ~ (4) :

(1)

(i) ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員の非芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2)

(i) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、

(ii) ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、および

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキ

ル基、

(3)

(i) ハロゲン原子、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(4) 下記の(i) ~ (iv) :

(i) ハロゲン化されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、

(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニル、

(iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、および

(iv) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員の芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい、複素環基

からなる群から選ばれ、

R^3 、 R^4 または R^5 が、それぞれ独立して、フッ素、塩素、水素、シアノ基、トリフルオロメチル、メトキシまたはシクロプロピルである、

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項8] N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インドリン-5-スルホンアミドまたはその塩。

[請求項9] trans-4-((((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル 5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)インド

リン-1-カルボキシラートまたはその塩。

[請求項10] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[請求項11] モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤である請求項10記載の医薬。

[請求項12] 脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療剤である請求項10記載の医薬。

[請求項13] 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療方法。

[請求項14] 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるモノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2を阻害する方法。

[請求項15] 脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

[請求項16] 脂質異常症およびその関連疾患の予防・治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/052240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D209/08, A61K31/404, A61K31/4155, A61K31/416, A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/519, A61P3/06, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/06,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/124744 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September 2012 (20.09.2012), & US 2014/0005382 A1 & EP 2687507 A1	1-16
A	BARLIND, J. G. et al, Identification and design of a novel series of MGAT2 inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.23, No.9, pp.2721-2726	1-16
A	TAKAHASHI, K. et al, Novel Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase Inhibitor: Indoline-Based Sulfamide Derivatives with Low Lipophilicity and Protein Binding Ratio, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2010, Vol.58, No.8, pp.1057-1065	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 April 2016 (12.04.16)

Date of mailing of the international search report
26 April 2016 (26.04.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/052240

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/007450 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 22 January 2004 (22.01.2004), & JP 4485357 B & US 2006/0128787 A1 & EP 1541553 A1 & CN 1681781 A	1-16
A	WO 97/12860 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 10 April 1997 (10.04.1997), & JP 2968050 B & US 6063806 A & US 6200988 B1 & EP 866059 A1 & CN 1203587 A & CN 1361100 A & KR 10-0388345 B	1-16
A	WO 2014/081994 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC), 30 May 2014 (30.05.2014), & JP 2016-500109 A & US 2015/0322082 A1 & US 2014/0148437 A1 & EP 2922551 A1 & CN 104918620 A & KR 10-2015-0087852 A	1-16
P,X	SATO, K. et al, Optimization of a novel series of N-phenylindoline-5-sulfonamide-based acyl CoA: monoacylglycerol acyltransferase-2 inhibitors: Mitigation of CYP3A4 time-dependent inhibition and phototoxic liabilities, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015.07.09, Vol.23, No.15, pp.4544-4560	1-16
P,X	SATO, K. et al, Discovery of a Novel Series of N-Phenylindoline-5-sulfonamide Derivatives as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Acyl CoA:Monoacylglycerol Acyltransferase-2 Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2015.04.30, Vol.58, No.9, pp.3892-3909	1-16
P,A	WO 2015/112465 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 30 July 2015 (30.07.2015), (Family: none)	1-16
P,A	BUSUJIMA, T. et al, Identification of 2-[2-(4-tert-butylphenyl)ethyl]-N-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-sulfonamide (29) as an orally available MGAT2 inhibitor, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015.07.02, Vol.23, No.17, pp.5922-5931	1-16
P,A	HUARD, K. et al, Discovery of Selective Small Molecule Inhibitors of Monoacylglycerol Acyltransferase 3, Journal of Medicinal Chemistry, 2015.08.10, Vol.58, No.18, pp.7164-7172	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/052240

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D209/08(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,
A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D401/14, C07D403/04, C07D403/14, C07D409/14, C07D413/04,
C07D413/14, C07D417/14,

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D209/08, A61K31/404, A61K31/4155, A61K31/416, A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/519, A61P3/06, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/14, C07D409/14, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/14,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2012/124744 A1（大正製薬株式会社）2012. 09. 20, & US 2014/0005382 A1 & EP 2687507 A1	1-16
A	BARLIND, J. G. et al, Identification and design of a novel series of MGAT2 inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol. 23, No. 9, pp. 2721-2726	1-16

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 04. 2016

国際調査報告の発送日

26. 04. 2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

安藤 倫世

4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	TAKAHASHI, K. et al, Novel Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase Inhibitor: Indoline-Based Sulfamide Derivatives with Low Lipophilicity and Protein Binding Ratio, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2010, Vol.58, No.8, pp.1057-1065	1-16
A	WO 2004/007450 A1 (京都薬品工業株式会社) 2004.01.22, & JP 4485357 B & US 2006/0128787 A1 & EP 1541553 A1 & CN 1681781 A	1-16
A	WO 97/12860 A1 (京都薬品工業株式会社) 1997.04.10, & JP 2968050 B & US 6063806 A & US 6200988 B1 & EP 866059 A1 & CN 1203587 A & CN 1361100 A & KR 10-0388345 B	1-16
A	WO 2014/081994 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 2014.05.30, & JP 2016-500109 A & US 2015/0322082 A1 & US 2014/0148437 A1 & EP 2922551 A1 & CN 104918620 A & KR 10-2015-0087852 A	1-16
P, X	SATO, K. et al, Optimization of a novel series of N-phenyl -indoline-5-sulfonamide-based acyl CoA: monoacylglycerol acyltransferase-2 inhibitors: Mitigation of CYP3A4 time- dependent inhibition and phototoxic liabilities, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015.07.09, Vol.23, No.15, pp.4544-4560	1-16
P, X	SATO, K. et al, Discovery of a Novel Series of N-Phenylindoline-5-sulfonamide Derivatives as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Acyl CoA:Monoacylglycerol Acyltransferase-2 Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2015.04.30, Vol.58, No.9, pp.3892-3909	1-16
P, A	WO 2015/112465 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2015.07.30, (ファミリーなし)	1-16
P, A	BUSUJIMA, T. et al, Identification of 2-[2-(4-tert-butylphenyl) ethyl]-N-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-s ulfonamide (29) as an orally available MGAT2 inhibitor, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015.07.02, Vol.23, No.17, pp.5922-5931	1-16
P, A	HUARD, K. et al, Discovery of Selective Small Molecule Inhibitors of Monoacylglycerol Acyltransferase 3, Journal of Medicinal Chemistry, 2015.08.10, Vol.58, No.18, pp.7164-7172	1-16

発明の属する分野の分類

C07D209/08(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,
A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/06(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i,
C07D403/14(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i