(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5261575号
(P5261575)

(45)発行日　平成25年8月14日(2013.8.14)　(24)登録日　平成25年5月2日(2013.5.2)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 417/10	(2006.01)	C07D	417/10	CSP
A61K 31/454	(2006.01)	A61K	31/454	
A61K 31/427	(2006.01)	A61K	31/427	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	35/02	

請求項の数 11　(全 198 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2011-515631 (P2011-515631)
(86)(22)出願日	平成21年7月2日(2009.7.2)
(65)公表番号	特表2011-526616 (P2011-526616A)
(43)公表日	平成23年10月13日(2011.10.13)
(86)国際出願番号	PCT/GB2009/050773
(87)国際公開番号	WO2010/001169
(87)国際公開日	平成22年1月7日(2010.1.7)
審査請求日	平成24年2月13日(2012.2.13)
(31)優先権主張番号	61/077,639
(32)優先日	平成20年7月2日(2008.7.2)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/183,278
(32)優先日	平成21年6月2日(2009.6.2)
(33)優先権主張国	米国(US)

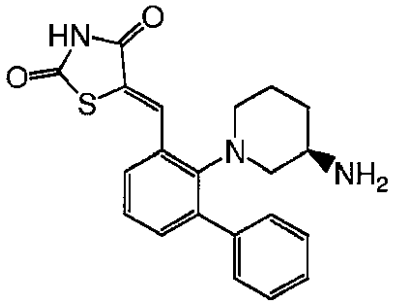
早期審査対象出願

(73)特許権者　300022641
アストラゼネカ　アクチボラグ
スウェーデン国　１５１　８５　セーデルテルイェ（無番地）
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行
(74)代理人　100122644
弁理士　寺地　拓己

最終頁に続く

(54)【発明の名称】化学化合物

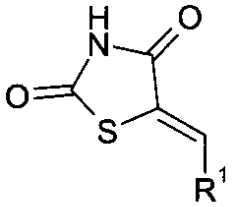
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下式：
【化１】



で表される化合物又は医薬的に許容される塩。
【請求項２】
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
請求項１に記載の医薬的に許容される塩。
【請求項４】
請求項１に記載の化合物又は医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、

希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項５】
請求項１に記載の化合物を含む、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
請求項１に記載の医薬的に許容される塩を含む、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項７】
癌の治療に使用する、請求項４～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
癌が、白血病、リンパ腫、前立腺癌、又は膵臓癌である、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
固形腫瘍の治療に使用する、請求項４～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
ＰＩＭキナーゼの阻害に使用する、請求項４～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
ＰＩＭキナーゼが、ＰＩＭ－１、ＰＩＭ－２、又はＰＩＭ－３である、請求項１０に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、式Ｉ：
【０００２】
【化１】



式Ｉ
【０００３】
の化学化合物とその塩に関する。いくつかの態様において、本発明は、ＰＩＭ－１及び／又はＰＩＭ－２、及び／又はＰＩＭ－３プロテインキナーゼ活性又は酵素機能の阻害剤又はモジュレータに関する。なおさらなる態様において、本発明は、本明細書に開示される化合物を含んでなる医薬組成物と、ＰＩＭキナーゼに関連した状態及び疾患、好ましくは癌の予防及び治療におけるそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００４】
ＰＩＭ－１遺伝子は、モロニーマウス白血病ウイルス誘発性のＴ細胞リンパ腫におけるプロウイルス挿入部位として初めに同定された。ＰＩＭ－１遺伝子は、Ｓｅｒ／Ｔｈｒプロテインキナーゼを翻訳する。既知のＰＩＭキナーゼファミリーには、ＰＩＭ－２とＰＩＭ－３も含まれる。マウスでの諸研究は、ＰＩＭキナーゼが生理学的には増殖因子及びサイトカインのシグナル伝達に関与していることを示唆している。骨髄性及びリンパ芽球性の白血病及びリンパ腫のような、数多くの造血系腫瘍では、調節解除されたＰＩＭキナーゼの発現が起こる。ＰＩＭキナーゼは、前立腺癌及び膵臓癌のような固形腫瘍においても発現されて、ＰＩＭ－１を発現するトランスジェニックマウスは、Ｔ細胞リンパ腫を発症する。Dhanasekaran et al., (2001). Nature 412: 822-826 及び Li et al., (2006) Cancer Res 66: 6741-6747。従って、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、癌の治療及び／又は予防に

有用であろうと考えられている。このように、ＰＩＭキナーゼの阻害剤を同定すべきニーズがある。

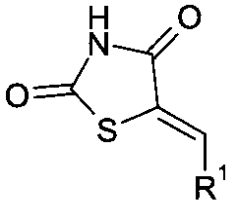
【発明の概要】

【０００５】

本発明は、式Ｉ：

【０００６】

【化２】



式Ｉ

【０００７】

の化学化合物とその塩に関する。いくつかの態様において、本発明は、ＰＩＭ－１及び／又はＰＩＭ－２、及び／又はＰＩＭ－３プロテインキナーゼ活性又は酵素機能の阻害剤又はモジュレータに関する。なおさらなる態様において、本発明は、本明細書に開示される化合物を含んでなる医薬組成物と、ＰＩＭキナーゼに関連した状態及び疾患、好ましくは癌の予防及び治療におけるそれらの使用に関する。

【発明を実施するための形態】

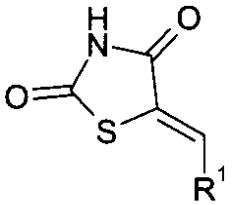
【０００８】

本発明は、癌を治療するか又は予防する方法に関し、該方法は、

ａ）ＰＩＭキナーゼを阻害するように機能する、式Ｉ：

【０００９】

【化３】



式Ｉ

【００１０】

［式中：

R^1は、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^1は、１以上の同じか又は異なるR^2で置換されていてもよく；

R^2は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、$(C_{1-6}アルキル)_2$アミノ、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^2は、１以上の同じか又は異なるR^3で置換されていてもよく；

R^3は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、$(C_{1-6}アルキル)_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^3は、１以上の同じか又は異なるR^4で置換されていてもよく；

R^4は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチ

オ、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^4は、１以上の同じか又は異なるR^5で置換されていてもよく；そして

R^5は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択される］の化合物又はその塩を含んでなる医薬組成物を提供すること；及び

ｂ）癌と診断された、その症状を示す、又はそのリスクがある被検者へ前記医薬組成物を投与することを含んでなる［但し、式Ｉの前記化合物は、５－［［２－［（２，６－ジクロロ－３－メチルフェニル）アミノ］フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオンではない］。

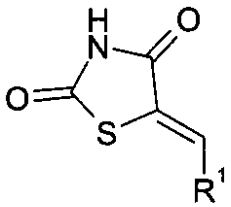
【００１１】

いくつかの態様において、本発明は、癌を治療するか又は予防する方法に関し、該方法は、

ａ）ＰＩＭキナーゼを阻害するように機能する、式Ｉ：

【００１２】

【化４】



式Ｉ

【００１３】

［式中：

R^1は、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^1は、１以上の同じか又は異なるR^2で置換されていてもよく；

R^2は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^2は、１以上の同じか又は異なるR^3で置換されていてもよく；

R^3は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^3は、１以上の同じか又は異なるR^4で置換されていてもよく；

R^4は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール

、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{4}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{5}で置換されていてもよく；そして
Ｒ^{5}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択される］の化合物又はその塩を含んでなる医薬組成物を提供すること；及び
ｂ）癌と診断された、その症状を示す、又はそのリスクがある被検者へ前記医薬組成物を、癌が抑制又は予防されるような条件の下で投与することを含んでなる。

【００１４】

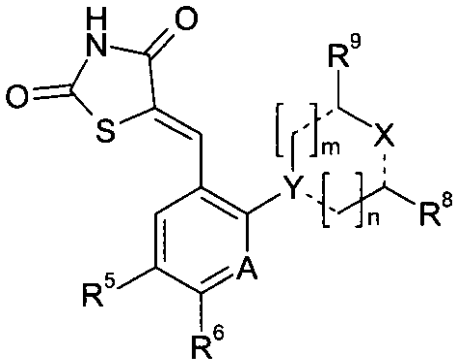
さらなる態様において、本発明は、本明細書に開示する式の化合物を含んでなる医薬組成物を、癌を治療することの必要な被検者へ投与することを含んでなる、癌を治療する方法に関し、ここで前記癌は、白血病、リンパ腫、前立腺癌、膵臓癌、又は他の固形腫瘍より選択される。

【００１５】

さらなる態様において、本発明は、式ＩＡ：

【００１６】

【化５】



式 IA

【００１７】

［式中、
－－－は、それぞれの出現で個別に、単結合と二重結合より選択され；
ｎは、０、１、又は２より選択され；
ｍは、０、１、又は２より選択され；
Ａは、Ｎ及びＣＲ^{7}より選択され；
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨＲ^{10}、及びＮＲ^{11}より選択され；
Ｙは、Ｎ、ＣＨ、及びＣより選択され；
Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

R^8とR^9は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^8とR^9は、それぞれ１以上の同じか又は異なるR^{15}で置換されていてもよく；

R^{10}は、水素、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{10}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{11}は、水素、ホルミル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{11}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{12}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{12}は、１以上の同じか又は異なるR^{16}で置換されていてもよく；

R^{15}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びC_{1-6}アルコキシカルボニルより選択され、ここでR^{15}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{16}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、及びＮ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイルより選択され；そして

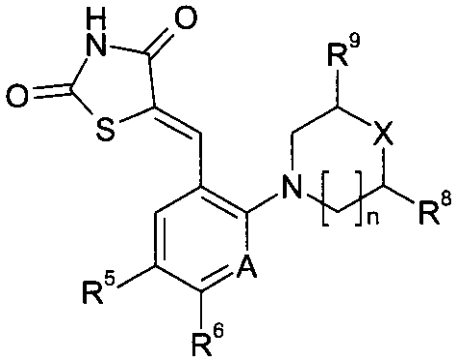
但し、R^5、R^6、及びR^7は、全部が水素ではない］の化合物又はその塩に関する［但し、該化合物は、５－（（５－ニトロ－２－（１－ピペリジニル）フェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオンでも５－（（２－（４－モルホリニル）－５－ニトロフェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオンでもない］。

【００１８】

いくつかの態様において、本発明は、式ＩＤ：

【００１９】

【化６】



式 ID

【００２０】

［式中、

ｎは、０、１、又は２より選択され；

Ａは、Ｎ及びＣＲ^{7}より選択され；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨＲ^{10}、及びＮＲ^{11}より選択され；

Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

Ｒ^{8}とＲ^{9}は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{8}とＲ^{9}は、それぞれ１以上の同じか又は異なるＲ^{15}で置換されていてもよく；

Ｒ^{10}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{10}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

Ｒ^{11}は、水素、ホルミル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルカノイル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、アリールスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{11}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

Ｒ^{12}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{12}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{16}で置換されていてもよく；

R^{15}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びC_{1-6}アルコキシカルボニルより選択され、ここでR^{15}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{16}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、及びＮ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイルより選択される］の化合物又はその塩に関する。

【００２１】

本明細書に提供する化合物の式のいずれにも関するいくつかの態様において、R^5、R^6、及びR^7は、全部が水素ではない。

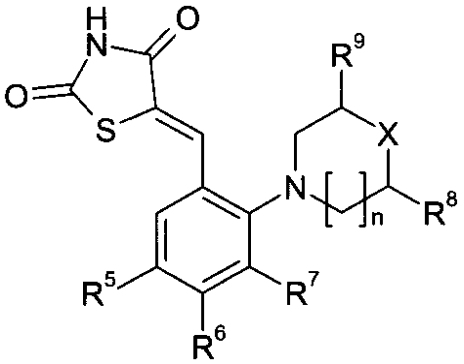
本明細書に提供する化合物の式のいずれにも関するいくつかの態様において、R^5、R^6、及びR^7は、５－（（５－ニトロ－２－（１－ピペリジニル）フェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオンでも５－（（２－（４－モルホリニル）－５－ニトロフェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオンでもない。

【００２２】

いくつかの態様において、本発明は、式ＩＢ：

【００２３】

【化７】



式 IB

【００２４】

［式中、

ｎは、０、１、又は２より選択され；

Ｘは、Ｏ、ＣＨＲ^{10}、及びＮＲ^{11}より選択され；

R^5、R^6、及びR^7は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボ

ニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、及びＮ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイルより選択され；

R^8とR^9は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、アミノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノより選択され、ここでR^8とR^9は、それぞれ１以上の同じか又は異なるR^{15}で置換されていてもよく；

R^{10}は、水素、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{10}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{11}は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{11}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{12}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{12}は、１以上の同じか又は異なるR^{16}で置換されていてもよく；

R^{15}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びC_{1-6}アルコキシカルボニルより選択され、ここでR^{15}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{16}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、及びＮ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイルより選択される］の化合物又はその塩に関する。

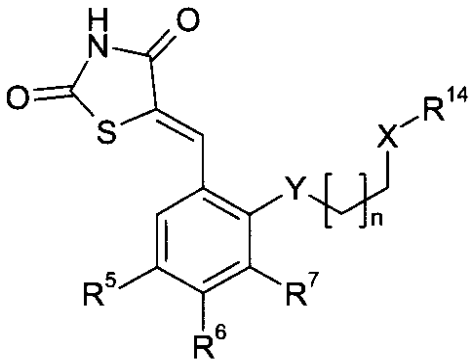
【００２５】

本明細書に提供する化合物の式のいずれにも関するいくつかの態様において、前記化合物は、５－［［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオンでも５－［［２－［（２，６－ジクロロ－３－メチルフェニル）アミノ］フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオンでもない。

【００２６】

さらなる態様において、本発明は、式ＩＣ：

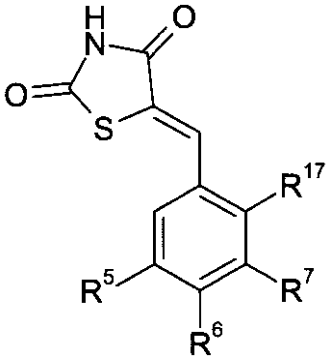
【００２７】
【化８】



式 IC

【００２８】
［式中、
ｎは、０、１、２、３、４、５、６、７又は８より選択され；
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨＲ^{10}、及びＮＲ^{11}より選択され；
Ｙは、Ｏ、Ｓ、及びＮＲ^{13}より選択され；
Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ個別に、そして独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$ジアルキルアミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；
Ｒ^{10}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{10}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；
Ｒ^{11}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルカノイル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニルより選択され、ここでＲ^{11}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；
又はＲ^{11}とＲ^{14}は、それらが付く原子と一緒に、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよい５、６、又は７員の複素環式環を形成し；
Ｒ^{12}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択される］の化合物又はその塩に関する。
【００２９】
本明細書に提供する化合物の式のいずれにも関するいくつかの態様において、ＹはＮＲ

^{13}であり、ここでR^{13}は、C_{1-6}アルキルである。
本明細書に提供する化合物の式のいずれにも関するいくつかの態様において、R^5は、ハロゲン化C_{1-6}アルキルである。
【００３０】
本明細書に提供する化合物の式のいずれにも関するいくつかの態様において、R^7は、ハロゲンである。
いくつかの態様において、本発明は、式ＩＸ：
【００３１】
【化９】



式 IX

【００３２】
［式中、
R^5は、水素、C_{1-6}アルコキシ、カルバモイル、及びハロゲン化C_{1-6}アルキルより選択され；
R^6は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルコキシ、及び２－（１－ピペリジル）エトキシより選択され；
R^7は、水素、ハロゲン、及びC_{1-6}アルコキシより選択され；
R^{17}は、ヘテロカルボシクリルであり、ここでR^{17}は、１以上の同じか又は異なるR^{18}で置換されていてもよく；
R^{18}は、ハロゲン、ホルミル、アミノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルより選択され、ここでR^{18}は、１以上の同じか又は異なるR^{19}で置換されていてもよく；
R^{19}は、アミノ、C_{1-6}アルキル、ヒドロキシ、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{19}は、１以上の同じか又は異なるR^{20}で置換されていてもよく；そして
R^{20}は、アミノ、C_{1-6}アルキル、及びハロゲンより選択される］の化合物又はその塩に関する。
【００３３】
さらなる態様において、R^{17}は、（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル、（３Ｒ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（３－アミノプロピルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（５－アミノペンタノイルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－アミノ－１－ピペリジル、（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル、（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル、１，４－ジアゼパン－１－イル、２－（１－ピペリジル）エトキシ、２－ジエチルアミノエトキシ、２－ジメチルアミノエチル－メチル－アミノ、２－ヒドロキシエトキシ、２－モルホリノエトキシ、３－（２－アミノエチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（２－ヒドロキシエチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（２－メチルアミノエチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（３－アミノプロパノイルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（３－アミノプロピルアミノ）ピ

ロリジン－１－イル、３－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－１－ピペリジル、３－（アミノメチル）－１－ピペリジル、３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル、３－アセトアミドピロリジン－１－イル、３－アミノピロリジン－１－イル、３－ジメチルアミノプロポキシ、３－ジメチルアミノプロピル－メチル－アミノ、３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル、３－ピリジル、４－（１－メチル－４－ピペリジル）ピペラジン－１－イル、４－（１－ピペリジル）－１－ピペリジル、４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－イル、４－（２－ヒドロキシエチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペリジル、４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル、４－（２－メチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル、４－（２－モルホリノエチル）ピペラジン－１－イル、４－（３－アミノプロパノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（３－アミノプロパノイル）ピペラジン－１－イル、４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－イル、４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル、４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－１－ピペリジル、４－（４－アミノブタノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（４－アミノブタノイル）ピペラジン－１－イル、４－（４－クロロ－２－フルオロ－フェニル）ピペラジン－１－イル、４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル、４－（４－ピリジルメチル）ピペラジン－１－イル、４－（５－アミノペンタノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（５－アミノペンタノイル）ピペラジン－１－イル、４－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル、４－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル、４－（シクロプロピルメチル）ピペラジン－１－イル、４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル、４－（ピペリジン－３－カルボニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（ピペリジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル、４－（ピペリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル、４－［（２－クロロフェニル）メチル］ピペラジン－１－イル、４－［３－（アミノメチル）ベンゾイル］ピペラジン－１－イル、４－［４－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾイル］ピペラジン－１－イル、４－アセチルピペラジン－１－イル、４－アミノ－１－ピペリジル、４－ブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－シクロペンチルピペラジン－１－イル、４－ジメチルアミノ－１－ピペリジル、４－ヒドロキシ－１－ピペリジル、４－イソブチルピペラジン－１－イル、４－イソプロピルピペラジン－１－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、４－モルホリノ－１－ピペリジル、４－ピリジル、４－ピロリジン－１－イル－１－ピペリジル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル、４－ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－イル、モルホリノ、ピペラジン－１－イル、及びピロリジン－１－イルより選択される。

【００３４】

さらなる態様において、本発明は：

５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－｛［２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－（｛２－［３－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－｛［３－クロロ－２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－｛［３－クロロ－２－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－（｛３－クロロ－２－［４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－

ジオン；
５－（｛２－［４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－（４－ピロリジン－１－イルピペリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（１－メチルエチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［３－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（ピリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－クロロベンジル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－モルホリン－４－イルエチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（シクロプロピルメチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］－５－（

トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］（メチル）アミノ｝－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－ヒドロキシエチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（４－ブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－モルホリン－４－イル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－ブロモ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛３－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
２－｛３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェノキシ｝アセトアミド；
（５Ｚ）－５－｛［３－（３－ピペリジン－１－イルプロポキシ）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２’－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］－Ｎ－メチルビフェニル－４－スルホンアミド；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－メトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛５－クロロ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－４－メチルフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－メチ

ルフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛５－ブロモ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－３－フルオロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－クロロ－６－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－メトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－ブロモフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－ブロモフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－エトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－アミノ－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－｛［３－クロロ－２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（１－メチルエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－（１－メチルエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－エトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－｛［４－（アミノメチル）ベンジル］アミノ｝ピペリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛３－クロロ－２－［（３Ｒ）－３－｛［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ｝ピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

（５Ｚ）－５－（｛３－クロロ－２－［４－メチル－３－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－｛［２－（３－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－クロロフェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（２－メトキシエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－（２－メトキシエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロペンチルオキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロブチルオキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
４－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］ベンズアミド；
４－［（３Ｓ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］ベンズアミド；
４－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］安息香酸；
４－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］安息香酸；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］ビフェニル－３－イル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（３－アミノプロポキシ）－５－メトキシフェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
Ｎ－｛４－［３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝アセトアミド；
（５Ｚ）－５－［（３－クロロ－２－｛（３Ｒ）－３－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－［（３－クロロ－２－｛（３Ｒ）－３－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－メトキシアセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チ

アゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ^2－カルバモイル－Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］グリシンアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－ピリジン－３－イルアセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－ピリジン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）アセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－４－スルファモイルブタンアミド；
Ｎ’－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルブタンジアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－シアノアセトアミド；
Ｎ^2－アセチル－Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］グリシンアミド；
（５Ｚ）－５－（｛３－クロロ－２－［（３Ｒ）－３－（ジプロピルアミノ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－［（３－クロロ－２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－［（５－メトキシ－２－｛３－［（１－メチルエチル）アミノ］プロポキシ｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛５－アミノ－２－［３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；及び
５－［（２－アミノ－４，５－ジメトキシフェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオンより選択される化合物又はその塩に関する。

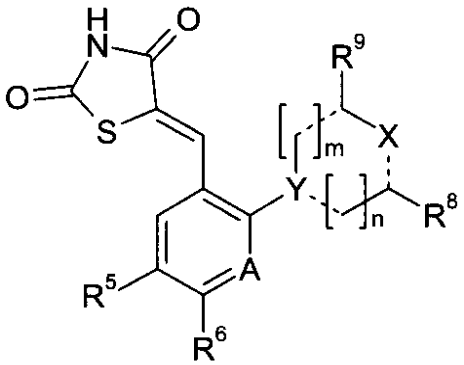
【００３５】

いくつかの態様において、本発明は、（Ｚ）異性体である、本明細書に開示する化合物のいずれにも関する。
いくつかの態様において、本発明は、（Ｅ）異性体である、本明細書に開示する化合物のいずれにも関する。

【００３６】

いくつかの態様において、本発明は、（Ｚ）及び（Ｅ）異性体の混合物を含んでなる組

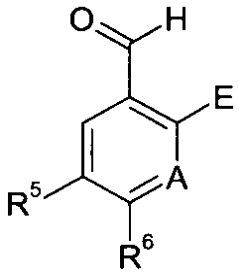
成物に関する。
いくつかの態様において、本発明は、ＰＩＭキナーゼを阻害するように機能する、置換された５－（３－ハロ－２－［ピペリジン－１－イル］フェニルメチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオンを含んでなる医薬組成物に関する。
【００３７】
さらなる態様において、本発明は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、又はＩＸの化合物又はその医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物に関する。
さらなる態様において、本発明は、本明細書に定義されるような式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、又はＩＸの化合物を提供して、ＰＩＭキナーゼのリン酸化が阻害されるような条件の下でＰＩＭキナーゼと前記化合物を混合することを含んでなる、ＰＩＭキナーゼを阻害する方法に関する。
【００３８】
さらなる態様において、前記方法は、in vitro の方法である。
さらなる態様において、前記方法は、in vivo の方法である。
さらなる態様において、本発明は、本明細書に開示する式のいずれもの化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含んでなる、ＰＩＭキナーゼを該被検者において阻害する方法に関する。
【００３９】
さらなる態様において、前記ＰＩＭキナーゼは、ＰＩＭ－１、ＰＩＭ－２、及びＰＩＭ－３より選択される。
さらなる態様において、本発明は、本明細書に定義されるような式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、又はＩＸの化合物又はその医薬的に許容される塩の、被検者におけるＰＩＭキナーゼ阻害効果の産生のための医薬品の製造への使用に関する。
【００４０】
さらなる態様において、本発明は、本明細書に定義されるような式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、又はＩＸの化合物又はその医薬的に許容される塩の、被検者における抗癌効果の産生のための医薬品の製造への使用に関する。
【００４１】
いくつかの態様において、本発明は、本明細書に定義されるような式ＩＡ：
【００４２】
【化１０】



式 IA

【００４３】
の化合物又はその塩を作製する方法に関し、該方法は：
ａ）式ＸＩ：
【００４４】

【化１１】



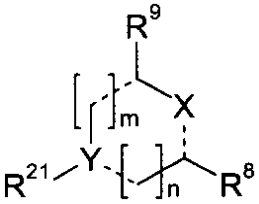
式 XI

【００４５】

［式中、Ｅは、ハロゲンであり、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＡは、本明細書に定義される通りである］の化合物又はその塩を式ＸＩＩ：

【００４６】

【化１２】



式 XII

【００４７】

［式中、

－－－、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、ｎ、ｍ、Ｙ、及びＸは、本明細書に定義される通りであり、

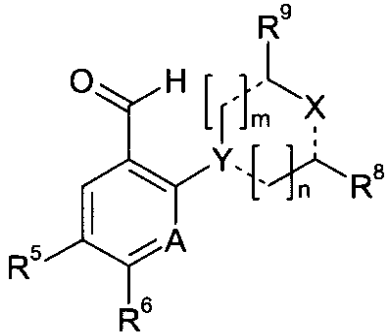
ＹがＮであれば、そのときＲ^{21}は、水素であり、

ＹがＣであれば、そのときＲ^{21}は、ボロン酸及びボロン酸エステルより選択され、そして、

ＹがＣＨであれば、そのときＲ^{21}は、金属ハロゲン化物より選択される］の化合物又はその塩と、式ＸＩＩＩ：

【００４８】

【化１３】



式 XIII

【００４９】

の化合物又はその塩を含んでなる組成物が生成されるような条件の下で混合する工程；及び

ｂ）式ＸＩＩＩの化合物とチアゾリジン－２，４－ジオンを、式ＩＡの化合物が生成さ

れるような条件の下で混合する工程を含んでなる。

【００５０】

さらなる態様において、前記金属ハロゲン化物は、塩化リチウム及び臭化マグネシウムより選択される。

さらなる態様において、前記ボロン酸エステルは、置換されていてもよい、ボロン酸ジエチルエステルのようなボロン酸ジアルキルエステル、又は１，３，２－ジオキサボロランのような１，２－アルキルジオール又はシクロアルキルジオールのボロン酸エステルのような環式ボロン酸エステルである。

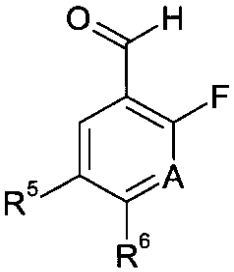
【００５１】

さらなる態様において、本発明は、式ＩＤの化合物又はその塩を作製する方法に関し、該方法は：

ａ）式ＩＩ：

【００５２】

【化１４】



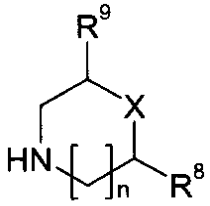
式 II

【００５３】

［式中、R^5、R^6、及びＡは、本明細書に定義される通りである］の化合物又はその塩を式ＩＩＩ：

【００５４】

【化１５】



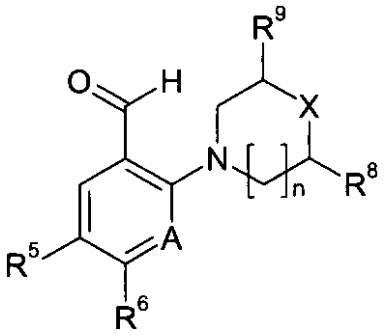
式 III

【００５５】

［式中、R^8、R^9、ｎ、及びＸは、本明細書に定義される通りである］の化合物又はその塩と、式ＩＶ：

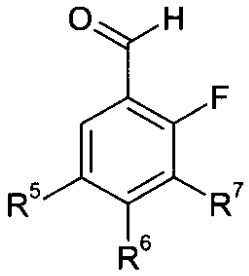
【００５６】

【化１６】



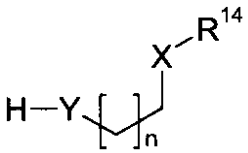
式 IV

【００５７】
の化合物又はその塩を含んでなる組成物が生成されるような条件の下で混合する工程；及び
ｂ）式ＩＶの化合物とチアゾリジン－２，４－ジオンを、式ＩＤの化合物が生成されるような条件の下で混合する工程を含んでなる。
【００５８】
さらなる態様において、本発明は、式ＩＣの化合物又はその塩を作製する方法に関し、該方法は：
ａ）式Ｖ：
【００５９】
【化１７】



式 V

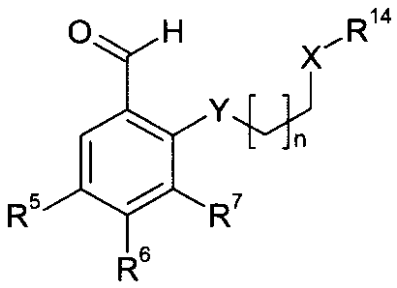
【００６０】
［式中、R^5、R^6、及びR^7は、本明細書に定義される通りである］の化合物又はその塩を式ＶＩ：
【００６１】
【化１８】



式 VII

【００６２】
［式中、R^{14}、ｎ、Ｘ、及びＹは、本明細書に定義される通りである］の化合物又はその塩と、式ＶＩＩＩ：

【００６３】
【化１９】



式 VIII

【００６４】
の化合物又はその塩を含んでなる組成物が生成されるような条件の下で混合する工程；及び
ｂ）式ＶＩＩＩの化合物とチアゾリジン－２，４－ジオンを式ＩＣの化合物が生成されるような条件の下で混合する工程を含んでなる。
【００６５】
いくつかの態様において、本発明は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、又はＩＸの化合物に関するが、但しそれらは：
５－（（２－ジプロピルアミノ－５－ニトロフェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオン；
５－（（５－ニトロ－２－（１－ピペリジニル）フェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオン；
５－（（２－（４－モルホリニル）－５－ニトロフェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオン；
５－［［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオン；
５－［［２－［（２，６－ジクロロ－３－メチルフェニル）アミノ］フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオン；
［２Ｓ－［２α（Ｚ），４α］］－１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルスルホニル）－Ｎ－［２－［（２，４－ジオキソ－５－チアゾリジニリデン）メチル］フェニル］－４－（メチルチオ）－２－ピロリジンメタンアミン；
［［２Ｓ－［２α（Ｚ），４α］］－３－［［［１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルスルホニル）－４－（メチルチオ）－２－ピロリジニル］メチル］アミノ］－４－［（２，４－ジオキソ－５－チアゾリジニリデン）メチル］フェニル］カルバミン酸１，１－ジメチルエチルエステル；及び
［２Ｓ－［２α（Ｚ），４α］］－Ｎ－［５－アミノ－２－［（２，４－ジオキソ－５－チアゾリジニリデン）メチル］フェニル］－１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルスルホニル）－４－（メチルチオ）－２－ピロリジンメタンアミンより選択されない。
【００６６】
出願人の理解では、ＷＯ２００１００２３７７は、５－（（２－ジプロピルアミノ－５－ニトロフェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオン、５－（（５－ニトロ－２－（１－ピペリジニル）フェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオン、及び５－（（２－（４－モルホリニル）－５－ニトロフェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオンを開示する。
【００６７】
出願人の理解では、ＷＯ９８１４４３３は、５－［［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオンを開示する。
出願人の理解では、米国特許第６，２１１，２０９号は、５－［［２－［（２，６－ジ

クロロ－３－メチルフェニル）アミノ］フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオンを開示する。

【００６８】

出願人の理解では、ＷＯ９７０５１３５は、［２Ｓ－［２α（Ｚ），４α］］－１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルスルホニル）－Ｎ－［２－［（２，４－ジオキソ－５－チアゾリジニリデン）メチル］フェニル］－４－（メチルチオ）－２－ピロリジンメタンアミン、［［２Ｓ－［２α（Ｚ），４α］］－３－［［［１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルスルホニル）－４－（メチルチオ）－２－ピロリジニル］メチル］アミノ］－４－［（２，４－ジオキソ－５－チアゾリジニリデン）メチル］フェニル］－カルバミン酸１，１－ジメチルエチルエステル、及び［２Ｓ－［２α（Ｚ），４α］］－Ｎ－［５－アミノ－２－［（２，４－ジオキソ－５－チアゾリジニリデン）メチル］フェニル］－１－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルスルホニル）－４－（メチルチオ）－２－ピロリジンメタンアミンを開示する。

【００６９】

この先行技術への理解は、自認であることを企図しない。

いくつかの態様において、本明細書に開示する化合物は、臨床において、それ自体の単剤として使用しても、他の臨床的に意義のある薬剤と組み合わせて使用してもよい。本化合物は、一組の遺伝子中の突然変異により生じる場合がある、潜在的な癌耐性機序を予防することもできよう。

【００７０】

本明細書に定義する抗癌治療は、単独療法として適用しても、本発明の化合物に加えて、慣用の外科又は放射線療法又は化学療法を伴ってもよい。このような化学療法には、以下の抗腫瘍剤のカテゴリーの１以上を含めてよい：

（ｉ）アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、及びニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えば、５－フルオロウラシル及びテガフールのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素のような抗葉酸剤）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン、及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン類）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなビンカアルカロイド、タキソール及びタキソテレのようなタキソイド類）；及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、及びカンプトテシン）；及びプロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ［Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）］；及び、薬剤のアネグリリド［Ａｇｒｙｌｉｎ（登録商標）］；及び、薬剤のα－インターフェロン）のような、医科腫瘍学において使用される抗増殖／抗新生物薬とそれらの組合せ；

（ｉｉ）抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、及びヨードキシフェン）、エストロゲン受容体ダウンレギュレータ（例えば、フルベストラント）、抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及び酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＬアンタゴニスト又はＬＨＲＨアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、及びブセレリン）、プロゲストゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタン）、並びにフィナステリドのような５α－レダクターゼの阻害剤といった、細胞増殖抑止剤；

（ｉｉｉ）癌細胞浸潤を阻害する薬剤（例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤とウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）；

（ｉｖ）増殖因子機能の阻害剤、例えば、そのような阻害剤には、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体（例えば、抗ｅｒｂｂ２抗体のトラスツズマブ［Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ™］及び抗ｅｒｂｂ１抗体のセツキシマブ［Ｃ２２５］）、ファルネシルトランスフェラー

ゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、及びセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、表皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ、ＡＺＤ１８３９）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ、ＯＳＩ－７７４）、及び６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ＣＩ　１０３３）のようなＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤）、例えば、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、及び、例えば、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、例えば、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の阻害剤、及び、例えば、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ（ＭＥＫ１／２）の阻害剤、及び、例えば、プロテインキナーゼＢ（ＰＫＢ／Ａｋｔ）の阻害剤、例えば、ＡＺＤ０５３０及びダサチニブ（ＢＭＳ－３５４８２５）及びメシル酸イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ^{TM}）のような、Ｓｒｃチロシンキナーゼファミリー及び／又はエーベルソン（Ａｂｌ）チロシンキナーゼファミリーの阻害剤；並びに、ＳＴＡＴシグナル伝達を修飾するあらゆる薬剤が含まれる；

（ｖ）血管内皮増殖因子の効果を阻害するもののような抗血管新生剤（例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体のベバシズマブ［Ａｖａｓｔｉｎ^{TM}］、国際特許出願ＷＯ９７／２２５９６、ＷＯ９７／３００３５、ＷＯ９７／３２８５６、及びＷＯ９８／１３３５４に開示されるような化合物）と他の機序により作用する化合物（例えば、リノマイド、インテグリンαｖβ３機能の阻害剤、及びアンジオスタチン）；

（ｖｉ）コンブレタスタチンＡ４のような血管傷害剤と、国際特許出願ＷＯ９９／０２１６６、ＷＯ００／４０５２９、ＷＯ００／４１６６９、ＷＯ０１／９２２２４、ＷＯ０２／０４４３４、及びＷＯ０２／０８２１３に開示される化合物；

（ｖｉｉ）アンチセンス療法、例えば、ＩＳＩＳ２５０３、抗ｒａｓアンチセンスのような、上記に列挙される標的へ指向されるもの；

（ｖｉｉｉ）例えば、異常ｐ５３又は異常ＢＲＣＡ１若しくはＢＲＣＡ２のような異常遺伝子を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌の窒素レダクターゼ酵素を使用するようなＧＤＥＰＴ（遺伝子指向型酵素プロドラッグ療法）アプローチ、及び、多剤耐性遺伝子治療のような、化学療法又は放射線療法への患者耐性を高めるアプローチが含まれる、遺伝子治療アプローチ；

（ｉｘ）例えば、インターロイキン２、インターロイキン４、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインでのトランスフェクションのような、患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるための ex-vivo 及び in-vivo アプローチ、Ｔ細胞アネルギーを減少させるアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた樹状細胞のようなトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた腫瘍細胞系を使用するアプローチ、及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ、及び免疫調節薬のサリドマイド及びレナリドマイド［Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標）］を使用するアプローチが含まれる、免疫療法アプローチ；

このような併用治療は、治療の個別成分の同時、連続、又は分離投薬として達成してよい。このような組合せ製品は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を上記に記載の投与量範囲内で、そして他の医薬活性剤をその承認された投与量範囲内で利用する。

【００７１】

本発明は、ＰＩＭキナーゼのリン酸化阻害剤に関する。なおさらなる態様において、本発明は、本明細書に開示する化合物を含んでなる医薬組成物と、癌の予防及び治療におけるそれらの使用に関する。

【００７２】

本明細書に開示する組成物は、固体及び溶液形態の互変異性体で存在する場合があると理解される。例えば、イミダゾールとイミダゾール含有複素環は、その窒素の一方又は他方が水素原子を含有するような式で描かれる場合がある。しかしながら、本明細書に提供するように、そのような式の態様には、代わりの互変異性型も含まれるとみなされる。

【００７３】
本明細書に使用するように、「アルキル」は、１～１０の炭素原子を含有する、非環式の直鎖又は分岐鎖、不飽和又は飽和の炭化水素を意味し、一方、「低級アルキル」又は「C_{1-6}アルキル」という用語は、アルキルと同じ意味を有するが、１～６の炭素原子を含有する。「高級アルキル」という用語は、アルキルと同じ意味を有するが、７～１０の炭素原子を有する。代表的な飽和の直鎖アルキルには、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－セプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、等が含まれ；一方、飽和の分岐鎖アルキルには、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、等が含まれる。不飽和アルキルは、隣接する炭素原子の間に少なくとも１つの二重又は三重結合を含有する（それぞれ、「アルケニル」又は「アルキニル」と呼ばれる）。代表的な直鎖及び分岐鎖のアルケニルには、エチレニル、プロピレニル、１－ブテニル、２－ブテニル、イソブチレニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－メチル－１－ブテニル、２－メチル－２－ブテニル、２，３－ジメチル－２－ブテニル、等が含まれ；一方、代表的な直鎖及び分岐鎖のアルキニルには、アセチレニル、プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－メチル－１－ブチニル、等が含まれる。

【００７４】
「ハロゲン化アルキル」は、水素（複数）の１以上又は全部がハロゲン（複数）で置換されたアルキル基を意味する。代表的なハロゲン化アルキルには、トリフルオロメチル（即ち、$-CF_3$）が含まれる。

【００７５】
非芳香族の単環又は多環式アルキルは、本明細書において、「炭素環」又は「カルボシクリル」基と呼ばれる。代表的な飽和炭素環には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、等が含まれ；一方、不飽和炭素環には、シクロペンテニル及びシクロヘキセニル、アリール、等が含まれる。

【００７６】
「複素炭素環」又は「ヘテロカルボシクリル」基は、窒素、酸素、及びイオウより独立して選択される１～４のヘテロ原子を含有して、飽和又は不飽和（但し、芳香族ではない）で、単環式又は多環式であり得る炭素環であって、ここでその窒素及びイオウのヘテロ原子は、酸化されていてもよくて、窒素ヘテロ原子は、四級化していてもよい。複素炭素環には、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、等が含まれる。

【００７７】
「アリール」は、フェニル又はナフチルのような、芳香族の炭素環式、単環式又は多環式の環を意味する。
本明細書に使用するように、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及びイオウより選択される１～４のヘテロ原子を有して、少なくとも１つの炭素原子を含有する芳香族の複素炭素環を意味し、単環式と多環式の両方の環系が含まれる。多環式の環系は、その環の１つが芳香族である限りは、必須ではないが、１以上の非芳香族環を含有してよい。代表的なヘテロアリールは、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピロリル、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルである。「ヘテロアリール」という用語の使用には、１－メチルイミダゾール－５－イル置換基のようなＮ－アルキル化誘導体が含まれると考慮される。

【００７８】

本明細書に使用するように、「複素環」又は「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、及びイオウより選択される１～４のヘテロ原子を有して、少なくとも１つの炭素原子を含有する単環式及び多環式の環系を意味する。この単環式及び多環式の環系は、芳香族、非芳香族であっても、芳香族環及び非芳香族環の混合物であってもよい。複素環には、複素炭素環、ヘテロアリール、等が含まれる。

【００７９】

「アルキルチオ」は、指定数の炭素原子がイオウ架橋を介して付く、上記に定義されるようなアルキル基を意味する。アルキルチオの例は、メチルチオ（即ち、－Ｓ－ＣＨ$_3$）である。

【００８０】

「アルコキシ」は、指定数の炭素原子が酸素架橋を介して付く、上記に定義されるようなアルキル基を意味する。アルコキシの例には、限定されないが、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、及びｓ－ペントキシが含まれる。好ましいアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシである。

【００８１】

「アルキルアミノ」は、指定数の炭素原子がアミノ架橋を介して付く、上記に定義されるようなアルキル基を意味する。アルキルアミノの例は、メチルアミノ（即ち、－ＮＨ－ＣＨ$_3$）である。

【００８２】

「アルカノイル」は、指定数の炭素原子がカルボニル架橋を介して付く、上記に定義されるようなアルキル（即ち、－（Ｃ＝Ｏ）アルキル）を意味する。

「アルキルスルホニル」は、メシル、等のように、指定数の炭素原子がスルホニル架橋を介して付く、上記に定義されるようなアルキル（即ち、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$アルキル）を意味して、「アリールスルホニル」は、スルホニル架橋を介して付くアリール（即ち、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$アリール）を意味する。

【００８３】

「アルキルスルファモイル」は、指定数の炭素原子がスルファモイル架橋を介して付く、上記に定義されるようなアルキル（即ち、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$アルキル）を意味して、「アリールスルファモイル」は、スルファモイル架橋を介して付くアリール（即ち、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$アリール）を意味する。

【００８４】

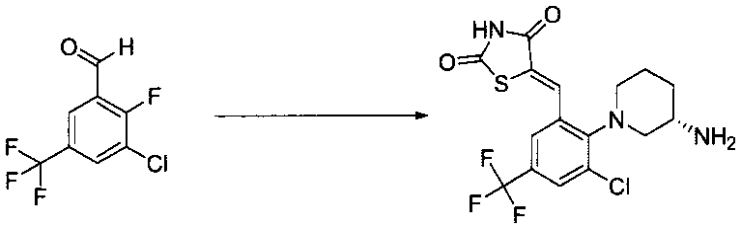
「アルキルスルフィニル」は、指定数の炭素原子がスルフィニル架橋を介して付く、上記に定義されるようなアルキル（即ち、－Ｓ（＝Ｏ）アルキル）を意味する。

「置換（された）」という用語は、少なくとも１つの水素原子が置換基に置き換わっている分子に関連する。置換されるとき、その基の１以上が「置換基」である。分子は、多重に置換される場合がある。オキソ置換基（「＝Ｏ」）の場合は、２つの水素原子が置き換わっている。この文脈内での例示の置換基には、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボシクリル、カルボシクロアルキル、ヘテロカルボシクリル、ヘテロカルボシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＮＲ$_a$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_b$、－ＮＲ$_a$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_a$ＮＲ$_b$、－ＮＲ$_a$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_b$、－ＮＲ$_a$ＳＯ$_2$Ｒ$_b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_a$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＯＲ$_a$、－ＳＲ$_a$、－ＳＯＲ$_a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_a$、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_a$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ$_a$が含まれる。この文脈において、Ｒ$_a$とＲ$_b$は、同じか又は異なってよく、独立して、水素、ハロゲンヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボシクリル、カルボシクロアルキル、ヘテロカルボシクリル、ヘテロカルボシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり得る。

【００８５】
「置換されていてもよい」という用語は、本明細書に使用するように、置換が任意選択であり、それ故に、指定された原子が未置換であることがあり得ることを意味する。
本明細書に使用するように、「予防する」及び「予防すること」という用語には、再発、拡散、又は発症の予防が含まれる。本発明は、完全な予防に限定されることを企図しない。いくつかの態様では、発症が遅らされるか、又は疾患の重症度が低下する。
【００８６】
本明細書に使用するように、「治療する」及び「治療すること」という用語は、被検者（例、患者）が治癒されて疾患が消滅する症例に限定されない。むしろ、本発明の態様は、単に症状を抑える、及び／又は疾患進行を遅らせる治療も考慮する。
【００８７】
本明細書に使用するように、「塩」は、親化合物がその酸性又は塩基性の塩となるように修飾された、開示化合物の誘導体を意味する。塩の例には、限定されないが、アミン、アルキルアミン、又はジアルキルアミンのような塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリ塩又は有機塩；等が含まれる。好ましい態様において、塩は、生成される親化合物と無毒の無機酸又は有機酸の四級アンモニウム塩が含まれる、慣用的な無毒の医薬的に許容される塩である。好ましい塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファム酸、リン酸、硝酸、等のような無機酸より誘導される塩；並びに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、等のような有機酸より製造される塩が含まれる。
【００８８】
本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性又は酸性の部分を含有する親化合物より、慣用の化学の方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、上記化合物の遊離酸又は塩基の形態を化学量論量の適正な塩基又は酸と水又は有機溶媒、又は両者の混合物において反応させることによって製造することができるが、一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。その開示が参照により本明細書に組み込まれる、「レミントン製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」第１７版、マック・パブリッシング・カンパニー、ペンシルヴェニア州イーストン（1985）1418 頁には、好適な塩のリストが見出される。
【００８９】
「被検者」は、あらゆる動物、好ましくはヒト患者、家畜、又は飼育ペットを意味する。
「癌」は、細胞の増殖を特徴とする、悪性新生物を伴う様々な細胞疾患のいずれも意味する。疾病状態の細胞が実際に周囲組織に浸潤して、新たな身体部位へ転移しなければならないわけではない。癌は、身体のあらゆる組織に関与して、それぞれの身体領域において多くの異なる形態を有し得る。ある態様の文脈内では、「癌が抑えられた」かどうかは、限定されないが、腫瘍塊の大きさ又は数の低下の観測、又は癌細胞のアポトーシスの増加が観測されるかどうか（例えば、試料化合物では、該化合物を含まない対照に比較して、癌細胞のアポトーシスの５％以上の増加が観測されるかどうか）が含まれる、当業者に知られた多様な診断手段によって確認してよい。前立腺癌のＰＳＡ、乳癌のｈｅｒ２、他のような、関連するバイオマーカー又は遺伝子発現プロフィールの変化によっても、それを確認してよい。
【００９０】
本発明の医薬組成物は、溶液剤、懸濁液剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液剤を含有するカプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤、乳剤、エアゾール剤、スプレー剤、懸濁液剤の形態、又は使用に適した他のあらゆる形態をとることができる。

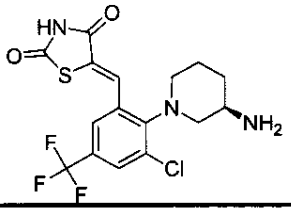
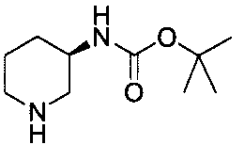
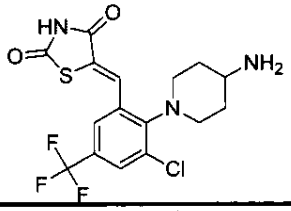
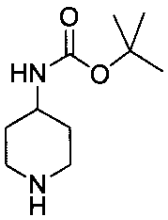
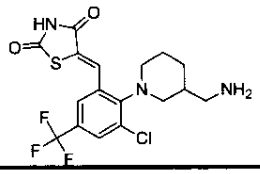
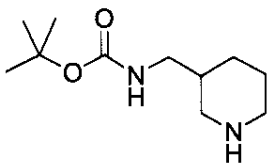
【００９１】
投与は、局所的（即ち、物質をその作用が望まれる所へ直接適用する）、経腸又は経口（即ち、物質を消化管を介して与える）、非経口（即ち、注射によるように、物質を消化管以外の経路によって与える）であり得る。
【００９２】
好ましい態様では、活性化合物と任意選択的に別の療法又は予防剤を、ヒトへの静脈内投与に適応される医薬組成物での定型的な手順に従って製剤化する。典型的には、静脈内投与用の活性化合物は、無菌で等張の水性緩衝液中の溶液剤である。必要な場合、該組成物には、可溶化剤も含めることができる。静脈内投与用の組成物には、注射の部位での疼痛を和らげるために、リドカインのような局所麻酔薬を含めてもよい。一般に、諸成分は、例えば、アンプルのような密閉容器中の凍結乾燥粉末又は非含水濃縮物として、単位剤形において別々に、又は一緒に混合して提供する。活性化合物が注入によって投与されるべき場合は、それは、例えば、医薬品グレードの滅菌水又は生理食塩水を含有する注入ボトルを用いて調合することができる。活性化合物が注射によって投与される場合、諸成分を投与に先立って混合することができるように、注射用滅菌水又は生理食塩水のアンプルを提供することができる。
【００９３】
経口送達用の組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、水性又は油性懸濁液剤、顆粒剤、散剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤、又はエリキシル剤の形態であり得る。経口投与される組成物は、医薬品として口当たりのよい調製物を提供するために、１以上の任意選択の薬剤、例えば、フルクトース、アスパルテーム、又はサッカリンのような甘味剤；ペパーミント、ウィンターグリーンオイル、又はチェリーのような香味剤；着色剤；及び保存剤を含有することができる。グリセロールモノステアレート又はグリセロールステアレートのような時間遅延材料も使用することができる。経口組成物には、マンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム、等のような標準的な担体を含めることができる。このような担体は、好ましくは、医薬品グレードのものである。
【００９４】
本発明に準拠した使用のための組成物は、１以上の生理学的に許容される担体又は賦形剤を使用する慣用のやり方で製剤化することができる。このように、該化合物と任意選択的に別の療法又は予防剤、及びそれらの生理学的に許容される塩及び溶媒和物は、吸入又は通気（口又は鼻のいずれかを介する）による投与、又は経口、非経口、又は粘膜（頬内、膣、直腸、舌下のような）投与のための医薬組成物へ製剤化することができる。１つの態様では、局所又は全身の非経口投与を使用する。
【００９５】
経口投与では、該組成物は、例えば、結合剤（例、ゼラチン化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例、乳糖、微結晶性セルロース、又はリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、タルク、又はシリカ）；崩壊剤（例、ジャガイモデンプン、又はデンプングリコール酸ナトリウム）；又は湿潤剤（例、ラウリル硫酸ナトリウム）のような、医薬的に許容される賦形剤を用いる慣用の手段によって製造される錠剤又はカプセル剤の形態をとることができる。錠剤は、当該技術分野でよく知られた方法によってコーティングすることができる。経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液剤、シロップ剤、又は懸濁液剤の形態をとっても、あるいはそれらは、水又は他の好適な担体との使用前の構成のための乾燥品として提示してもよい。そのような液体調製物は、懸濁剤（例、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、又は水素化食用油脂）；乳化剤（例、レシチン又はアカシア）；非水性担体（例、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、又は分別［fractioned］植物油）；及び、保存剤（例、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチル又はプロピル、又はソルビン酸）のような医薬的に許容される添加剤を用いる慣用の手段によって製造することができる。該調製物は、緩衝塩類、香味剤、着色剤、及び甘味剤も適宜含有してよい。

【実施例】
【００９６】
以下は、本発明の態様を作製して使用する方法に関する実施例を提供するためのものである。それは、本発明の範囲を制限することを企図しない。
実施例１：
【００９７】
【化２０】



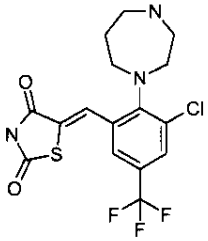
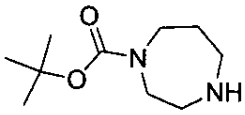
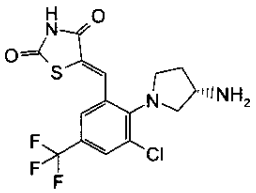
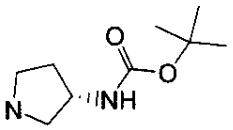
【００９８】
（Ｓ，Ｚ）－５－（２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン・トリフルオロ酢酸塩：
４０ｍＬバイアルに、磁気撹拌子、３－クロロ－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（０．１３４ｍｌ，１．１０ミリモル）、アセトニトリル（２．７６ｍｌ）、ピペリジン－３－イルカルバミン酸（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（０．２２１ｇ，１．１０ミリモル）、及びK_2CO_3（０．２２９ｇ，１．６６ミリモル）を入れた。このバイアルを撹拌しながら７０℃まで２時間加熱した。この容器を室温へ冷やし、この混合物をＤＣＭで希釈して、濾過した。濾液を真空で濃縮して、置換されたアルデヒドを得て、これをＥｔＯＨ（２．７６ｍｌ）に溶かした。次いで、チアゾリジン－２，４－ジオン（０．１５５ｇ，１．３２ミリモル）とピペリジン（９．４０ｍｇ，０．１１ミリモル）を加えた。この混合物を加熱して４時間還流させた後でそのまま室温へ冷やして、この混合物を真空で濃縮した。生成物をＤＣＭ（２ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）に溶かして、室温で１時間撹拌した後で、真空で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（約２ｍＬ）に溶かし、逆相ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ，Ｚ）－５－（２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン・トリフルオロ酢酸塩（０．２１４ｇ，３７．３％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.78 (s, 1H) 7.95 (m, 3H) 7.79 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.40-3.20 (s, 5H) 2.12-2.06 (m, 1H) 1.79-1.70 (m 1H) 1.65-1.60 (m, 1H) 1.52-1.41 (m, 1H); m/z 406。
【００９９】
以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例１の手順によって製造した。クロマトグラフィー後に得られる以下の親化合物は、実施例６の手順又は類似の手順を使用して、その対応する塩酸塩へ変換することができる。
【０１００】

【表１－１】

実施例	化合物	^{1}H NMR (300 MHz)	m/z	SM
2	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン・トリフルオロ酢酸塩 	12.79 (s, 1H) 7.98 (s, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.31-3.20 (m, 5H) 2.12-2.09 (m, 1H) 1.85-1.77 (m, 1H) 1.66-1.63 (m, 1H) 1.45-1.40 (m, 1H)	406	ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
3	(Z)-5-(2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン・トリフルオロ酢酸塩 	12.76 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.91 (s, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 3.33-3.18 (m, 5H) 1.94 (d, 2H) 1.71-1.60 (m, 2H)	406	ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル 
4	(Z)-5-(2-(3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン・トリフルオロ酢酸塩 	12.78 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 3.31-3.05 (m, 6H) 2.79-2.71 (m, 1H) 1.95-1.89 (m, 2H) 1.72-1.55 (m, 2H) 1.29-1.10 (m, 1H)	421	ピペリジン-3-イルメチルカルバミン酸tert-ブチル 

【０１０１】

【表１－２】

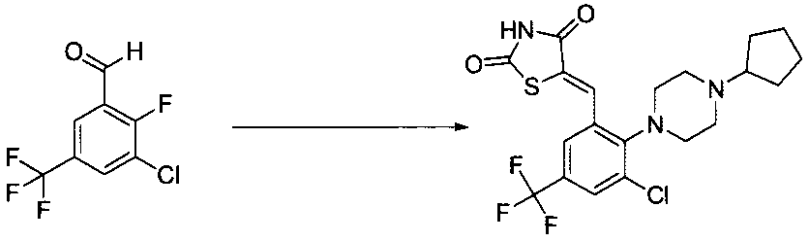
5A	(Z)-5-(3-クロロ-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.83 (brs, 1H) 9.20 (brs, 2H) 8.05 (d, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.66 (d, 1H) 3.51 (brs, 2H) 3.35 (d, 2H) 3.26-3.03 (m, 4H) 2.27-1.99 (m, 2H)	405	1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル 
5B	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.73 (brs, 1H) 8.29 (brs, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 3.88 (brs, 1H) 3.66 (dd, 1H), 3.52-3.27 (m, 3H) 2.42-2.19 (m, 1H) 2.12-1.88 (m, 1H)	392	(3S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 

【０１０２】

実施例６：

【０１０３】

【化２１】



【０１０４】

（Ｚ）－５－（３－クロロ－２－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩：

４０ｍＬバイアルに磁気撹拌子、３－クロロ－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（０．１３４ｍｌ，１．１０ミリモル）、アセトニトリル（２．７６ｍｌ）、１－シクロペンチルピペラジン（０．２１３ｇ，１．３８ミリモル）、及びK_2CO_3（０．２２９ｇ，１．６６ミリモル）を入れた。このバイアルを撹拌しながら７０℃まで２時間加熱した。次いで、この容器を室温へ冷やし、この混合物をＤＣＭで希釈して、濾過した。濾液を真空で濃縮して、置換されたアルデヒドを得て、これをＥｔＯＨ（２．７６ｍｌ）に溶かした。次いで、チアゾリジン－２，４－ジオン（０．１５５ｇ，１．３２ミリモル）とピペリジン（９．４０ｍｇ，０．１１ミリモル）を加えて、この混合物を加熱して４時間還流させた後でそのまま室温へ冷やした。次いで、この混合物を真空で濃縮して生成物を得て、これをＤＭＳＯ（約２ｍＬ）に溶かして、逆相ＨＰＬＣによ

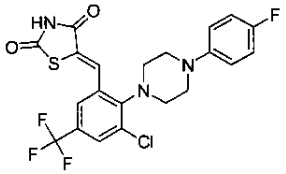
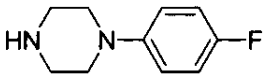
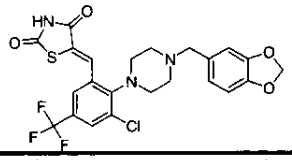
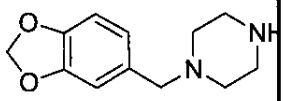
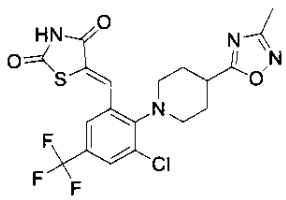
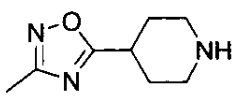
り精製して画分を得て、これを真空で濃縮し、メタノール（約５ｍＬ）とジエチルエーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（約２ｍＬ）に懸濁させた。この混合物を真空で濃縮して、（Ｚ）－５－（３－クロロ－２－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩（０．２１５ｇ，３９．３％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.78 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.77-3.50 (m, 5H) 3.30-3.22 (m, 2H) 3.08-2.99 (m, 2H) 2.03-1.99 (m, 2H) 1.84-1.61 (m, 4H) 1.60-1.50 (m, 2H); m/z 461。

【０１０５】

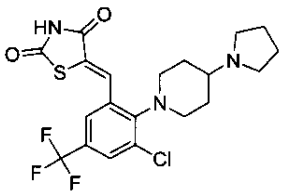
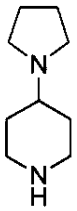
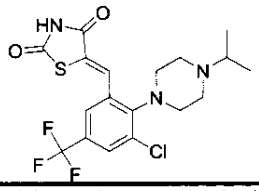
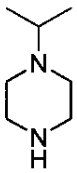
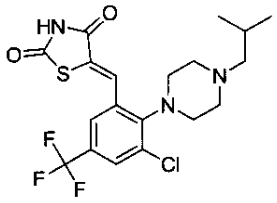
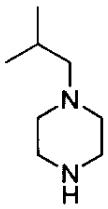
以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例６の手順によって製造した。クロマトグラフィー後に得られる以下の親化合物は、実施例６の記載に類似したやり方でその対応する塩酸塩へ変換することができる。

【０１０６】

【表２－１】

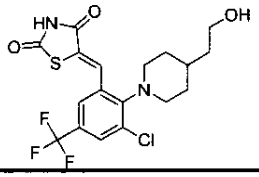
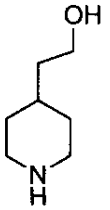
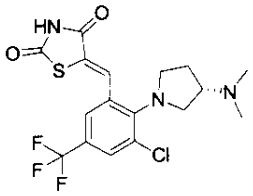
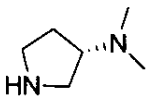
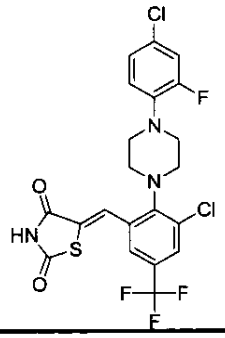
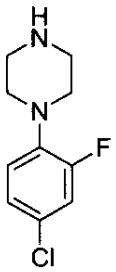
実施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
7	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.74 (s, 1H) 7.89-8.01 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 6.99-7.13 (m, 4H) 3.34-3.23 (m, 8H)	486	1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 
8	(Z)-5-(2-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン・トリフルオロ酢酸塩 	12.77 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.02 (s, 2H) 6.08 (s, 2H) 4.34 (s, 2H) 3.58-3.11 (m, 8H)	526	1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン 
9	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.72 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 3.33-3.18 (m, 4H) 2.79-2.71 (m, 1H) 2.33 (s, 3H) 2.06 (d, 2H) 1.98-1.80 (m, 2H)	473	3-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール 

【０１０７】
【表２－２】

10	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 3.33-3.20 (m, 5H) 3.12-3.03 (m, 4H) 2.09 (d, 2H) 1.97-1.78 (m, 6H)	461	4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン 
11	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.80 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.85 (t, 2H) 3.55-3.52 (m, 1H) 3.41 (d, 2H) 3.26 (d, 2H) 3.10-3.06 (m, 2H) 1.32 (d, 6H)	434	1-イソプロピルピペラジン 
12	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.80 (s, 1H) 7.96 (d, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.87 (brs, 2H) 3.52 (d, 2H) 3.27 (brs, 2H) 3.11-3.00 (m, 4H) 2.10 (qq, 1H) 1.00 (d, 6H)	450	1-イソブチルピペラジン 

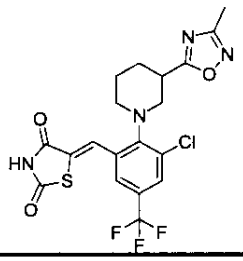
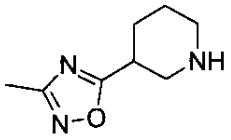
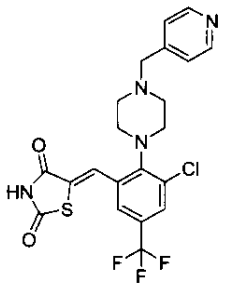
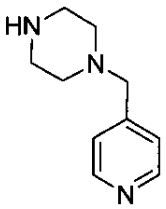
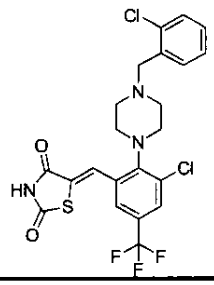
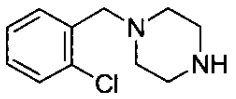
【０１０８】

【表２－３】

13	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.73 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 3.46 (t, 2H) 3.23 (t, 2H) 3.07 (brs, 2H) 1.70 (d, 2H) 1.61-1.52 (m, 1H) 1.42 (q, 2H) 1.33-1.20 (m, 2H)	437	2-(ピペリジン-4-イル)エタノール 
14	(S,Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.65 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 3.59-3.50 (m, 1H) 3.38-3.30 (m, 4H) 2.56 (s, 6H) 2.31-2.28 (m, 1H) 2.09-2.01 (m, 1H)	421	(S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
15	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.75 (brs, 1H) 8.06-7.90 (m, 2H) 7.64 (d, 1H) 7.38 (dd, 1H) 7.23 (dd, 1H) 7.11 (t, 1H) 3.42 (m, 4H) 3.15 (d, 4H)	520	1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペラジン 

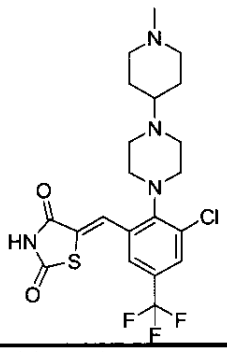
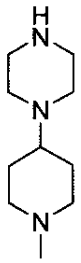
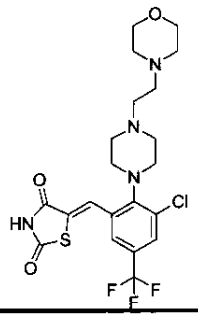
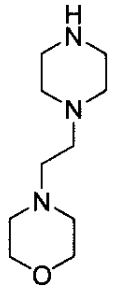
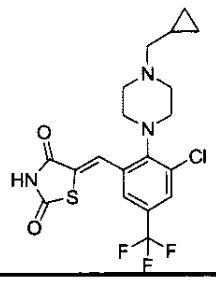
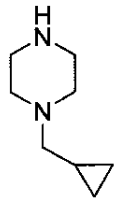
【０１０９】

【表２－４】

16	(Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 		471	3-メチル-5-(ピペリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール 
17	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.75 (brs, 1H) 8.78 (d, 2H) 7.98 (s, 1H) 7.74 (brs, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 4.44 (brs, 2H) 3.44 (brs, 4H) 3.17 (s, 4H)	483	1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン 
18	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(2-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	7.98 (d, 1H) 7.73 (dd, 1H) 7.68-7.59 (m, 2H) 7.58-7.42 (m, 3H) 4.53 (brs, 2H) 3.75-3.30 (m, 8H)	517	1-(2-クロロベンジル)ピペラジン 

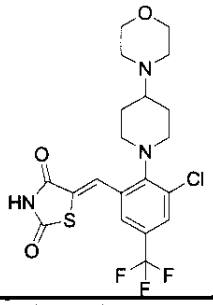
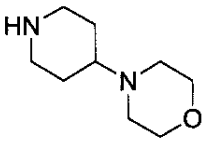
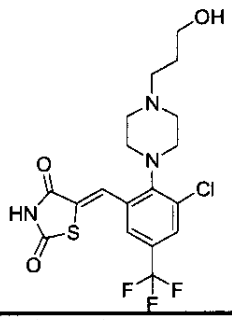
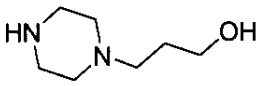
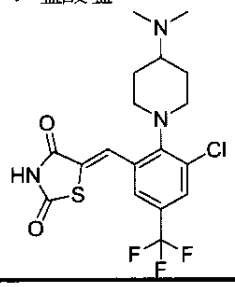
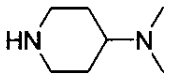
【０１１０】

【表２－５】

19	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	10.68 (brs, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.78 (brs, 1H) 7.58 (s, 1H) 3.73-3.63 (m, 1H) 3.61-3.41 (m, 6H) 3.10 (brs, 3H) 2.93 (brs, 3H) 2.67 (s, 3H) 2.39-2.18 (m, 2H) 2.07 (brs, 2H)	489	1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン 
20	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(2-モルホリノエチル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	11.12 (brs, 1H) 7.91 (d, 1H) 7.79 (brs, 1H) 7.59 (s, 1H) 3.80-2.81 (m, 20H)	505	4-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)モルホリン 
21	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.59 (brs, 1H) 7.76 (d, 1H) 7.61 (brs, 1H) 7.43 (s, 1H) 3.62 (brs, 2H) 3.44-3.24 (m, 2H) 3.10 (brs, 2H) 2.87 (d, 4H) 0.94 (brs, 1H) 0.54-0.31 (m, 2H) 0.32-0.08 (m, 2H)	447	1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン 

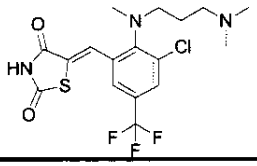
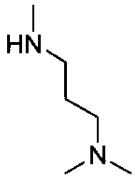
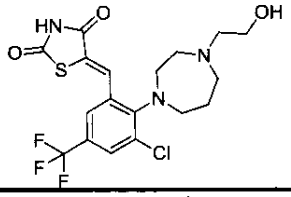
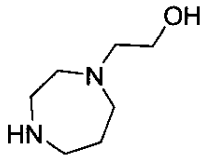
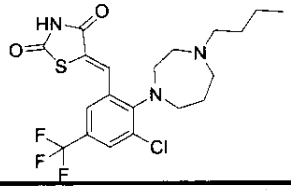
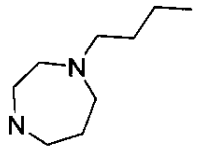
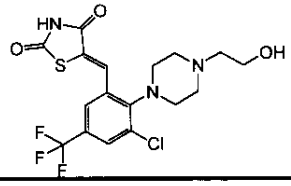
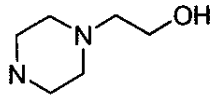
【０１１１】

【表２－６】

22	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.92 (brs, 1H) 8.08 (d, 1H) 7.95 (brs, 1H) 7.76 (s, 1H) 4.14 (brs, 3H) 3.98 (brs, 2H) 3.58 (brs, 3H) 3.53-3.34 (m, 3H) 3.28 (brs, 2H) 2.32 (brs, 2H) 1.92 (d, 2H)	476	4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン 
23	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.90 (brs, 1H) 10.52 (brs, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.84 (brs, 1H) 7.65 (s, 1H) 3.90-3.65 (m, 2H) 3.57-3.41 (m, 5H) 3.30-3.06 (m, 5H) 1.96-1.73 (m, 2H)	450	3-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール 
24	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.79 (brs, 1H) 7.94 (d, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 3.84 (brs, 1H) 3.46-3.18 (m, 4H) 2.75 (d, 6H) 2.10 (d, 2H) 1.74 (dd, 2H)	434	N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン 

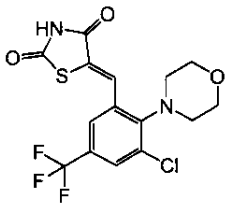
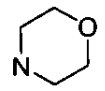
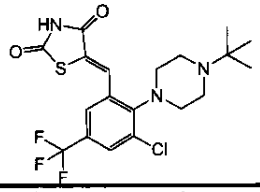
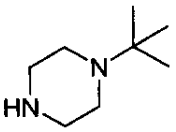
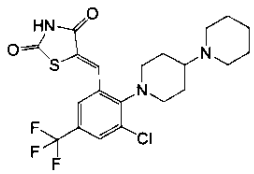
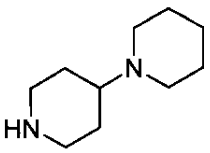
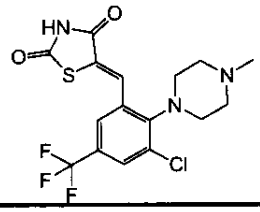
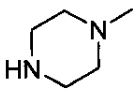
【０１１２】

【表２－７】

25	(Z)-5-(3-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.81 (brs, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.65 (d, 1H) 3.15 (t, 2H) 3.02 (brs, 2H) 2.89 (s, 3H) 2.72 (d, 6H) 1.99-1.74 (m, 2H)	422	N1,N1,N3-トリメチルプロパン-1,3-ジアミン 
26	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	8.04 (brs, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.83 (t, 3H) 3.71 (m, 2H) 3.56 (m, 3H) 3.33 (m, 6H) 2.21 (m, 2H)	451	2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノール 
27	(Z)-5-(2-(4-ブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	10.76 (brs, 1H) 8.06 (d, 1H) 7.91 (brs, 1H) 7.66 (d, 1H) 3.69 (m, 3H) 3.57 (brs, 1H) 3.46 (m, 3H) 3.14 (m, 3H) 2.34 (brs, 1H) 2.16 (brs, 1H) 1.73 (d, 2H) 1.32 (m, 2H) 0.93 (t, 3H)	463	1-ブチル-1,4-ジアゼパン 
28	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	7.98 (d, 1H) 7.82 (brs, 1H) 7.64 (d, 1H) 5.40 (brs, 1H) 3.74 (m, 4H) 3.56 (m, 3H) 3.27 (m, 3H) 3.18 (brs, 1H) 3.11 (brs, 1H)	436	2-(ピペラジン-1-イル)エタノール 

【０１１３】

【表２－８】

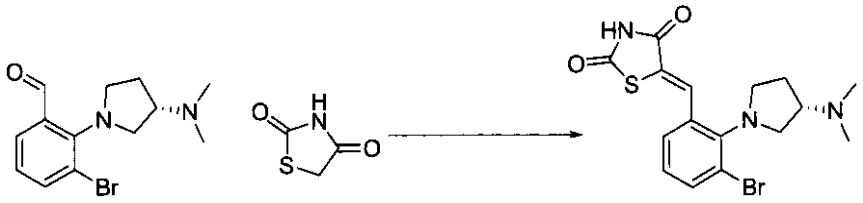
29	(Z)-5-(3-クロロ-2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.76 (brs, 1H) 7.94 (m, 2H) 7.63 (d, 1H) 3.71 (t, 4H) 3.20 (brs, 4H)	394	モルホリン 
30	(Z)-5-(2-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.80 (brs, 1H) 8.00 (d, 1H) 7.85 (brs, 1H) 7.65 (d, 1H) 3.82 (m, 2H) 3.56 (d, 2H) 3.29 (dd, 2H) 3.04 (m, 2H) 1.39 (s, 9H)	449	1-tert-ブチルピペラジン 
31	(Z)-5-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	9.75 (brs, 1H) 7.94 (d, 1H) 7.81 (brs, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.29 (m, 7H) 2.96 (m, 2H) 2.14 (d, 2H) 1.78 (m, 7H) 1.44 (brs, 1H)	474	1,4'-ビピペリジン 
32	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	7.94 (brs, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.56-3.38 (m, 3H) 3.31-3.21 (m, 5H) 2.92 (s, 3H)	406	1-メチルピペラジン 

【０１１４】

実施例３３：

【０１１５】

【化２２】



【０１１６】

（Ｓ，Ｚ）－５－（３－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩：

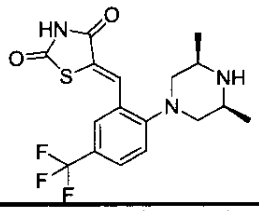
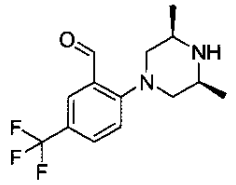
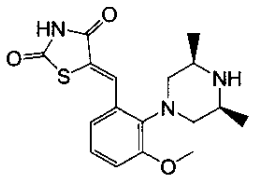
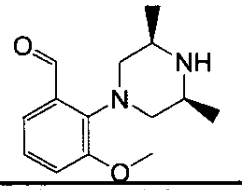
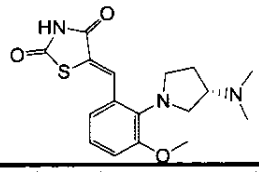
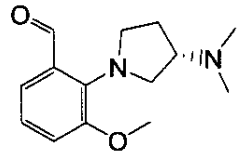
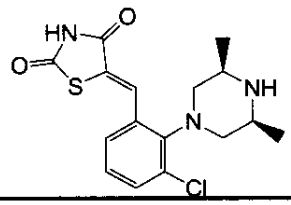
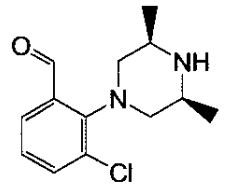
１００ｍＬ丸底フラスコに、磁気撹拌子、（Ｓ）－３－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ベンズアルデヒド（方法１）（０．３７０ｇ，１．２４ミリモル）、チアゾリジン－２，４－ジオン（０．１４６ｇ，１．２４ミリモル）、及びエタノール（４．１５ｍｌ）を入れた。次いで、ピペリジン（０．０１２ｍｌ，０．１２ミリモル）を加えて、この反応物を加熱して２時間還流させた。この反応が完了しているとＬＣＭＳによって判定したらすぐに、それを室温へ冷やして真空で濃縮して生成物を得て、これを酢酸エチル／メタノール（３：１）を溶出液として使用する４０ｇのシリカゲルで精製して遊離塩基を得て、これをメタノール（約５ｍＬ）とジエチルエーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）に懸濁させ、真空で濃縮して、（Ｓ，Ｚ）－５－（３－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩（０．１４１ｇ，２６．２％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.68 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.77 (d, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.33 (t, 1H) 4.10-4.02 (m, 1H) 3.62 (t, 2H) 3.50-3.45 (m, 2H) 2.81 (s, 6H) 2.42-2.38 (m, 1H) 2.31-2.21 (m, 1H); m/z 398。

【０１１７】

以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例３３の手順によって製造した。クロマトグラフィー（順相又は逆相）後に得られる以下の親化合物は、実施例３３に記載のように、又は類似の手順で、その対応する塩酸塩へ変換することができる。

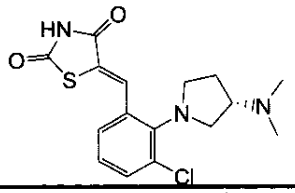
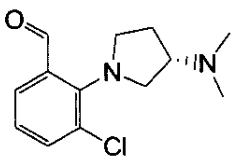
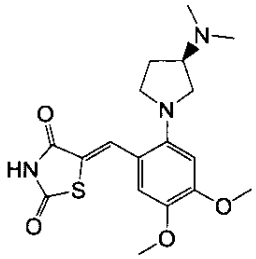
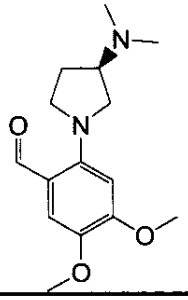
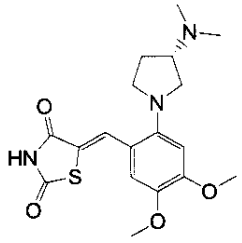
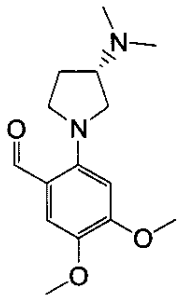
【０１１８】

【表３－１】

実施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
34	(Z)-5-(2-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.63 (s, 1H) 8.99-8.94 (m, 1H) 7.77 (d, 1H) 7.72 (s, 2H) 7.40 (d, 1H) 3.49-3.43 (m, 2H) 3.32 (d, 2H) 2.92 (t, 2H) 1.25 (d, 6H)	387	2-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 方法 2 
35	(Z)-5-(2-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.87 (brs, 1H) 7.24 (t, 1H) 7.20-7.10 (m, 1H) 7.02 (d, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.48-3.23 (m, 2H) 3.17 (t, 2H) 2.89 (d, 2H) 1.30-1.09 (m, 6H)	348	2-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド 方法 3 
36	(S,Z)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.89 (s, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.10 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.41-3.29 (m, 7H) 3.24-3.13 (m, 4H) 2.18 (m, 1H) 1.99 (m, 1H)	348	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド 方法 4 
37	(Z)-5-(3-クロロ-2-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.80 (s, 1H) 7.50 (brs, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.30 (brs, 1H) 3.34-3.02 (m, 6H) 1.26-1.09 (m, 6H)	352	3-クロロ-2-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 5 

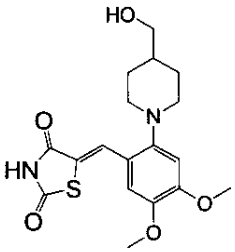
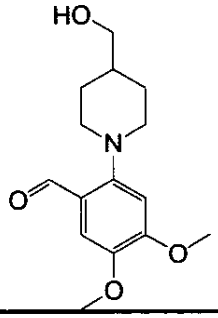
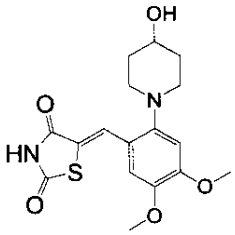
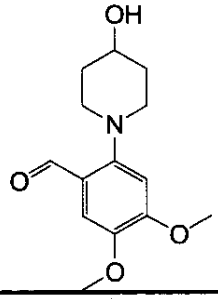
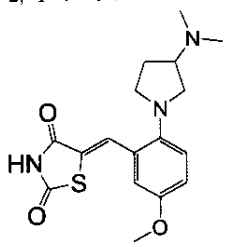
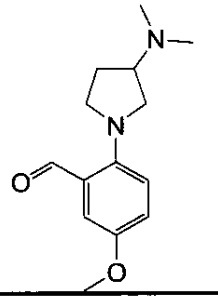
【０１１９】

【表３－２】

38	(S, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	7.73 (s, 1H) 7.52-7.47 (m, 2H) 7.47 (s, 1H) 7.33-7.31 (m, 1H) 3.58-3.52 (m, 1H) 3.48 (m, 1H) 3.37-3.27 (m, 3H) 2.56 (s, 6H) 2.26-2.35 (m, 1H) 2.08 (m, 1H)	352	(S)-3-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 6 
39	(R, Z)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	7.75 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.24-3.06 (m, 4H) 2.50 (m, 1H) 2.32 (s, 6H) 2.12 (m, 1H) 1.84 (m, 1H)	378	(R)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 7 
40	(S, Z)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	7.76 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.26-3.01 (m, 5H) 2.32 (s, 6H) 2.15-2.09 (m, 1H) 1.90-1.81 (m, 1H)	378	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 8 

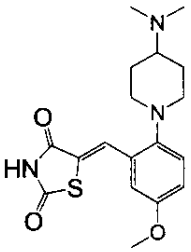
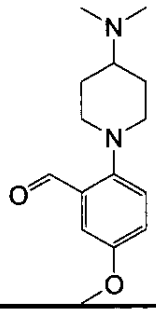
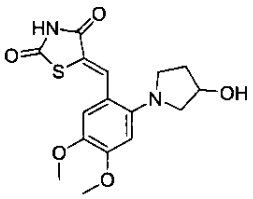
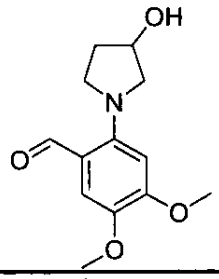
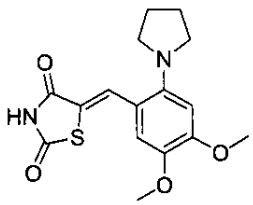
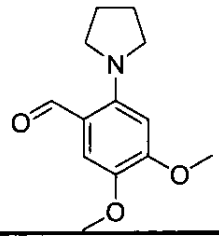
【０１２０】

【表３－３】

41	(5Z)-5-[2-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1-,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.44 (brs, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.05-6.87 (m, 1H) 6.80 (s, 1H) 4.54 (t, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.17 (d, 1H) 3.03 (d, 2H) 2.71 (t, 2H) 1.75 (brs, 2H) 1.56-1.26 (m, 3H)	379	2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 9 
42	(5Z)-5-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.50 (brs, 1H) 8.02 (s, 1H) 6.99 (s, 1H) 6.92-6.82 (m, 1H) 4.79 (d, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.74-3.58 (m, 1H) 3.13-2.96 (m, 2H) 2.88-2.71 (m, 2H) 2.01-1.81 (m, 2H) 1.78-1.58 (m, 2H)	365	2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 10 
43	(5Z)-5-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-5-メトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.51 (s, 1H) 7.03 (d, 1H) 6.99 (d, 1H) 6.84 (dd, 1H) 3.72 (s, 3H) 3.09-3.21 (m, 1H) 2.82-3.09 (m, 4H) 2.23 (s, 6H) 2.06 (d, 1H) 1.73-1.85 (m, 1H)	348	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メトキシベンズアルデヒド 方法 11 

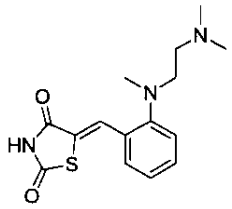
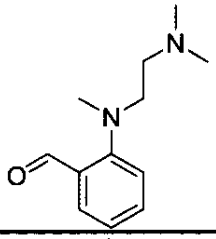
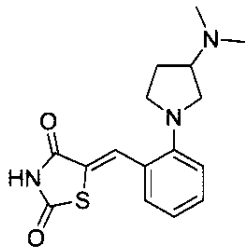
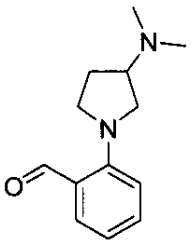
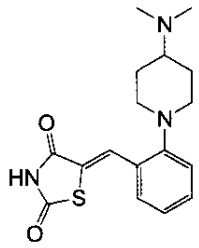
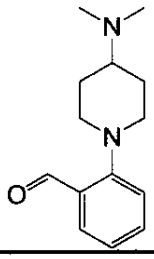
【０１２１】

【表３－４】

44	(5Z)-5-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-メトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.59 (s, 1H) 7.11-6.99 (m, 2H) 6.85 (dd, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.03 (m, 2H) 2.64-2.54 (m, 2H) 2.44-2.33 (m, 7H) 1.91 (s, 2H) 1.62 (dd, 2H)	362	2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メトキシベンズアルデヒド 方法 12 
45	(5Z)-5-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.32 (brs, 1H) 7.88 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 6.66 (s, 1H) 4.34 (brs, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.55-3.29 (m, 3H) 3.22 (brs, 1H) 2.90 (d, 1H) 2.16-1.94 (m, 1H) 1.84 (d, 1H)	351	2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 13 
46	(5Z)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.21 (brs, 1H) 7.86 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.12 (brs, 4H) 1.90 (brs, 4H)	335	4,5-ジメトキシ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 14 

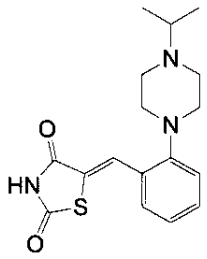
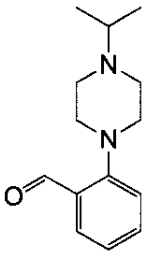
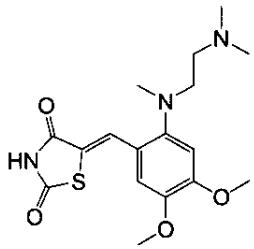
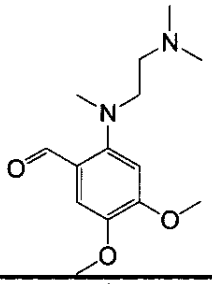
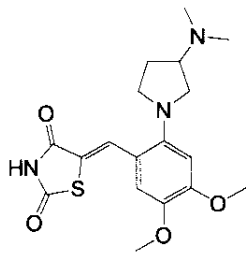
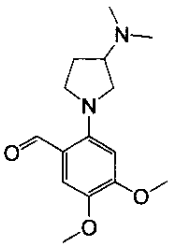
【０１２２】

【表３－５】

47	(5Z)-5-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.62 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.10 (t, 1H) 3.06 (t, 2H) 2.86-2.62 (m, 5H) 2.36 (s, 6H)	306	2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ベンズアルデヒド 方法 15 
48	(5Z)-5-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.52 (s, 1H) 7.27-7.21 (m, 1H) 7.14-7.05 (m, 1H) 6.84 (d, 1H) 6.77 (t, 1H) 3.17 (s, 1H) 3.16 -3.09 (m, 1H) 3.06-2.94 (m, 2H) 2.86-2.77 (m, 1H) 2.16-2.11 (m, 6H) 2.03-1.92 (m, 1H) 1.66 (dd, 1H)	318	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 16 
49	(5Z)-5-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.64 (s, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.35-7.27 (m, 1H) 7.12 (t, 2H) 3.22 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.68 (t, 2H) 2.63 (s, 6H) 2.04 (s, 2H) 1.73 (td, 2H)	332	2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 17 

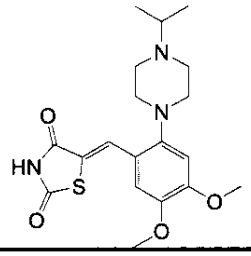
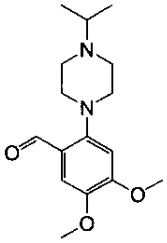
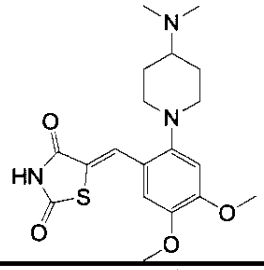
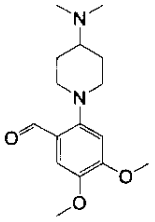
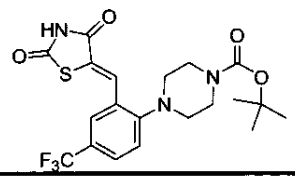
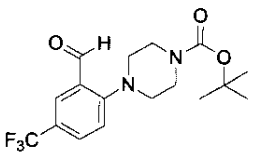
【０１２３】

【表３－６】

50	(5Z)-5-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.80 (s, 1H) 7.49-7.43 (m, 1H) 7.43-7.39 (m, 1H) 7.22-7.13 (m, 2H) 2.99-2.88 (m, 5H) 2.80 (s, 4H) 1.13-1.04 (m, 6H)	332	2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 18 
51	(5Z)-5-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.78 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.11-2.98 (m, 2H) 2.76-2.65 (m, 5H) 2.37 (s, 6H)	364	2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 19 
52	(5Z)-5-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.76 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.15-2.09 (m, 1H) 1.90-1.81 (m, 1H)	378	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 20 

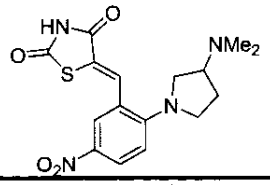
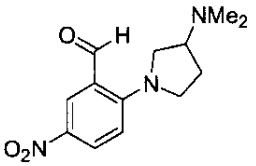
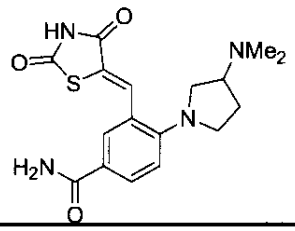
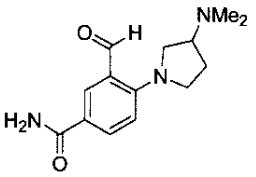
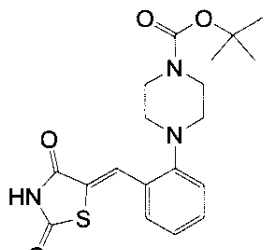
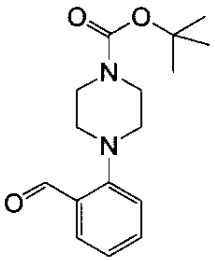
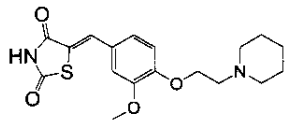
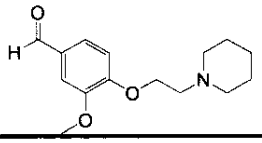
【０１２４】

【表３－７】

53	(5Z)-5-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.86 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.76-3.67 (m, 3H) 2.91-2.79 (m, 5H) 2.71 (s, 4H) 1.08-1.00 (m, 6H)	392	2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 21 
54	(5Z)-5-[2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.48 (s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.51 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 3.51 (s, 3H) 2.87 (d, 2H) 2.47 (m, 3H) 2.35 (s, 6H) 1.79 (d, 2H) 1.49 (d, 2H)	392	2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 方法 22 
55	4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 	12.65 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 3.59-3.50 (m, 1H) 3.38-3.30 (m, 4H) 2.56 (s, 6H) 2.31-2.28 (m, 1H) 2.09-2.01 (m, 1H)	458	4-(2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 23 

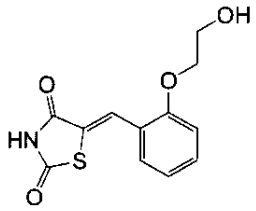
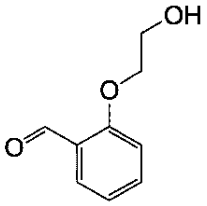
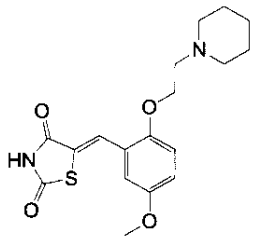
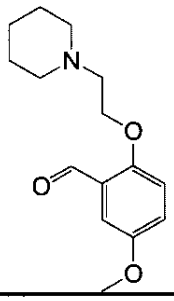
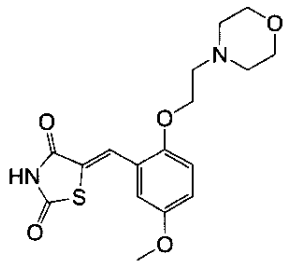
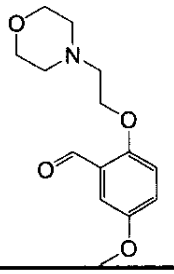
【０１２５】

【表３－８】

56	(Z)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-ニトロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩 	12.64 (s, 1H) 8.22 (d, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.04 (d, 1H) 3.95-3.90 (m, 1H) 3.70-3.65 (m, 2H) 3.56-3.51 (m, 2H) 2.79 (s, 6H) 2.41-2.35 (m, 1H) 2.34-2.22 (m, 1H)	363	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-ニトロベンズアルデヒド 方法 24 
57	(Z)-4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ベンズアミド塩酸塩 	12.47 (s, 1H) 7.92-7.84 (m, 4H) 7.23 (s, 1H) 7.03 (d, 1H) 3.98-3.91 (m, 1H) 3.53-3.49 (m, 2H) 3.46-3.39 (m, 2H) 2.79 (s, 6H) 2.34-2.19 (m, 2H)	361	4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-ホルミルベンズアミド 方法 25 
58	4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 	12.55 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.46-7.44 (m, 2H) 7.21-7.18 (m, 2H) 3.48 (brs, 4H) 2.86 (brs, 4H) 1.43 (s, 9H)	389	4-(2-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 26 
59	(Z)-5-(3-メトキシ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.78 (s, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.21 (s, 2H) 4.47 (t, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.49 (t, 4H) 3.04 (brs, 2H) 1.80 (d, 4H) 1.64 (brs, 1H) 1.43 (brs, 1H)	363	3-メトキシ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ベンズアルデヒド 市販品 

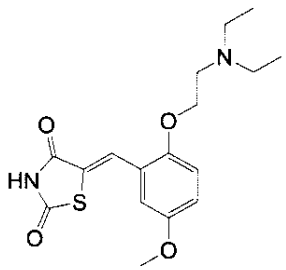
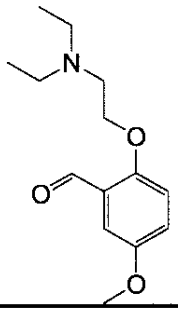
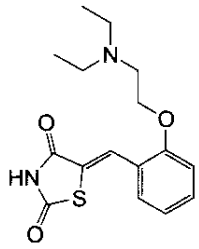
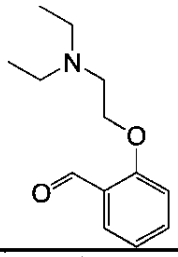
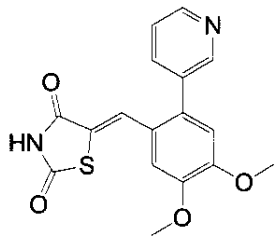
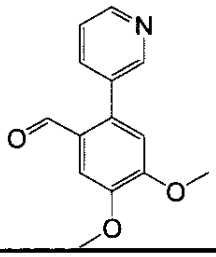
【０１２６】

【表３－９】

60	(Z)-5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.58 (brs, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.57-7.32 (m, 2H) 7.26-7.03 (m, 2H) 4.95 (brs, 1H) 4.13 (t, 2H) 3.77 (brs, 2H)	266	2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド 市販品 
61	(Z)-5-(5-メトキシ-2-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.80 (s, 1H) 7.10 (d, 1H) 7.04 - 6.95 (m, 2H) 4.22 (t, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.07 (t, 2H) 2.84 (s, 4H) 1.62 (dq, 4H) 1.46 (d, 2H)	363	5-メトキシ-2-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ベンズアルデヒド 方法 27 
62	(Z)-5-(5-メトキシ-2-(2-モルホリノエトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.99 (s, 1H) 7.22-7.10 (m, 1H) 7.09-6.97 (m, 1H) 6.91 (d, 1H) 4.17 (t, 2H) 3.76 (s, 3H) 3.64-3.51 (m, 4H) 2.75 (t, 2H) 2.51-2.62 (m, 4H)	365	5-メトキシ-2-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアルデヒド 方法 28 

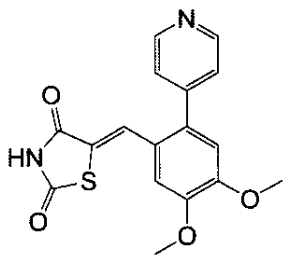
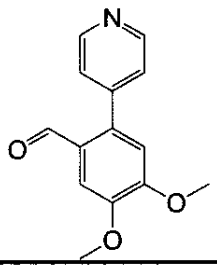
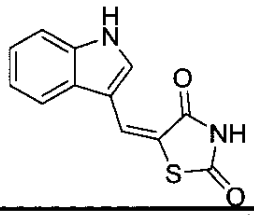
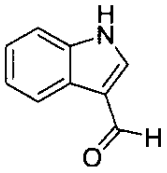
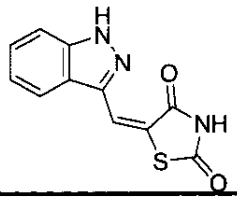
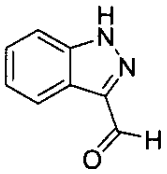
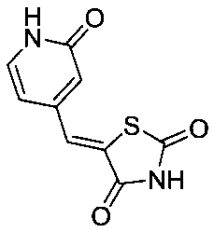
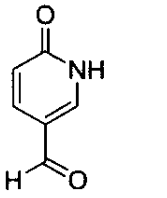
【０１２７】

【表３－１０】

63	(Z)-5-(2-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.77 (s, 1H) 7.08-7.05 (m, 1H) 7.03-6.95 (m, 2H) 4.19 (t, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.25-3.14 (m, 2H) 2.95 (q, 4H) 1.17-1.08 (m, 6H)	352	2-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシベンズアルデヒド 方法 29 
64	(Z)-5-(2-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.84 (s, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.43-7.35 (m, 1H) 7.14-7.04 (m, 2H) 4.24 (t, 2H) 3.20 (m, 2H) 2.90 (q, 4H) 1.13 (t, 6H)	321	2-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド 方法 30 
65	(Z)-5-(4,5-ジメトキシ-2-(ピリジン-3-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.55 (brs, 1H) 8.73-8.61 (m, 1H) 8.58 (brs, 1H) 7.81 (dd, 1H) 7.53 (dd, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.13 (d, 2H) 3.89 (d, 6H)	343	4,5-ジメトキシ-2-(ピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド 方法 31 

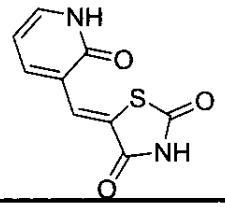
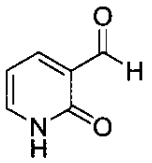
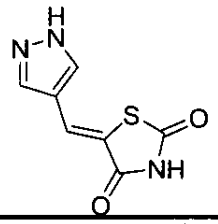
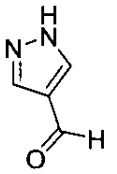
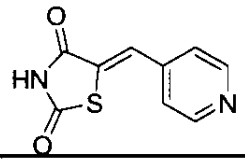
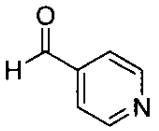
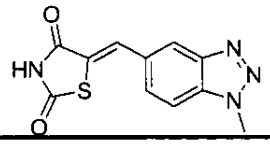
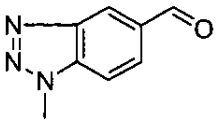
【０１２８】

【表３－１１】

66	(Z)-5-(4,5-ジメトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.58 (brs, 1H) 8.67 (d, 2H) 7.48 (d, 1H) 7.41 (d, 2H) 7.12 (d, 2H) 3.89 (s, 6H)	343	4,5-ジメトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ベンズアルデヒド 方法 32 
67	(Z)-5-((1H-インドール-3-イル)メチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.21 (dddd, 2H) 7.50 (d, 1H) 7.71 (d, 1H) 7.87 (d, 1H) 7.99 (s, 1H) 12.07 (brs, 2H)	245	1H-インドール-3-カルバルデヒド 市販品 
68	(Z)-5-((1H-インダゾール-3-イル)メチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.28 (t, 1H) 7.52-7.39 (m, 1H) 7.64 (d, 1H) 8.22-8.03 (m, 2H) 12.41 (d, 1H) 13.96 (s, 1H)	246	1H-インダゾール-3-カルバルデヒド 市販品 
69	(Z)-5-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	11.99 (brs, 1H) 7.74 (brs, 1H) 7.69-7.58 (m, 1H) 7.27 (s, 1H) 6.43 (d, 1H)	223	6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド 市販品 

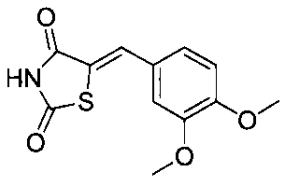
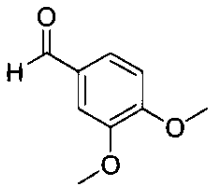
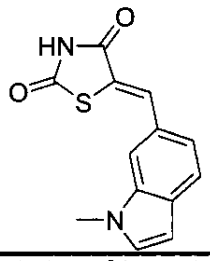
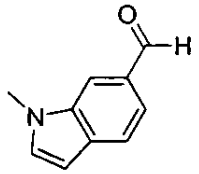
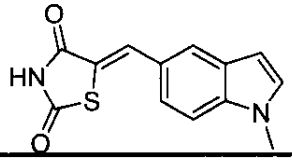
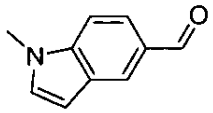
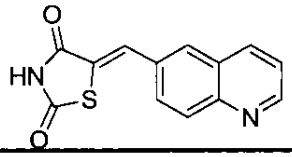
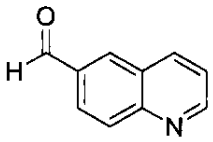
【０１２９】

【表３－１２】

70	(Z)-5-((2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.43 (brs, 1H) 12.16 (brs, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.69 (dd, 1H) 7.57 (d, 1H) 6.38 (t, 1H)	223	2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド 市販品 
71	(Z)-5-((1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	13.51 (brs, 1H) 12.37 (brs, 1H) 8.20 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.74 (s, 1H)	196	1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド 市販品 
72	(Z)-5-(ピリジン-4-イルメチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.61 (brs, 1H) 8.71 (d, 2H) 7.74 (s, 1H) 7.53 (d, 2H)	207	4-ピリジンカルボキサルデヒド 市販品 
73	(5Z)-5-[(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)メチレン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.65 (brs, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.00-7.98 (m, 2H) 7.76 (d, 1H) 4.33 (s, 3H)	259	1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルバルデヒド 市販品 

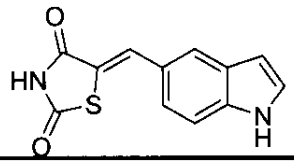
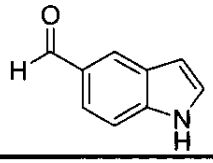
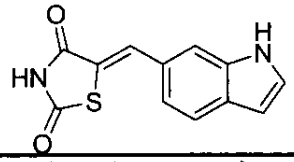
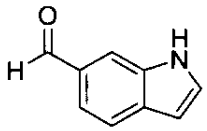
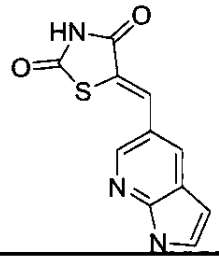
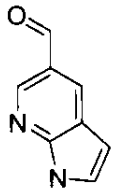
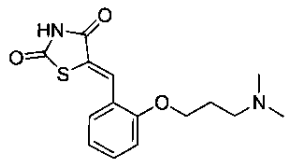
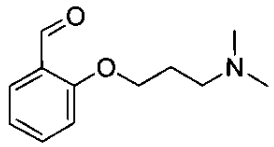
【０１３０】

【表３－１３】

74	(5Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.51 (brs, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.19-7.09 (m, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)	266	3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 市販品 
75	(5Z)-5-[(1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチレン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.49 (brs, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.68 (d, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 6.50 (s, 1H) 3.84 (s, 3H)		1-メチル-1H-インドール-6-カルバルデヒド 市販品 
76	(5Z)-5-[(1-メチル-1H-インドール-5-イル)メチレン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.45 (brs, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.84 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.44 (d, 1H) 7.38 (d, 1H) 6.57 (d, 1H) 3.82 (s, 3H)	259	1-メチル-1H-インドール-5-カルバルデヒド 市販品 
77	(5Z)-5-(キノリン-6-イルメチレン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩 	12.70 (brs, 1H) 8.97 (d, 1H) 8.51 (d, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.96-7.93 (m, 2H) 7.64-7.61 (m, 1H)	257	キノリン-6-カルバルデヒド 市販品 

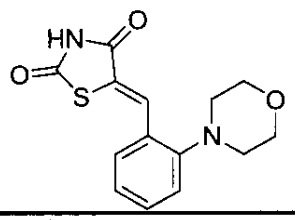
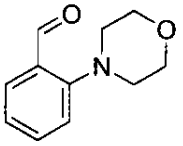
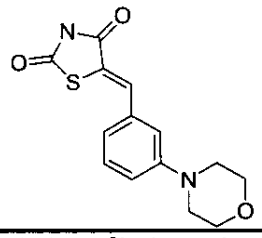
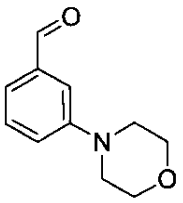
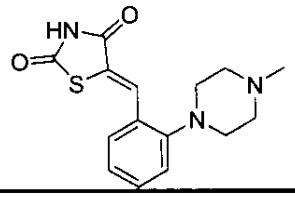
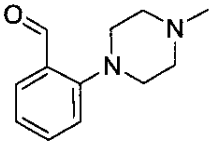
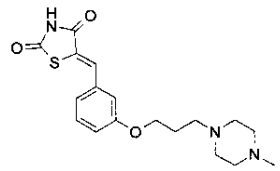
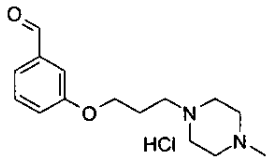
【０１３１】

【表３－１４】

78	(5Z)-5-(1H-インドール-5-イルメチレン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.43 (brs, 1H) 11.44 (brs, 1H) 7.85 (d, 1H) 7.53-7.51 (m, 2H) 7.45-7.44 (m, 1H) 7.33 (d, 1H) 6.56 (s, 1H)	245	1H-インドール-5-カルバルデヒド 市販品 
79	(5Z)-5-(1H-インドール-6-イルメチレン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン・トリフルオロ酢酸塩 	12.47 (brs, 1H) 11.48 (brs, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.69-7.66 (m, 2H) 7.55-7.52 (m, 1H) 7.23 (d, 1H) 6.51 (s, 1H)	245	1H-インドール-6-カルバルデヒド 市販品 
80	(5Z)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチレン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.02 (brs, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.15 (d, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.58 (t, 1H) 6.59 (brs, 1H)	246	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド 市販品 
81	(5Z)-5-[2-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	8.16 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.08 (d, 1H) 4.11 (t, 2H) 2.86 (t, 2H) 2.53 (s, 6H) 2.10-1.98 (m, 2H)	307	2-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンズアルデヒド 市販品 

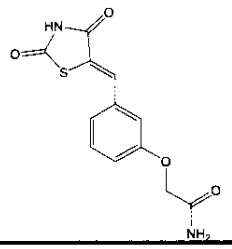
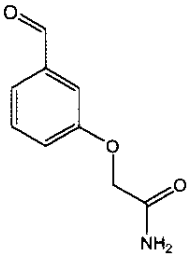
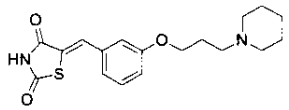
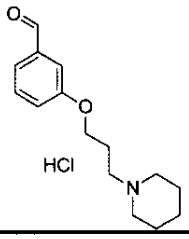
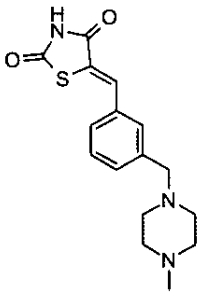
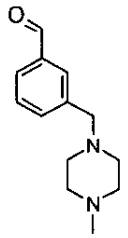
【０１３２】

【表３－１５】

82	(5Z)-5-(2-モルホリン-4-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.89 (s, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.45-7.41 (m, 1H) 7.22-7.14 (m, 2H) 3.80-3.69 (m, 4H) 2.93-2.82 (m, 4H)	291	2-モルホリン-4-イルベンズアルデヒド 市販品 
83	(5Z)-5-(3-モルホリン-4-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン・トリフルオロ酢酸塩 	12.58 (brs, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.37 (t, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.07 (dd, 1H) 7.00 (d, 1H) 3.79-3.69 (m, 4H) 3.20-3.09 (m, 4H)	290	3-モルホリン-4-イルベンズアルデヒド 市販品 
84A	(5Z)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.78 (s, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.42-7.35 (m, 1H) 7.19-7.11 (m, 2H) 2.94 (t, 4H) 2.70 (brs, 4H) 2.40 (s, 3H)	304	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 市販品 
84B	(Z)-5-(3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	11.37 (brs, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.38 (t, 1H) 7.12 (m, 2H), 6.96 (m, 1H) 4.58 (s, 3H) 4.05 (t, 2H) 3.00-2.55 (m, 10 H) 1.93 (m, 2 H)	362	3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒド塩酸塩 

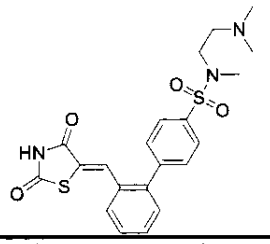
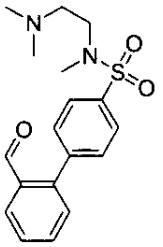
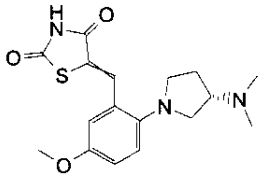
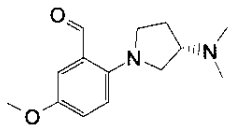
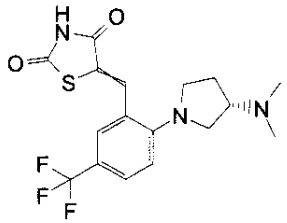
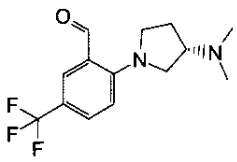
【０１３３】

【表３－１６】

84C	(Z)-2-(3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェノキシ)アセトアミド 	12.62 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.44 (t, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.14 (m, 1H) 7.05 (dd, 1H) 4.48 (s, 2H)	279	2-(3-ホルミルフェノキシ)アセトアミド 
84D	(Z)-5-(3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.30 (t, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.08 (m, 2H) 6.85 (dd, 1H) 4.01 (t, 2H) 2.45 (t, 2H) 2.40 (m, 4H) 1.88 (m, 2H) 1.50 (m, 4H) 1.38 (m, 2H)	347	3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒド塩酸塩 
84E	(Z)-5-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	7.59 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.46 (m, 2H) 7.34 (m, 1H) 3.59 (s, 2H) 2.96 (m, 4H) 2.59 (m, 4H) 2.58 (s, 3H)	318	3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアルデヒド 

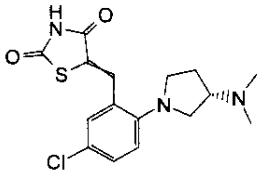
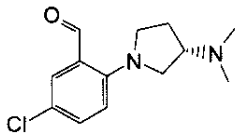
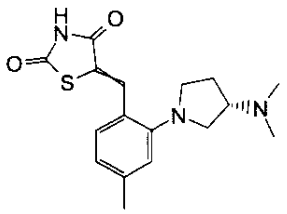
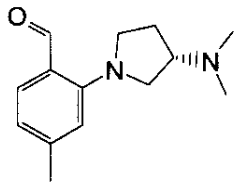
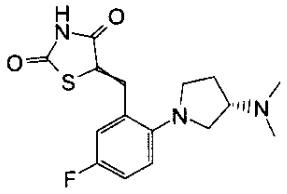
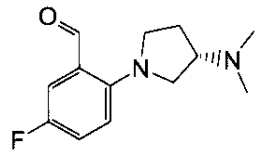
【０１３４】

【表３－１７】

84F	(Z)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2'-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-N-メチルビフェニル-4-スルホンアミド 	7.90 (d, 2H) 7.69 (d, 1H) 7.65-7.49 (m, 4H) 7.49-7.40 (m, 1H) 7.31 (s, 1H) 3.24 (t, 2H) 2.83 (t, 2H) 2.78 (s, 3H) 2.48 (s, 6H)	445	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2'-ホルミル-N-メチルビフェニル-4-スルホンアミド 方法 32B 
84G	(S)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		348	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メトキシベンズアルデヒド 方法 104 
84H	(S)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.55 (s, 1H) 11.25 (brs, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.60 (m, 1H), 7.15 (m, 1H) 4.00 (m, 1H) 3.65 (m, 2H) 3.40 (m, 1H) 3.32 (m, 1H) 2.80 (s, 6H) 2.35 (m, 1H) 2.20 (m, 1H)	386	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 方法 105 

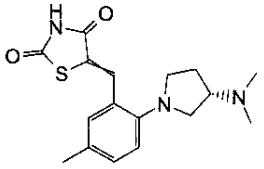
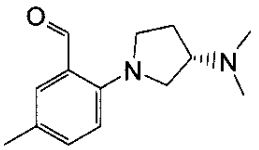
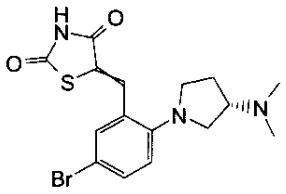
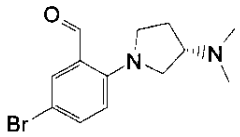
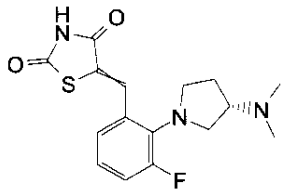
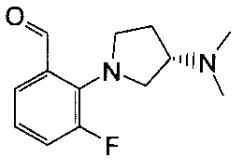
【０１３５】

【表３－１８】

84I	(S)-5-(5-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.55 (s, 1H) 7.81 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)	352	(S)-5-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 106 
84J	(S)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メチルベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		332	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メチルベンズアルデヒド 方法 107 
84K	(S)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.55 (s, 1H) 11.40 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.30-7.15 (m, 3H) 3.92 (m, 1H) 3.45 (m, 1H) 3.35 (m, 1H) 3.18 (m, 1H) 3.15 (m, 1H) 3.80 (d, 6H) 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)	336	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド 方法 108 

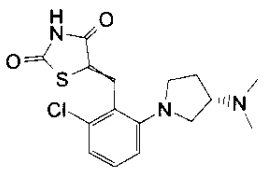
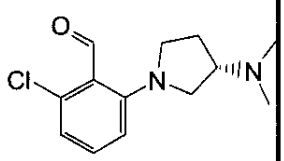
【０１３６】

【表３－１９】

84L	(S)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メチルベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		332	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メチルベンズアルデヒド 方法 109 
84M	(S)-5-(5-ブロモ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		397	(S)-5-ブロモ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 110 
84N	(S)-5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-フルオロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.55 (s, 1H) 10.34 (s, 1H) 7.87 (d, 1H) 7.33-7.21 (m, 3H) 3.93 (m, 1H) 3.40 (m, 2H) 3.25 (m, 1H) 3.18 (m, 1H) 2.79 (s, 6H) 2.26 (m, 1H) 2.12 (m, 1H)	336	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-フルオロベンズアルデヒド 方法 111 

【０１３７】

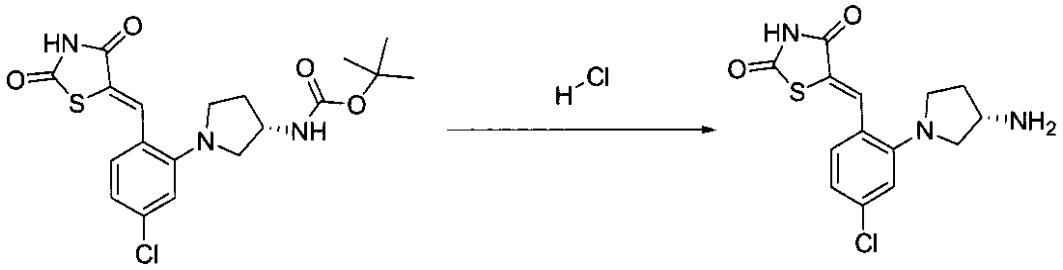
【表３－２０】

840	(S)-5-(2-クロロ-6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		352	(S)-2-クロロ-6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 方法 112 

【０１３８】

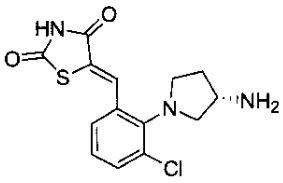
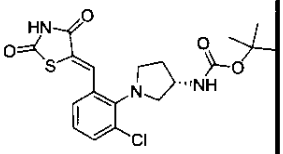
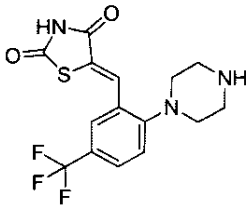
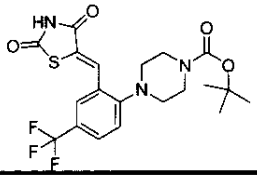
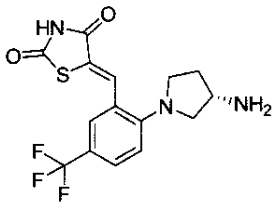
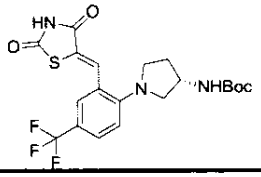
実施例８５：

【０１３９】
【化２３】



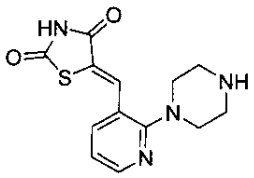
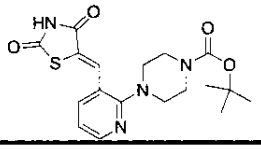
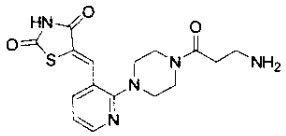
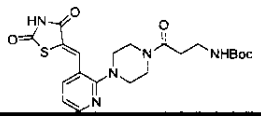
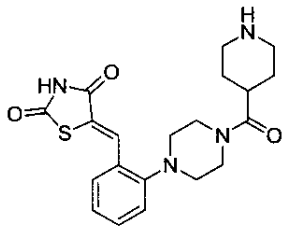
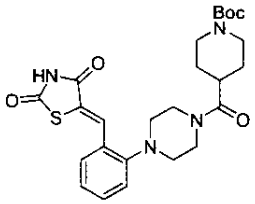
【０１４０】
（Ｓ，Ｚ）－５－（２－（３－アミノピロリジン－１－イル）－４－クロロベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩：
１００ｍＬ丸底フラスコに、磁気撹拌子、１－（５－クロロ－２－（（２，４－ジオキソチアゾリジン－５－イリデン）メチル）フェニル）ピロリジン－３－イルカルバミン酸（Ｓ，Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル（方法３３）（１．３００ｇ，３．０７ミリモル）、ＭｅＯＨ（１０．２２ｍｌ）、及びＨＣｌの１Ｎジエチルエーテル溶液（２．２９４ｍｌ，４６．００ミリモル）を入れた。この反応混合物をそのまま室温で一晩撹拌した後で、真空で濃縮して、生成物をその塩酸塩として得た。この材料をＤＭＳＯに溶かして、逆相ＨＰＬＣにより精製して画分を得て、これを真空で濃縮し、メタノール（約５ｍＬ）とジエチルエーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（約２ｍＬ）に懸濁させた。この混合物を真空で濃縮して、（Ｓ，Ｚ）－５－（２－（３－アミノピロリジン－１－イル）－４－クロロベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩（０．７１０ｇ，６４．３％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.51 (s, 1H) 8.36 (s, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.35 (d, 1H) 6.96 (dd, 2H) 3.90-3.75 (m, 1H) 3.55-3.47 (m, 1H) 3.40 (dd, 1H) 3.31-3.21 (m, 1H) 3.18-3.10 (m, 1H) 2.29-2.18 (m, 1H) 2.10-1.96 (m, 1H); m/z325。
【０１４１】
以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例８５の手順によって製造した。クロマトグラフィー後に得られる以下の親化合物は、実施例８５の記載に類似したやり方、又は類似の手順で、その対応する塩酸塩へ変換することができる。
【０１４２】

【表４－１】

実施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
86	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.69 (s, 1H) 8.35 (brs, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.41-7.35 (m, 2H) 3.95-3.88 (m, 1H) 3.53-3.26 (m, 4H) 2.37-2.31 (m, 1H) 2.08-2.01 (m, 1H)	324	1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 34 
87	(Z)-5-(2-(ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.69 (s, 1H) 9.32 (brs, 2H) 7.79 (d, 1H) 7.71 (d, 2H) 7.37 (d, 1H) 3.23 (s, 8H)	358	4-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 35 
88	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.53 (s, 1H) 8.17 (brs, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.05 (d, 1H) 3.90-3.81 (m, 1H) 3.56 (q, 1H) 3.47-3.35 (m, 2H) 3.18 (dd, 1H) 2.33-2.18 (m, 1H) 2.09-1.99 (m, 1H)	358	1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 36 

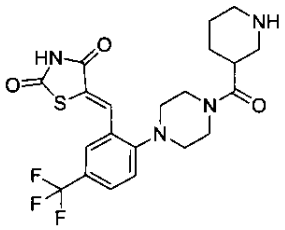
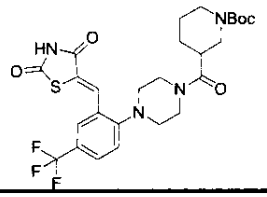
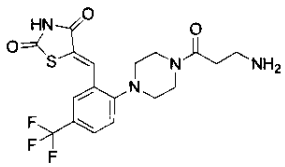
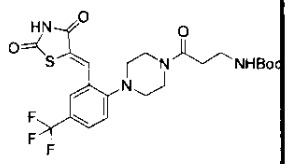
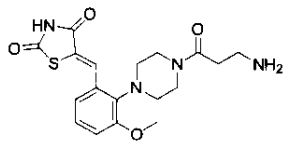
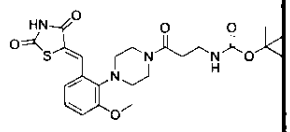
【０１４３】

【表４－２】

89	(Z)-5-((2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.65 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.33 (d, 1H) 7.83 (d, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.15 (dd, 1H) 3.41 (brs, 4H) 3.17 (brs, 4H)	291	4-(3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 37 
90	(Z)-5-((2-(4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩 	12.60 (s, 1H) 8.32 (d, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.63 (brs, 2H) 7.12 (dd, 1H) 3.57 (d, 4H) 3.17 (d, 4H) 3.00 (q, 2H) 2.70 (t, 2H)	362	3-(4-(3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 38 
91	(Z)-5-(2-(4-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	9.00 (brs, 1H) 8.67 (brs, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.57-7.52 (m, 1H) 7.30-7.16 (m, 1H) 3.71 (s, 1H) 3.63 (s, 1H) 3.34 (s, 3H) 3.31-3.22 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 3.01-2.87 (m, 5H) 1.85-1.77 (m, 4H)	401	4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 39 

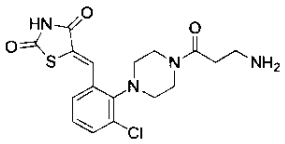
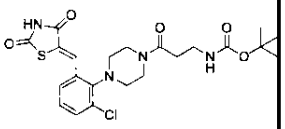
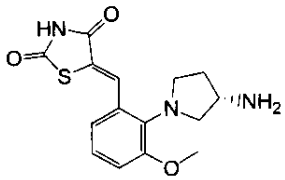
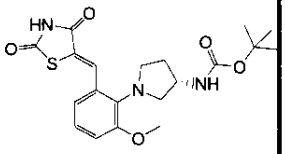
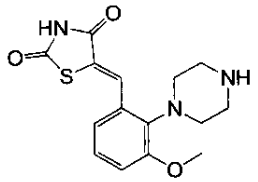
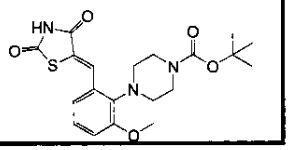
【０１４４】

【表４－３】

92	(Z)-5-(2-(4-(ピペリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.68 (s, 1H) 8.87 (s, 1H) 7.78-7.69 (m, 3H) 7.32 (d, 1H) 3.68-3.64 (m, 8H) 3.38 (tt, 1H) 3.13-2.98 (m, 4H) 1.75-1.56 (m, 4H)	469	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 40 
93	(Z)-5-(2-(4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.67 (s, 1H) 7.93 (brs, 2H) 7.78-7.68 (m, 3H) 7.32 (d, 1H) 3.69-3.59 (m, 8H) 3.00-2.74 (m, 4H)	429	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 41 
94	(Z)-5-(2-(4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.53 (brs, 1H) 8.21 (s, 1H), 7.58 (brs, 3H), 7.24 (t, 1H) 7.11 (d, 1H) 7.00 (d, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.35 (brs, 4H) 3.09-2.85 (m, 4H) 2.65 (brs, 2H)	391	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 42 

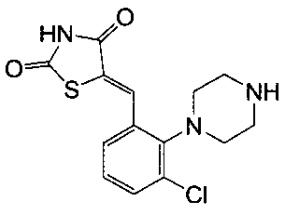
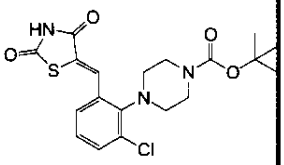
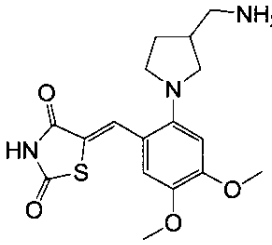
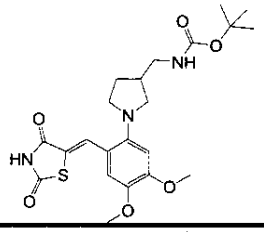
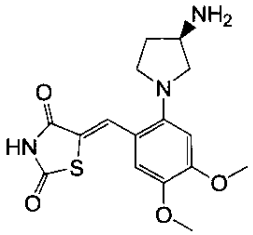
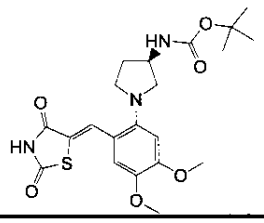
【０１４５】

【表４－４】

95	(Z)-5-(2-(4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.69 (brs, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.67 (brs, 2H) 7.55 (dd, 1H) 7.49-7.40 (m, 1H) 7.35 (t, 1H) 4.17 (brs, 1H) 3.75 (brs, 1H) 3.35 (brs, 3H) 3.13-2.84 (m, 5H) 2.74 (brs, 2H)	395	3-(4-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 43 
96	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩 	12.43 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.86 (brs, 1H) 7.16 (t, 1H) 7.05 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.30 (dd, 1H) 3.17-3.08 (m, 1H) 3.08-2.91 (m, 2H) 2.23-2.06 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H)	320	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 方法 44 
97	(Z)-5-(3-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.45 (brs, 1H) 8.59 (brs, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.15 (t, 1H) 7.02 (d, 1H) 6.89 (d, 1H) 3.67 (s, 3H) 3.17-2.99 (m, 8H)	320	4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 45 

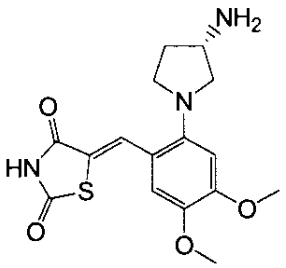
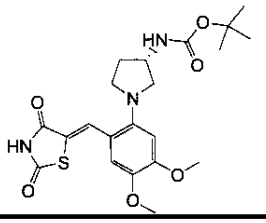
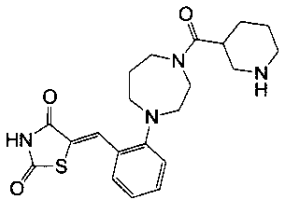
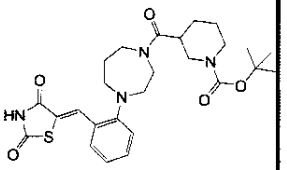
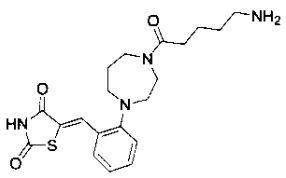
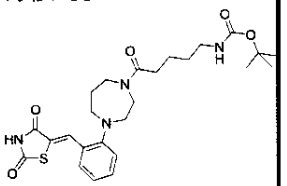
【０１４６】

【表４－５】

98	(Z)-5-(3-クロロ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.72 (brs, 1H) 9.19 (brs, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.57 (dd, 1H) 7.50-7.40 (m, 1H) 7.36 (t, 1H) 3.60 (brs, 2H), 3.51-3.29 (m, 1H) 3.29-3.12 (m, 2H) 3.06 (brs, 3H)	324	4-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 46 
99	(Z)-5-(2-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.40 (s, 1H) 9.25 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 6.97 (s, 1H) 6.73 (s, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.81 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.40-3.31 (m, 2H) 3.25-3.13 (m, 2H) 2.59 (t, 3H) 2.31 (dd, 1H) 2.08 (d, 1H)	364	(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 47 
100	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.39 (s, 1H) 8.06 (s, 2H) 7.89 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 3.84 (s, 4H) 3.73 (s, 3H) 3.35 (d, 2H) 3.20 (s, 1H) 3.07 (d, 1H) 2.28 (s, 1H) 1.97 (s, 1H)	350	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 方法 48 

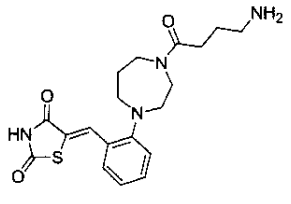
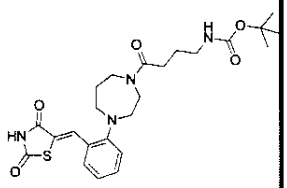
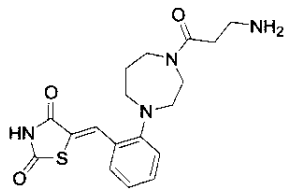
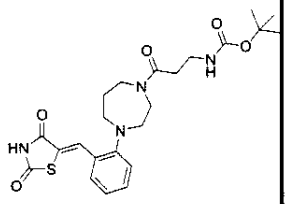
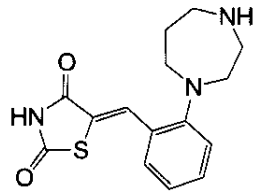
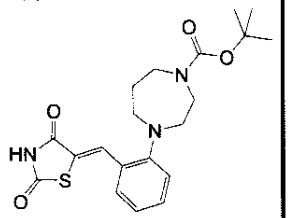
【０１４７】

【表４－６】

101	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.39 (s, 1H) 8.08 (s, 2H) 7.89 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 3.84 (s, 4H) 3.73 (s, 3H) 3.45-3.30 (m, 2H) 3.24-3.14 (m, 1H) 3.12-3.00 (m, 1H) 2.28 (s, 1H) 1.98 (s, 1H)	350	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 方法 49 
102	(Z)-5-(2-(4-(ピペリジン-3-カルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.49 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.39-7.30 (m, 2H) 7.16 (dd, 1H) 7.06 (td, 1H) 3.63-3.54 (m, 4H) 3.29-3.06 (m, 9H) 1.88-1.48 (m, 6H)	415	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 50 
103	(Z)-5-(2-(4-(5-アミノペンタノイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.57 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 7.76 (s, 2H) 7.47-7.36 (m, 2H) 7.22 (t, 1H) 7.12 (d, 1H) 3.63 (d, 4H) 3.22 (s, 1H) 3.17 (s, 1H) 3.05 (s, 2H) 2.80 (s, 2H) 2.41 (s, 1H) 2.34 (s, 1H) 1.91 (s, 1H) 1.85 (s, 1H) 1.57 (d, 4H)	403	5-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-オキソペンチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 51 

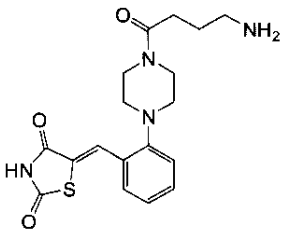
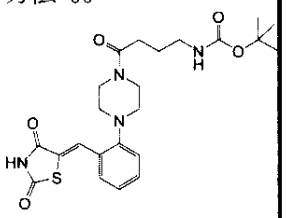
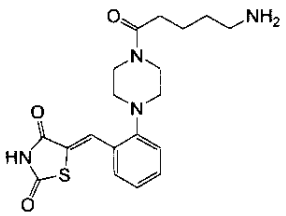
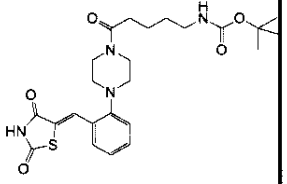
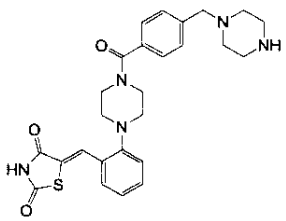
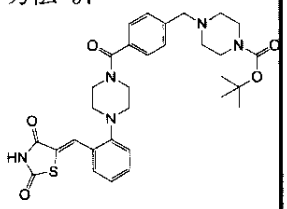
【０１４８】

【表４－７】

104	(Z)-5-(2-(4-(4-アミノブタノイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.49 (s, 1H) 7.83 (d, 1H) 7.65 (s, 2H) 7.39-7.30 (m, 2H) 7.20-7.12 (m, 1H) 7.09-7.01 (m, 1H) 3.61-3.50 (m, 4H) 3.18-3.07 (m, 2H) 2.98 (d, 2H) 2.77 (ddd, 2H) 2.37 (t, 2H) 1.85-1.66 (m, 4H).	389	4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-4-オキソブチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 52 
105	(Z)-5-(2-(4-(3-アミノプロパノイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.50 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.63 (s, 2H) 7.39-7.31 (m, 2H) 7.16 (dd, 1H) 7.10-7.01 (m, 1H) 3.64-3.52 (m, 4H) 3.20-3.09 (m, 2H) 2.97 (dt, 4 H) 2.65 (dt, 2H) 1.87-1.81 (m, 2H)	375	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 53 
106	(Z)-5-(2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.57 (s, 1H) 9.31 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.46-7.40 (m, 2H) 7.26 (d, 1H) 7.18-7.09 (m, 1H) 3.36 (d, 2H) 3.27 (d, 4H) 3.19 (dd, 2H) 2.10-2.01 (m, 2H)	304	4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 54 

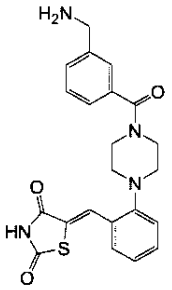
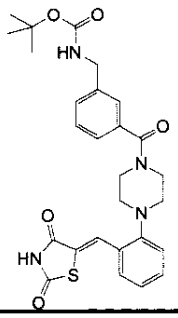
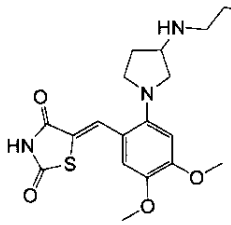
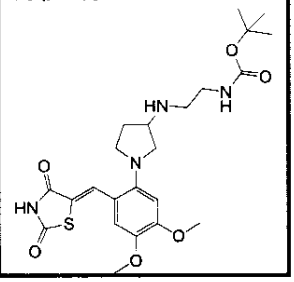
【０１４９】

【表４－８】

107	(Z)-5-(2-(4-(4-アミノブタノイル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.60 (s, 1H) 7.95 (s, 4H) 7.53-7.44 (m, 2H) 7.26-7.17 (m, 2H) 3.66-3.57 (m, 5H) 2.89 (m, 4H) 2.85-2.76 (m, 3H) 1.85-1.76 (m, 2H)	375	4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 55 
108	(Z)-5-(2-(4-(5-アミノペンタノイル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.66 (s, 1H) 8.10 (s, 2H) 7.99 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.51-7.47 (m, 1H) 7.25 (t, 2H) 3.67 (s, 4H) 2.92-2.81 (m, 6H) 2.44 (t, 2H) 1.62 (s, 4H)	389	5-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 56 
109	(Z)-5-(2-(4-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.57 (brs, 1H) 9.70 (brs, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.52 (m, 2H) 7.49-7.41 (m, 2H) 7.21 (t, 2H) 4.45 (brs, 2H) 3.81 (brs, 2H) 3.54-3.35 (m, 8H) 3.27 (brs, 2H) 2.89 (brs, 4H)	492	4-(4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 57 

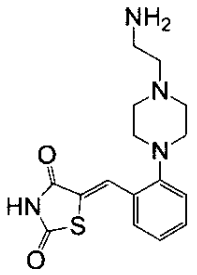
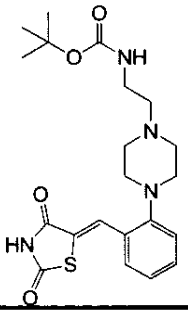
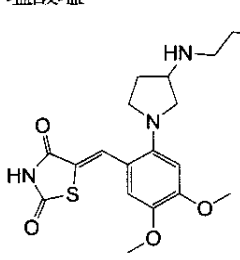
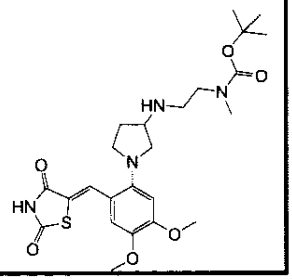
【０１５０】

【表４－９】

110	(Z)-5-(2-(4-(3-(アミノメチル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.56 (s, 1H) 8.18 (brs, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.64-7.38 (m, 6H) 7.36-7.11 (m, 2H) 4.19-4.02 (m, 2H) 3.82 (brs, 2H) 3.52 (brs, 2H) 2.92 (brs, 4H)	423	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 58 
111	(Z)-5-(2-(3-(2-アミノエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.38 (s, 1H) 9.99 (s, 1H) 8.44 (s, 2H) 7.86 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 3.93 (s, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.45-3.33 (m, 2H) 3.28-3.16 (m, 6H) 2.32 (s, 1H) 2.15 (s, 1H)	393	2-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)エチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 59 

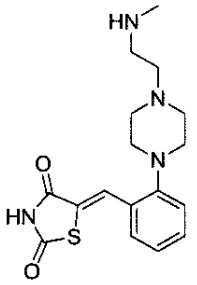
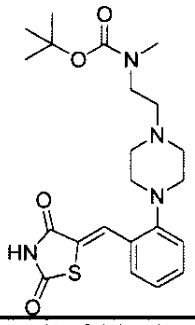
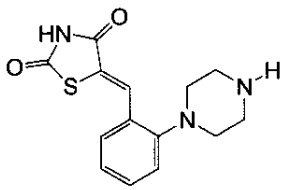
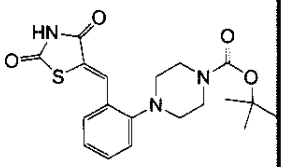
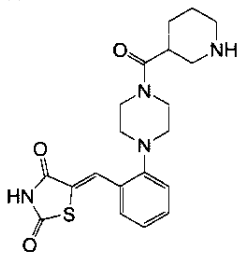
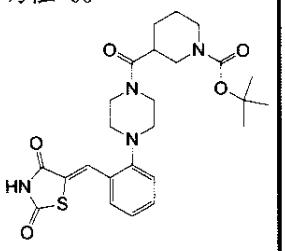
【０１５１】

【表４－１０】

112	(Z)-5-(2-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.70 (s, 1H) 11.43 (s, 1H) 8.38 (s, 3H) 7.86 (s, 1H) 7.49 (m, 2H) 7.25 (m, 2H) 3.67 (m, 2H) 3.42-3.30 (m, 8H)	333	2-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 60 
113	(Z)-5-(4,5-ジメトキシ-2-(3-(2-(メチルアミノ)エチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.39 (s, 1H) 9.93 (brs, 1H) 9.42 (brs, 1H) 7.87 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 4.00-3.91 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.44-3.16 (m, 8H) 2.62 (s, 3H) 2.40-2.31 (m, 1H) 2.20-2.14 (m, 1H)	407	2-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)エチル(メチル)カルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 61 

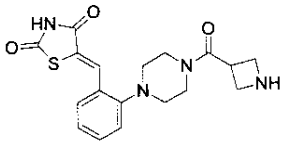
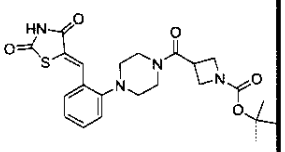
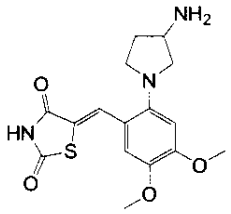
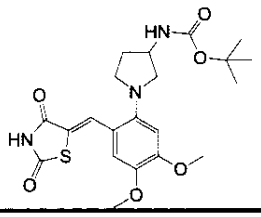
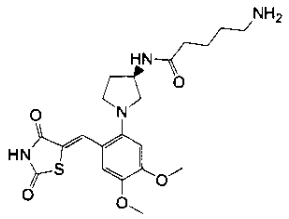
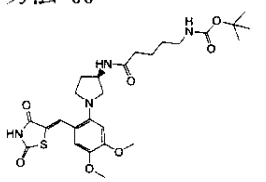
【０１５２】

【表４－１１】

114	(Z)-5-(2-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.62 (s, 1H) 11.28 (s, 1H) 9.28 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.50 (t, 1H) 7.26 (t, 1H) 3.71 (m, 4H) 3.57 (m, 2H) 3.45 (m, 2H) 3.26 (m, 4H) 2.62 (s, 3H)	347	2-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 62 
115	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.61 (s, 1H) 9.21 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.49 (t, 2H) 7.24 (t, 2H), 3.25 (s, 4H) 3.12 (s, 4H)	290	4-[2-[(Z)-(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 実施例 58 
116	5-(2-(4-(ピペリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.60 (s, 1H) 9.10 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.51-7.43 (m, 1H) 7.21 (t, 2H) 5.14 (m, 4H) 3.67 (m, 3H) 3.17 (m, 2H) 2.91-2.88 (m, 4H) 1.86 (s, 1H) 1.81-1.71 (m, 2H) 1.57 (d, 1H)	401	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 63 

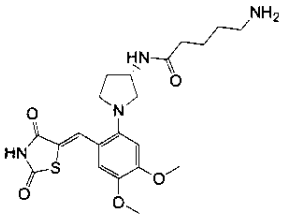
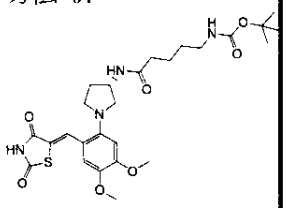
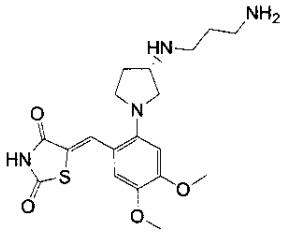
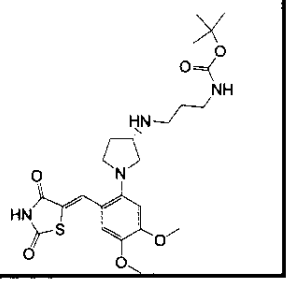
【０１５３】

【表４－１２】

117	(5Z)-5-[2-[4-(アゼチジン-3-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.59 (s, 1H) 9.15 (s, 1H) 8.86 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.47 (ddd, 2H) 7.25-7.16 (m, 1H) 4.15-4.05 (m, 4H) 4.01-3.91 (m, 1H) 3.71 (m, 2H) 3.42 (s, 2H) 2.89 (d, 4H)	373	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 64 
118	(5Z)-5-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.38 (s, 1H) 8.34 (s, 2H) 7.90 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 3.89-3.80 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 3.46-3.34 (m, 2H) 3.23-3.13 (m, 1H) 3.10 (dd, 1H) 2.28 (dd, 1H) 2.01 (d, 1H)	351	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 方法 65 
119	(R,Z)-5-アミノ-N-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)ペンタンアミド塩酸塩 	12.24 (s, 1H) 8.07 (d, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.60 (brs, 2H) 6.88 (s, 1H) 6.55 (s, 1H) 4.22 (d, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.30-3.15 (m, 2H) 3.15-2.98 (m, 1H) 2.86 (dd, 1H) 2.70 (d, 2H) 2.17-1.92 (m, 3H) 1.76 (brs, 1H) 1.52-1.25 (m, 4H)	449	5-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)-5-オキソペンチルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 方法 66 

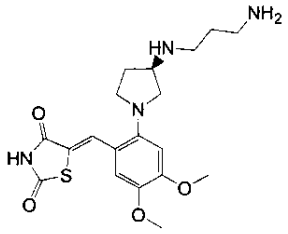
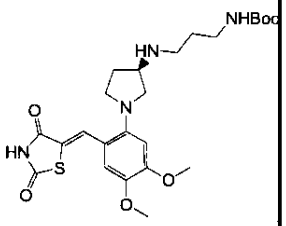
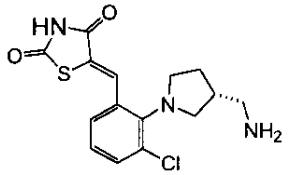
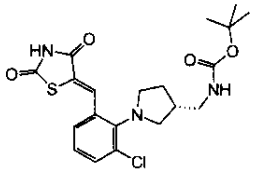
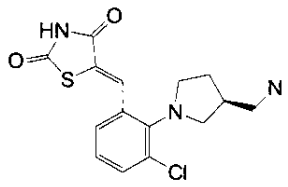
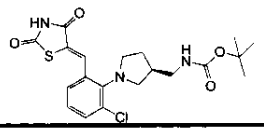
【０１５４】

【表４－１３】

120	(S, Z)-5-アミノ-N-(1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4, 5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)ペンタンアミド塩酸塩 	12.24 (s, 1H) 8.07 (d, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.60 (brs, 2H) 6.88 (s, 1H) 6.55 (s, 1H) 4.22 (d, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.30-3.15 (m, 2H) 3.15-2.98 (m, 1H) 2.86 (dd, 1H) 2.70 (d, 2H) 2.17-1.92 (m, 3H) 1.76 (brs, 1H) 1.52-1.25 (m, 4H)	449	5-(1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4, 5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)-5-オキソペンチルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 67 
121	(S, Z)-5-(2-(3-(3-アミノプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.50 (s, 1H) 9.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 4.21-4.11 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.42-3.25 (m, 8H) 2.45 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.32 (m, 2H)	407	3-(1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4, 5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)プロピルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 68 

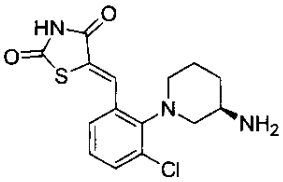
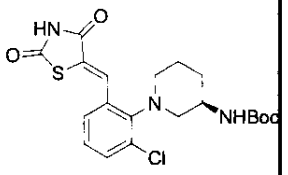
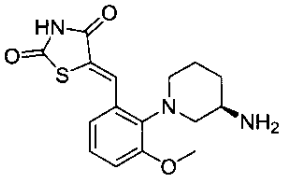
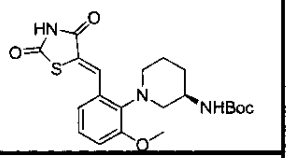
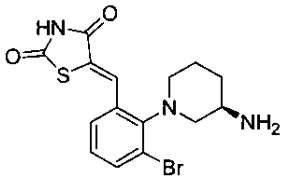
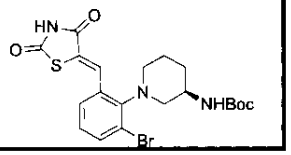
【０１５５】

【表４－１４】

122A	(R, Z)-5-(2-(3-(3-アミノプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.44 (s, 1H) 9.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 4.21-4.11 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.42-3.25 (m, 8H) 2.45 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.32 (m, 2H)	407	3-(1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4, 5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)プロピルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 69 
122B	(R, Z)-5-(2-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	(400 MHz, MeOD) ppm 8.08 (s, 1H) 7.49 (dd, 2H) 7.31 (t, 1H) 3.56 (t, 1H) 3.42 - 3.51 (m, 1H) 3.38 (td, 1H) 3.09 - 3.15 (m, 2H) 2.71 - 2.78 (m, 1H) 2.26 - 2.36 (m, 1H) 1.86 - 1.96 (m, 1H) 1.31 (dd, 1H)	338	(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 132 
122C	(S, Z)-5-(2-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	(400 MHz, MeOD) ppm 8.07 (s, 1H) 7.49 (dd, 2H) 7.31 (t, 1H) 3.56 (t, 1H) 3.42-3.51 (m, 2H) 3.38 (td, 1H) 3.07-3.16 (m, 2H) 2.67-2.79 (m, 1H) 2.24-2.36 (m, 1H) 1.90 (dd, 1H)	338	(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 133 

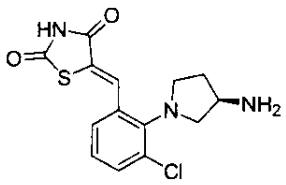
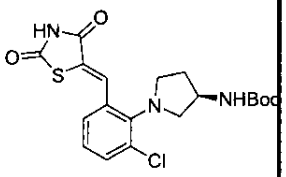
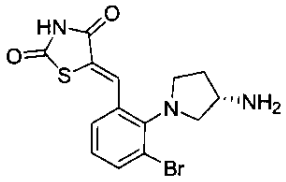
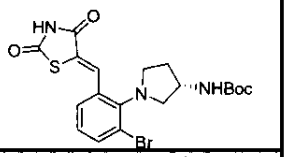
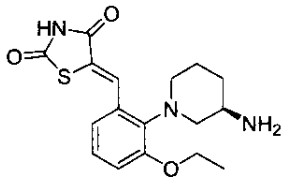
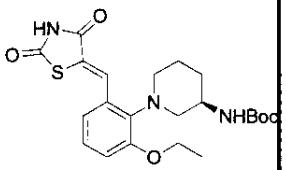
【０１５６】

【表４－１５】

122D	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.70 (s, 1H) 8.17 (brs, 3H) 8.01 (s, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.41-7.31 (m, 2H) 3.40-3.10 (m, 4H) 2.84-2.81 (m, 1H) 2.12-2.10 (m, 1H) 1.80-1.58 (m, 3H)	338	1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 134 
122E	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 	12.60 (s, 1H) 8.12 (brs, 4H) 7.28-7.02 (m, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.18-2.87 (m, 5H) 2.10-2.07 (m, 1H) 1.75-1.38 (m, 3H)	334	1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 135 
122F	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-ブロモベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.70 (s, 1H) 8.15 (brs, 3H) 8.01 (s, 1H) 7.74-7.69 (m, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.26 (t, 1H) 3.27-2.99 (m, 4H) 2.82-2.80 (m, 1H) 2.12-2.10 (m, 1H) 1.76-1.40 (m, 3H)	383	1-(2-ブロモ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 136 

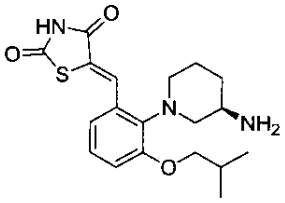
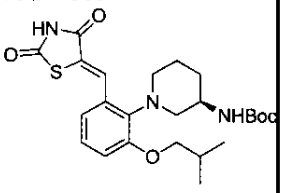
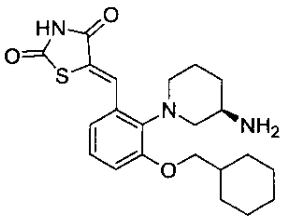
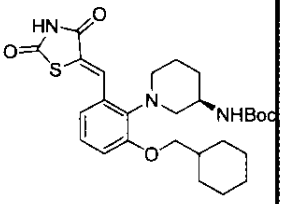
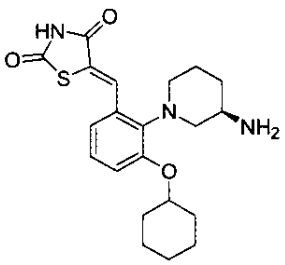
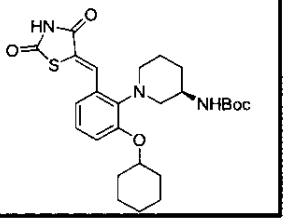
【０１５７】

【表４－１６】

122G	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.67 (brs, 1H) 8.30 (brs, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.41-7.31 (m, 2H) 3.87 (brs, 1H) 3.50-3.27 (m, 4H) 2.40-2.28 (m, 1H) 2.08-1.95 (m, 1H)	324	1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 137 
122H	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-ブロモベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 	12.68 (brs, 1H) 8.31 (brs, 3H) 7.90 (s, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.29 (t, 1H) 3.75 (brs, 1H) 3.55 (t, 1H) 3.38-3.25 (m, 3H) 2.40-2.32 (m, 1H) 2.12-2.02 (m, 1H)	370	1-(2-ブロモ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 138 
122I	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-エトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.58 (s, 1H) 8.13-8.09 (m, 4H) 7.26-7.24 (m, 1H) 7.16-7.14 (m, 1H) 7.03-7.01 (m, 1H) 4.07 (q, 2H) 3.78-3.67 (m, 2H) 3.22-3.07 (m, 3H) 2.10-2.07 (m, 1H) 1.76-1.55 (m, 3H) 1.38 (t, 3H)	348	1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-エトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 139 

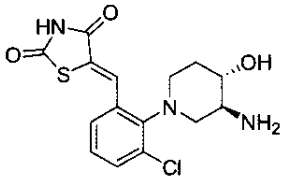
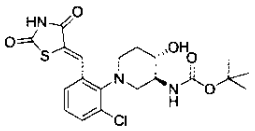
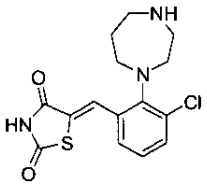
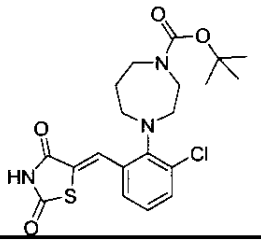
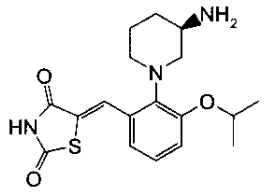
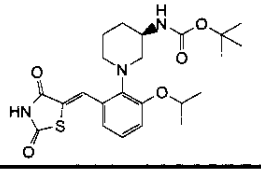
【０１５８】

【表４－１７】

122J	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-イソブトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル塩酸塩 	12.60 (s, 1H) 8.18 (brs, 3H) 8.15 (s, 1H) 7.26 (t, 1H) 7.15 (d, 1H) 7.02 (d, 1H) 3.84-3.74 (m, 2H) 3.20-3.02 (m, 4H) 2.74 (d, 1H) 2.14- 2.07 (m, 2H) 1.73-1.21 (m, 3H) 1.03 (d, 6H)	376	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-イソブトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 方法 140 
122K	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(シクロヘキシルメトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.60 (s, 1H) 8.14 (brs, 4H) 7.25 (t, 1H) 7.14 (d, 1H) 7.00 (d, 1H) 3.82 (brs, 2H) 3.29-3.00 (m, 4H) 2.75-2.72 (m, 1H) 2.12-2.10 (m, 1H) 1.86-1.50 (m, 8H) 1.35-1.03 (m, 6H)	416	1-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 方法 141 
122L	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(シクロヘキシルオキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 		402	1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 方法 142 

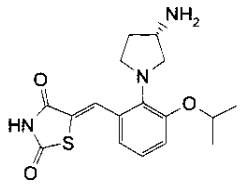
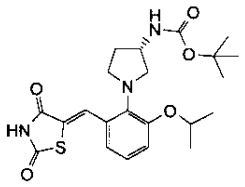
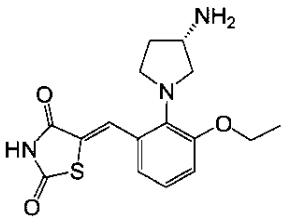
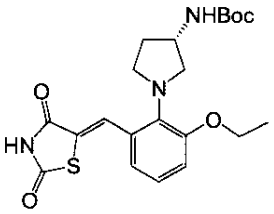
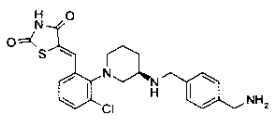
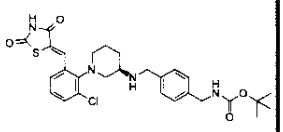
【０１５９】

【表４－１８】

122M	(±)-(Z)-5-(2-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.68 (s, 1H) 8.01 (brs, 4H) 7.53 (d, 1H) 7.44-7.42 (m, 1H) 7.35 (t, 1H) 5.72-5.70 (m, 1H) 3.32-3.22 (m, 2H) 3.20-3.11 (m, 3H) 1.96-1.94 (m, 1H) 1.40-1.37 (m, 1H)	354	1-(2-クロロ-6-((Z)-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル 方法 143 
122N	(Z)-5-(3-クロロ-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.73 (brs, 1H), 9.18 (brs, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (dt, 2H), 3.65 (brs, 1H), 3.34-3.30 (m, 5H), 3.04 (brs, 2H), 2.14 (brs, 2H)	338	4-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 方法 144 
1220	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-イソプロポキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.61 (brs, 1H) 8.33 (brs, 3H) 8.15 (brs, 1H) 7.34-7.09 (m, 2H) 6.99 (d, 1H) 4.67 (ddd, 1H) 3.28 (brs, 1H) 3.07 (brs, 3H) 2.70 (brs, 1H) 2.12 (brs, 1H) 1.73 (brs, 1H) 1.57 (brs, 1H) 1.51-1.21 (m, 7H)	362	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-イソプロポキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 方法 145 

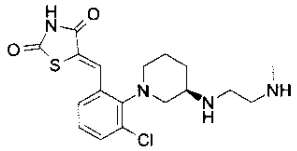
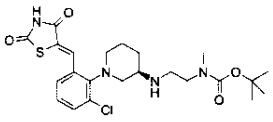
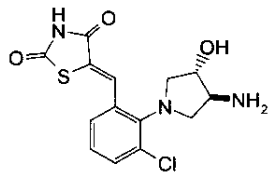
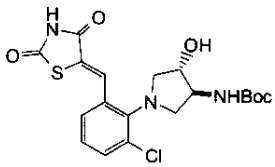
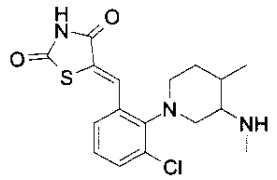
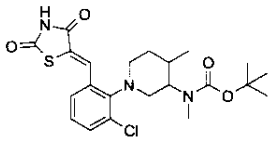
【０１６０】

【表４－１９】

122P	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-イソプロポキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.58 (brs, 1H) 8.52 (brs, 3H) 8.08 (s, 1H) 7.39-7.10 (m, 2H) 6.99 (d, 1H) 4.70 (d, 1H) 3.78 (brs, 1H) 3.52-3.33 (m, 1H) 3.33-3.03 (m, 3H) 2.28 (brs, 1H) 2.00 (d, 1H) 1.32 (d, 6H)	348	1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-イソプロポキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 146 
122Q	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-エトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.58 (brs, 1H) 8.48 (brs, 3H) 8.09 (s, 1H) 7.26 (t, 1H) 7.16 (d, 1H) 7.02 (d, 1H) 4.09 (q, 2H) 3.80 (d, 1H) 3.47 (dd, 1H) 3.28 (m, 1H) 3.21 (dd, 1H) 2.29 (d, 1H) 2.01 (dd, 1H) 1.40 (t, 3H)	334	1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-エトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 147 
122R	(R, Z)-5-(2-(3-(4-(アミノメチル)ベンジルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	9.62 (brs, 1H) 8.46 (brs, 3H) 7.66-7.49 (m, 5H) 7.47-7.34 (m, 2H) 4.26-4.12 (m, 2H) 4.09-3.94 (m, 2H) 3.42-3.25 (m, 4H) 2.83 (brs, 1H) 2.36 (s, 1H) 1.85 (m, 1H) 1.62 (d, 2H)	457	4-((1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルアミノ)メチル)ベンジルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 実施例 167 

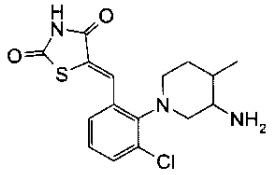
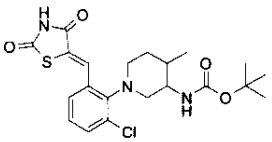
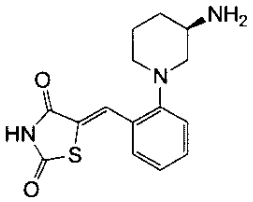
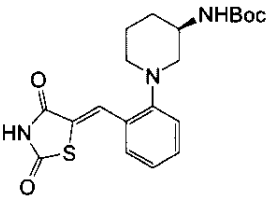
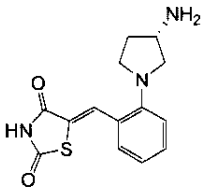
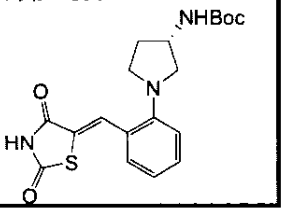
【０１６１】

【表４－２０】

122S	(R, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(2-(メチルアミノ)エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.68 (brs, 1H) 9.68 (brs, 2H) 9.21 (brs, 2H) 8.05 (s, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.50-7.42 (m, 1H) 7.37 (t, 1H) 3.75-3.65 (m, 5H) 3.63-3.57 (m, 2H) 3.16 (d, 1H) 2.82 (brs, 1H) 2.60 (brs, 3H) 2.37-2.28 (m, 1H) 1.80 (d, 1H) 1.65 (m, 1H) 1.54 (brs, 1H)	395	2-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルアミノ)エチル(メチル)カルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 実施例 168 
122T	(Z)-5-(2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.68 (brs, 1H) 8.50 (brs, 3H) 8.10-7.81 (m, 1H) 7.58 (dd, 1H) 7.51-7.27 (m, 2H) 4.56-4.28 (m, 1H) 3.84 (brs, 1H) 3.66-3.40 (m, 4H) 3.39-3.23 (m, 1H)	339	(3S, 4S)-1-(2-クロロ-6-((Z)-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 方法 151 
122U	(Z)-5-(3-クロロ-2-(4-メチル-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.69 (brs, 1H) 8.63 (brs, 2H) 8.02 (s, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.47-7.31 (m, 2H) 3.58 (m, 1H) 3.07 (m, 1H) 2.67 (brs, 1H) 2.58 (brs, 3H) 2.40 (m, 1H) 1.87 (m, 1H) 1.68 (m, 1H) 1.29 (m, 1H) 1.07 (d, 3H) 0.87 (d, 1H)	365	1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-メチルピペリジン-3-イル(メチル)カルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 152 

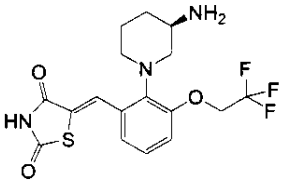
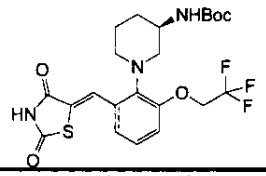
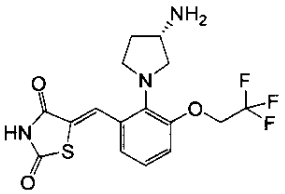
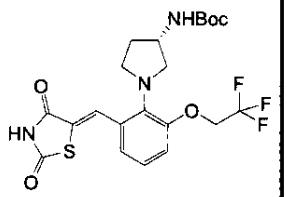
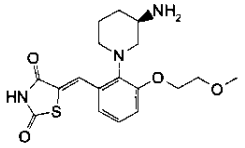
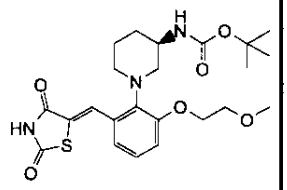
【０１６２】

【表４－２１】

122V	(Z)-5-(2-(3-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 		351	1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 153 
122W	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.58 (s, 1H), 8.44 (brs, 3H) 7.89 (s, 1H) 7.54-7.34 (m, 2H) 7.27-7.05 (m, 2H) 3.26 (d, 2H) 2.94 (d, 1H), 2.87-2.61 (m, 2H) 2.05 (brs, 1H) 1.85 (brs, 1H) 1.75-1.47 (m, 2H)	304	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 方法 154 
122X	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.49 (s, 1H) 8.50 (brs, 3H) 7.91 (s, 1H) 7.44-7.22 (m, 2H) 7.07-6.79 (m, 2H) 3.83 (d, 1H) 3.51-3.29 (m, 2H) 3.28-3.17 (m, 2H) 2.27 (dd, 1H), 2.11-1.94 (m, 1H)	290	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 方法 155 

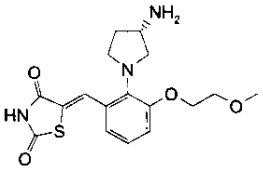
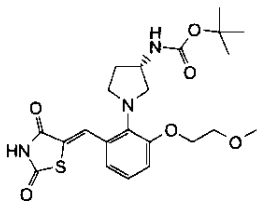
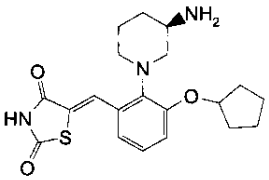
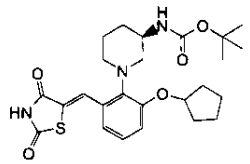
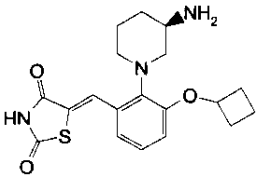
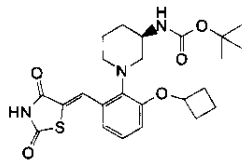
【０１６３】

【表４－２２】

122Y	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.57 (brs, 1H) 8.03 (brs, 1H) 7.90 (brs, 3H) 7.36-7.13 (m, 2H) 7.07 (d, 1H) 4.85-4.55 (m, 2H) 2.98 (brs, 4H) 2.74 (brs, 1H) 2.02 (d, 1H) 1.69 (d, 1H) 1.54 (d, 1H) 1.30 (brs, 1H)	402	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 156 
122Z	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.52 (brs, 1H) 8.21-7.91 (m, 4H) 7.34-7.14 (m, 2H) 7.07 (d, 1H) 4.88-4.72 (m, 2H) 3.74 (d, 1H) 3.40 (dd, 1H) 3.22 (td, 1H) 3.18-3.10 (m, 1H) 3.06 (dd, 1H) 2.30-2.10 (m, 1H) 1.90 (dd, 1H)	388	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 157 
122AA	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.67 (brs, 1H) 8.30 (brs, 3H) 8.20 (brs, 1H) 7.33 (brs, 1H) 7.25 (brs, 1H) 7.10 (d, 1H) 4.68 (brs, 3H) 4.22 (t, 2H) 3.91-3.65 (m, 2H) 3.42 (s, 3H) 3.29 (brs, 1H) 2.80 (brs, 1H) 2.18 (brs, 1H) 1.81 (brs, 1H) 1.68 (brs, 1H) 1.48 (brs, 1H)	378	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 158 

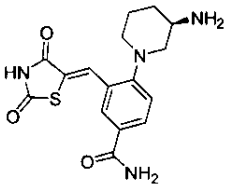
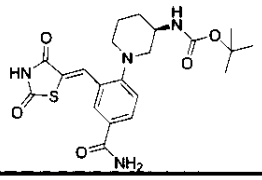
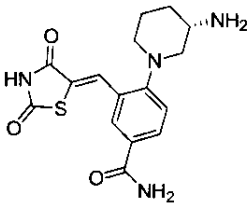
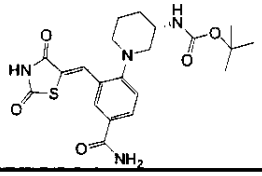
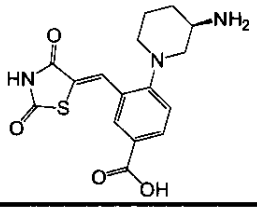
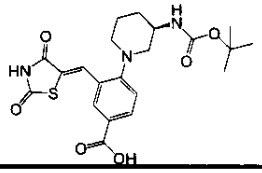
【０１６４】

【表４－２３】

122AB	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.58 (brs, 1H) 8.42 (brs, 3H) 8.10 (s, 1H) 7.28 (t, 1H) 7.23-7.11 (m, 1H) 7.04 (d, 1H) 4.27-3.97 (m, 2H) 3.85 (d, 1H) 3.78-3.63 (m, 2H) 3.49 (dd, 1H) 3.34 (s, 3H) 3.27 (td, 1H) 3.22-3.06 (m, 2H) 2.30 (dd, 1H) 2.02 (dd, 1H)	364	1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 159 
122AC	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(シクロペンチルオキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.37 (brs, 1H) 8.00 (brs, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.02 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 6.77 (d, 1H) 3.02-2.91 (m, 1H) 2.82 (d, 3 H) 2.48 (brs, 1H) 1.89-1.40 (m, 12 H) 1.16 (brs, 1H)	388	1-(2-(シクロペンチルオキシ)-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 160 
122AD	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-シクロブトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.60 (brs, 1H) 8.14 (brs, 4H) 7.23 (d, 1H) 7.00 (dd, 2H), 4.86-4.67 (m, 1H) 3.25 (m, 1H) 3.05 (m, 2 H) 2.74 (brs, 1H) 2.49-2.35 (m, 2H) 2.21-1.95 (m, 3H) 1.93-1.76 (m, 2H) 1.67 (td, 3 H) 1.42 (brs, 1H)	374	1-(2-シクロブトキシ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 161 

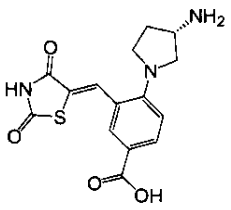
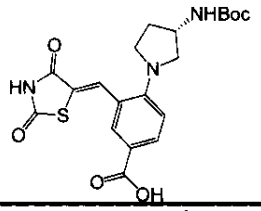
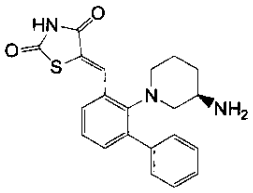
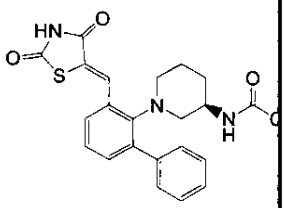
【０１６５】

【表４－２４】

122AE	(R, Z)-4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ベンズアミド塩酸塩 		347	1-(4-カルバモイル-2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 162 
122AF	(S, Z)-4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ベンズアミド塩酸塩 		347	1-(4-カルバモイル-2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(S, Z)-tert-ブチル 方法 163 
122AG	(R, Z)-4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)安息香酸・塩酸塩 		348	(R, Z)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)安息香酸 方法 164 

【０１６６】

【表４－２５】

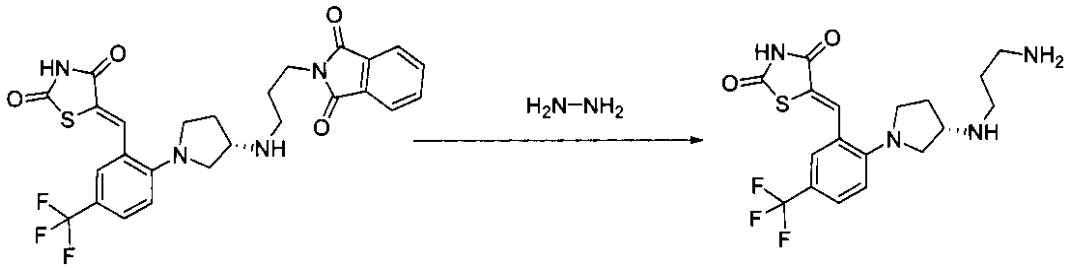
122AH	(S, Z)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)安息香酸 		333	(S, Z)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)安息香酸 方法 165 
122AI	(R, Z)-5-((2-(3-アミノピペリジン-1-イル)ビフェニル-3-イル)メチレン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	12.64 (brs, 1H) 8.09 (brs, 3H) 7.92 (s, 1H) 7.56-7.36 (m, 4H) 7.36-7.16 (m, 4H) 3.06 (brs, 1H) 3.00 (brs, 1H) 2.72 (d, 1H) 2.35 (brs, 2H) 2.05 (brs, 1H) 1.58 (brs, 2H) 1.32-1.15 (m, 1H)	380	1-(3-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ビフェニル-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 方法 166 

【０１６７】

実施例１２３：

【０１６８】

【化２４】



【０１６９】

（Ｓ，Ｚ）－５－（２－（３－（３－アミノプロピルアミノ）ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩：

２５ｍＬ丸底フラスコに、磁気撹拌子、（Ｓ，Ｚ）－５－（２－（３－（３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）プロピルアミノ）ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン（方法７０）（０．２７１ｇ，０．５０ミリモル）、ＥｔＯＨ（２．４８８ｍｌ）、及びヒドラジン（０．０２３ｍｌ，０．７５ミリモル）を入れた。この反応物を室温で３０分間撹拌してから、セライトのベッドに通して濾過した。濾液を真空で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／水）により精製して画分を得て、これを真空で濃縮し、メタノール（約５ｍＬ）とジエチルエーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（約２ｍＬ）に懸濁させ、真空で濃縮して、（Ｓ，Ｚ）－５－（

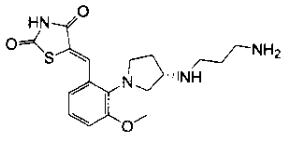
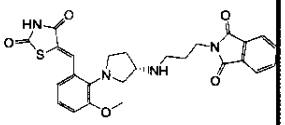
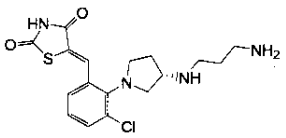
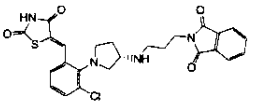
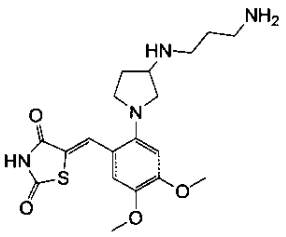
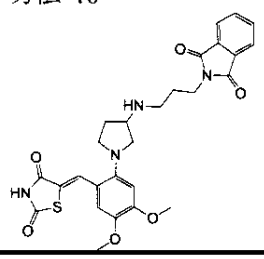
２－（３－（３－アミノプロピルアミノ）ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩（０．０７１ｇ，２９．３％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.52 (s, 1H) 9.49 (s, 1H) 8.08 (br s, 2H) 7.93 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.61 (d, 1H) 7.08 (d, 1H) 3.88-3.81 (m, 1H) 3.53-3.33 (m, 4H) 3.08-3.05 (m, 2H) 2.92-2.89 (m, 2H) 2.33-2.19 (m, 2H) 2.04-1.96 (m, 2H); m/z415。

【０１７０】

以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例１２３の手順によって製造した。クロマトグラフィー後に得られる以下の親化合物は、実施例１２３の記載に類似したやり方で、その対応する塩酸塩へ変換することができる。

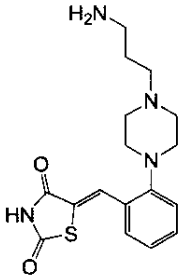
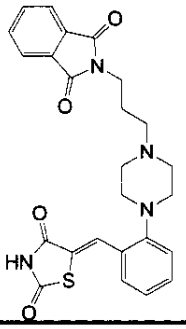
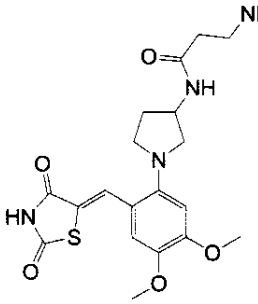
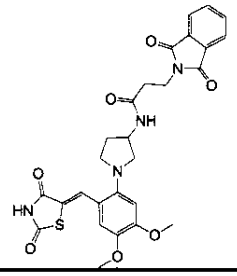
【０１７１】

【表５－１】

実施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
124	(S, Z)-5-(2-(3-(3-アミノプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.59 (brs, 1H) 9.30 (brs, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.07 (brs, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.21 (d, 1H) 7.08 (d, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.46-3.44 (m, 1H) 3.39-3.25 (m, 2H) 3.17-2.99 (m, 4H) 2.96-2.91 (m, 2H) 2.19-2.10 (m, 2H) 2.08-1.99 (m, 2H)	377	(S, Z)-5-(2-(3-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 方法 71 
125	(S, Z)-5-(2-(3-(3-アミノプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 	12.72 (brs, 1H) 9.50 (brs, 1H) 8.10 (brs, 2H) 7.96 (s, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.46-7.39 (m, 2H) 3.95-3.91 (m, 1H) 3.51-3.20 (m, 4H) 2.99-2.92 (m, 2H) 2.44-2.38 (m, 2H) 2.21-2.11 (m, 2H) 2.08-1.99 (m, 2H)	382	(S, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 方法 72 
126	(Z)-5-(2-(3-(3-アミノプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	12.40 (s, 1H) 9.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 4.21-4.11 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.42-3.25 (m, 8H) 2.45 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.32 (m, 2H)	407	(Z)-5-(2-(3-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 方法 73 

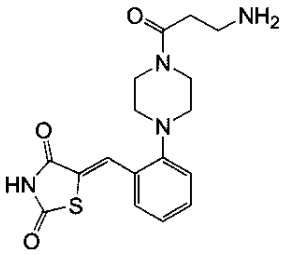
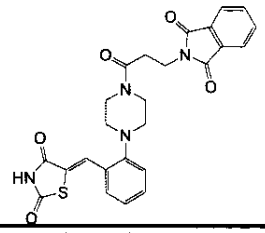
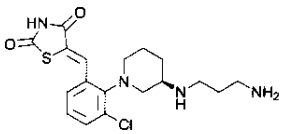
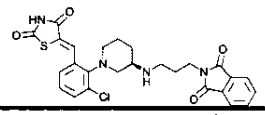
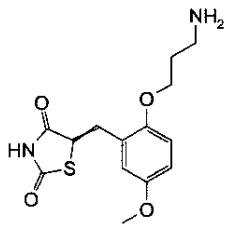
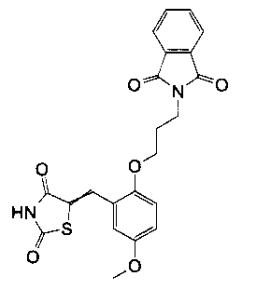
【０１７２】

【表５－２】

127	(Z)-5-(2-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.64 (s, 1H) 11.50 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.49 (t, 2H) 7.24 (t, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.32-3.16 (m, 8H) 2.93 (d, 2H) 2.18-2.07 (m, 2H)	347	(Z)-5-(2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 方法 74 
128	(Z)-3-アミノ-N-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド塩酸塩 	12.34 (s, 1H) 8.46 (d, 1H) 7.86 (s, 3H) 6.95 (s, 1H) 6.63 (s, 1H) 4.36-4.26 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.72 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 3H) 3.02-2.93 (m, 3H) 2.18 (dd, 2H) 1.86 (dd, 1H)	421	(Z)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-N-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド 方法 75 

【０１７３】

【表５－３】

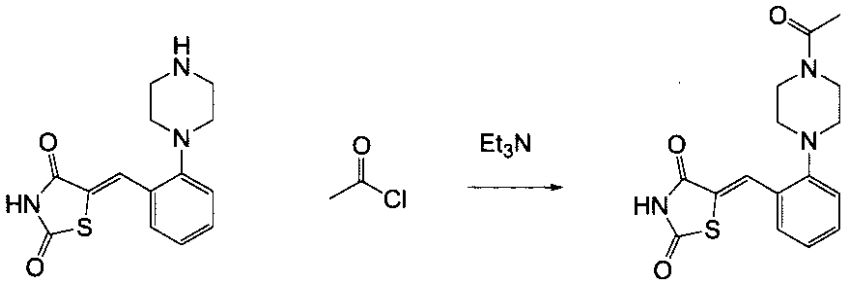
129A	(5Z)-5-[2-[4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 	12.59 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.82 (s, 2H) 7.51-7.44 (m, 2H) 7.26-7.17 (m, 2H) 3.66 (m, 2H) 3.59 (m, 2H) 3.08-2.97 (m, 2H) 2.96-2.86 (m, 4H) 2.74 (m, 2H)	361	(5Z)-(2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 方法 76 
129B	(R,Z)-5-(2-(3-(3-アミノプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.69 (brs, 1H) 9.31 (brs, 1H) 8.05 (s, 3H) 7.56 (d, 1H) 7.49-7.41 (m, 1H) 7.37 (t, 1H) 3.76-3.65 (m, 3H) 3.16 (brs, 1H) 3.04 (brs, 2H) 2.94-2.75 (m, 3H) 2.33 (brs, 1H) 2.04-1.92 (m, 2H) 1.78 (d, 1H) 1.65 (m, 1H), 1.50 (m, 1H)	395	(R,Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 方法 171 
129C	5-(2-(3-アミノプロポキシ)-5-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.64 (brs, 1H) 7.94 (brs, 4H) 7.11 (m, 2H) 6.93 (s, 1H) 4.13 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 2.97 (m, 2H) 2.06 (m, 2H)	309	5-(2-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)-5-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 方法 148 

【０１７４】

実施例１３０：

【０１７５】

【化２５】



【０１７６】

（５Ｚ）－５－［２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ベンジリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン：

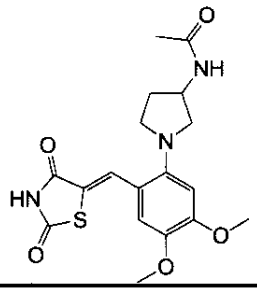
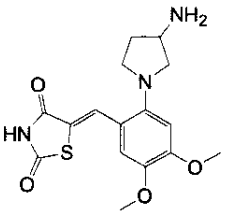
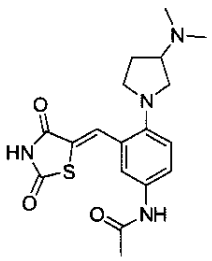
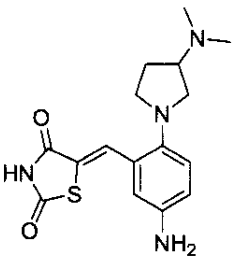
（５Ｚ）－５－（２－ピペラジン－１－イルベンジリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン（実施例１１５）及び塩化アセチル（３６．１ｍｇ，０．４６ミリモル）の混合物へトリエチルアミン（９３ｍｇ，０．９２ミリモル）を室温で加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌してから、飽和$NaHCO_3$水溶液（約２５ｍＬ）で処理した。この混合物をそのまま室温で１０分間撹拌してから、ＤＣＭ（３Ｘ２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、セライトのベッドに通して濾過し、濾液を真空で濃縮して生成物を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル：水：０．１％　ＴＦＡ＝５％～７０％）により精製して、表題化合物（４０．０ｍｇ，３５．４％）を薄黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.58 (brs, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.47 (d, 2H) 7.30-7.07 (m, 2H) 3.60 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 2.85 (brs, 2H) 2.04 (s, 3H); m/z331。

【０１７７】

以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例１３０の手順によって製造した。

【０１７８】

【表６】

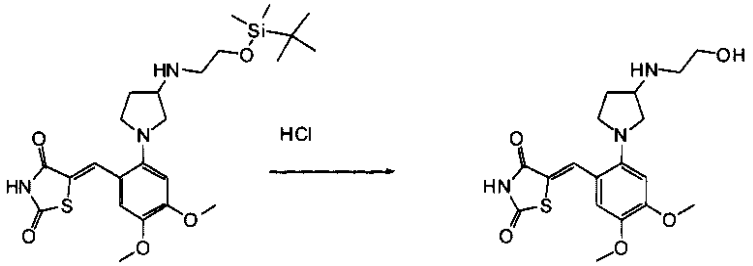
実施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
131A	N-(1-{2-[(Z)-(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-4,5-ジメトキシフェニル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド 	12.29 (brs, 1H) 8.13 (d, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 6.61 (s, 1H) 4.27 (d, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.43-3.14 (m, 4H) 2.94 (dd, 1H) 2.30-2.05 (m, 1H) 1.82 (s, 3H)	392	(5Z)-5-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 実施例 118 
131B	(Z)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)アセトアミド 	9.86 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.49-7.47 (d, 1H) 6.96-6.94 (d, 1H) 3.23 (m, 1H) 3.00 (m, 4H) 2.51 (s, 6H) 2.15 (m, 1H) 2.01 (s, 3H) 1.55 (m, 1H)	375	(Z)-5-(5-アミノ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 実施例 151 

【０１７９】

実施例１３２：

【０１８０】

【化２６】



【０１８１】

（Ｚ）－５－（２－（３－（２－ヒドロキシエチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－４，５－ジメトキシベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン：

５ｍＬのメタノール中１．２５Ｍ　ＨＣｌ中の（Ｚ）－５－（２－（３－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－４，５－ジメトキシベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン（方法７７）（１２０ｍｇ，０．２４ミリモル）の混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、この混合物を真空で濃縮して生成物を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル：水：０．１％　NH_4OAc＝５％～５５％）により精製して、表題化合物（４５．０ｍｇ，４８．４％）を黄色い固

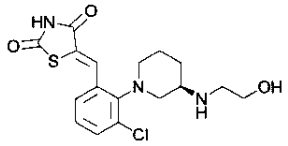
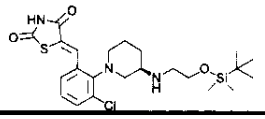
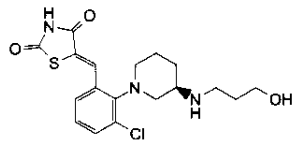
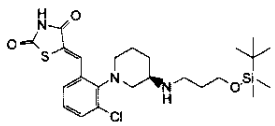
形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7.40 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 3.45 (m, 2H) 3.27-3.15 (m, 4H) 2.92 (m, 1H) 2.59 (m, 2H) 2.08 (m, 1H) 1.66 (m, 1H); m/z 394。

【０１８２】

以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例１３２の手順によって製造した。

【０１８３】

【表７】

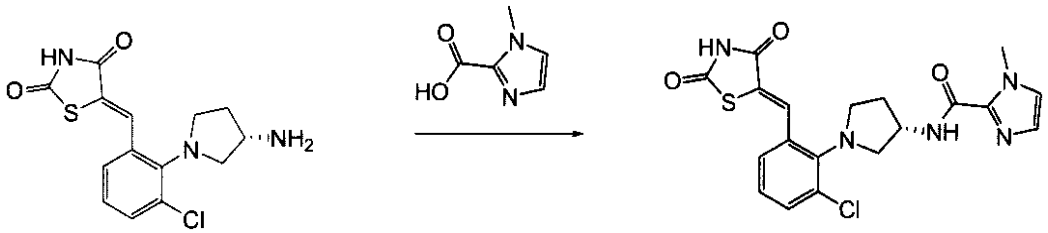
133	(R, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	8.81 (brs, 2H) 7.96 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.40-7.32 (m, 1H) 7.31-7.25 (m, 1H) 3.63-3.55 (m, 2H) 3.46-3.38 (m, 2H) 3.08 (brs, 2H) 2.96 (d, 2H) 2.75 (brs, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.72 (brs, 1H) 1.56 (brs, 1H) 1.44 (brs, 1H)	382	(R, Z)-5-(2-(3-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 方法 169 
134	(R, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.69 (brs, 1H) 8.84 (brs, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.49-7.39 (m, 1H) 7.36 (t, 1H) 3.69 (dd, 2H) 3.17 (brs, 2H) 3.00 (brs, 2H) 2.83 (brs, 1H) 2.26 (brs, 1H) 1.93-1.72 (m, 4H) 1.66 (brs, 1H) 1.50 (brs, 1H)		(R, Z)-5-(2-(3-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 方法 170 

【０１８４】

実施例１３５

【０１８５】

【化２７】



【０１８６】

（Ｓ，Ｚ）－Ｎ－（１－（２－クロロ－６－（（２，４－ジオキソチアゾリジン－５－イリデン）メチル）フェニル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド：

磁気撹拌子を入れた５０ｍＬバイアルへ（Ｓ，Ｚ）－５－（２－（３－アミノピロリジン－１－イル）－３－クロロベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン（７５ｍｇ，０．２３ミリモル）（実施例８６）、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸（８７ｍｇ，０．６９ミリモル）、ＨＡＴＵ（２２０ｍｇ，０．５８ミリモル）、及びジクロロメタン（５ｍＬ）を加えた。次いで、ヒューニッヒ塩基（０．２０２ｍＬ，１．１

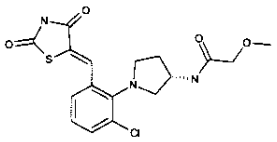
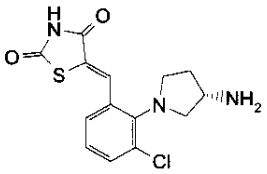
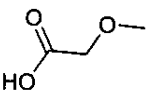
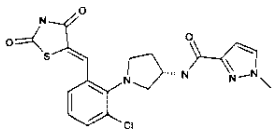
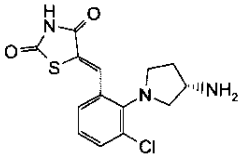
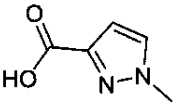
６ミリモル）を加えて、この混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、この反応物をジクロロメタンで希釈して、水で洗浄した。この混合物を相分離管で分離させて、有機相を蒸発乾固させた。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２１ｍｇ，２１％）を黄色い固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 (s, 1H) 7.51 (dd, 1H) 7.41 (dd, 1H) 7.18-7.27 (m, 2H) 7.01 (s, 1H) 4.67-4.77 (m, 1H) 4.00 (s, 3H) 3.63-3.75 (m, 2H) 3.47-3.54 (m, 1H) 3.36-3.47 (m, 1H) 2.39-2.51 (m, 1H) 2.14 (dd, 1H); m/z 432。

【０１８７】

以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例１３５の手順によって製造した。

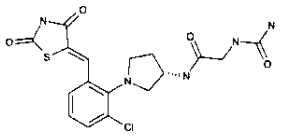
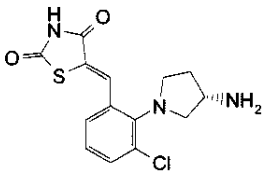
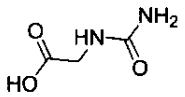
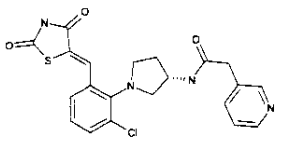
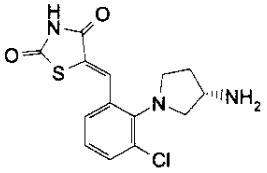
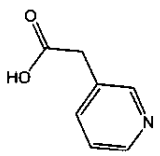
【０１８８】

【表８－１】

136	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド 	7.89 (s, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.41 (dd, 1H) 7.25 (t, 1H) 4.58-4.67 (m, 1H) 3.93 (s, 2H) 3.65 (dd, 1H) 3.36-3.46 (m, 5H) 3.13 (dd, 1H) 2.38 (dd, 1H) 2.01-2.13 (m, 1H)	396	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 2-メトキシ酢酸 
137	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 	7.93 (s, 1H) 7.61 (d, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.42 (dd, 1H) 7.25 (t, 1H) 6.73 (d, 1H) 4.73-4.83 (m, 1H) 3.92-3.99 (m, 3H) 3.71 (dd, 1H) 3.38-3.50 (m, 2H) 3.23 (dd, 1H) 2.38-2.50 (m, 1H) 2.09-2.21 (m, 1H)	432	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 

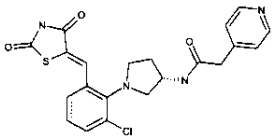
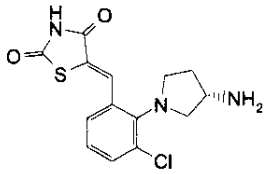
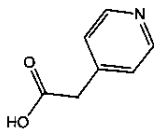
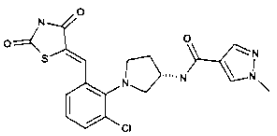
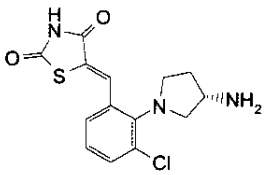
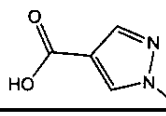
【０１８９】

【表８－２】

138	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-ウレイドアセトアミド 	7.93 (s, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.41 (dd, 1H) 7.25 (t, 1H) 4.53 (ddd, 1H) 3.83-3.92 (m, 2H) 3.65-3.70 (m, 1H) 3.42-3.49 (m, 1H) 3.35-3.42 (m, 1H) 3.07 (dd, 1H) 2.37 (dt, 1H) 1.98-2.10 (m, 1H)	424	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 2-ウレイド酢酸 
139	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド 	8.44 (br. S, 2H) 8.02 (s, 1H) 7.83 (d, 1H) 7.50 (dd, 1H) 7.34-7.46 (m, 3H) 7.25 (t, 1H) 4.51 (t, 1H) 3.60-3.69 (m, 3H) 3.37-3.48 (m, 2H) 3.08 (dd, 1H) 2.31-2.43 (m, 1H) 2.03 (dd, 1H)	443	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 2-(ピリジン-3-イル)酢酸 

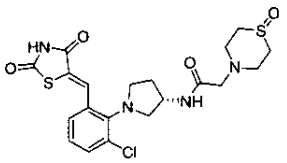
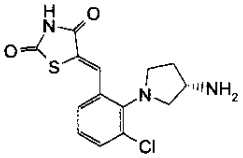
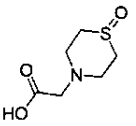
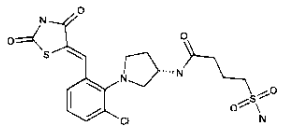
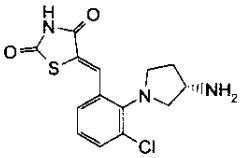
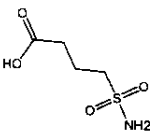
【０１９０】

【表８－３】

140	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド 	8.47 (br. S, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.53 (dd, 1H) 7.41 (dd, 3 H) 7.25 (t, 1H) 4.53 (t, 1H) 3.64-3.71 (m, 3 H) 3.39-3.48 (m, 2H) 3.07 (dd, 1H) 2.32-2.44 (m, 1 H) 2.03 (dd, 1H)	443	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 2-(ピリジン-4-イル)酢酸 
141	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 	8.17 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.47 (ddd, 2H) 7.27 (t, 1H) 4.67-4.78 (m, 1H) 3.89-3.97 (m, 3 H) 3.73 (dd, 1H) 3.44 (t, 2H) 3.19 (dd, 1H) 2.42 (dd, 1H) 2.14 (dd, 1H)	432	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 

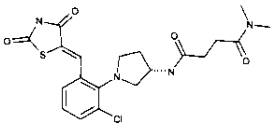
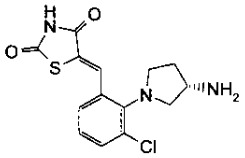
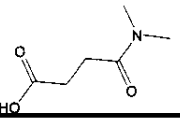
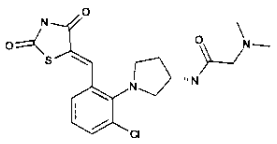
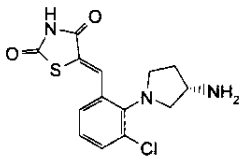
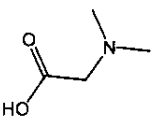
【０１９１】

【表８－４】

142	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-(オキシドチオモルホリン-4-イル)アセトアミド 	7.91 (s, 1H) 7.56 (dd, 1H) 7.43 (dd, 1H) 7.27 (t, 1H) 4.62 (t, 1H) 3.67-3.78 (m, 2H) 3.41-3.48 (m, 2H) 3.19-3.22 (m, 2H) 3.10-3.17 (m, 5H) 2.92-2.98 (m, 2H) 2.81-2.86 (m, 1H) 2.37-2.48 (m, 1H) 2.02-2.13 (m, 1H)	483	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び (1-オキシドチオモルホリン-4-イル)酢酸 
143	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-4-スルファモイルブタンアミド 	7.18 (s, 1H) 6.70 (dd, 1H) 6.62 (dd, 1H) 6.45 (t, 1H) 3.71 (s, 1H) 2.84 (dd, 1H) 2.56-2.66 (m, 2H) 2.29-2.36 (m, 2H) 2.26 (dd, 1H) 1.64 (t, 2H) 1.57 (d, 1H) 1.25-1.37 (m, 2H) 1.20 (d, 1H)	473	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 4-スルファモイルブタン酸 

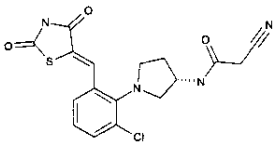
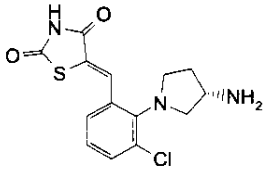
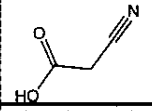
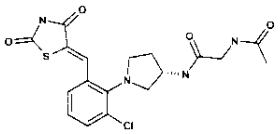
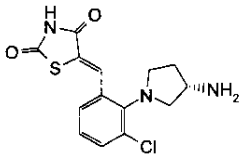
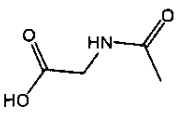
【０１９２】

【表８－５】

144	(S, Z)-N1-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-N4, N4-ジメチルスクシンアミド 	8.01 (s, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.44 (d, 1H) 7.26 (t, 1H) 4.47-4.58 (m, 1H) 3.62 (t, 1H) 3.42 (t, 2H) 3.02-3.15 (m, 4H) 2.92 (s, 3H) 2.67 (d, 2H) 2.56 (t, 2H) 2.36 (dd, 1H) 2.02 (dd, 1H)	451	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタン酸 
145	(S, Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド 	7.07 (s, 1H) 6.69-6.74 (m, 1H) 6.59 (dd, 1H) 6.43 (t, 1H) 3.76 (br. s, 1H) 2.85-2.94 (m, 2H) 2.84 (d, 1H) 2.36 (br. s, 1H) 2.29 (dd, 2H) 1.52-1.64 (m, 7H) 1.18-1.28 (m, 1H)	409	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 実施例 86  及び 2-(ジメチルアミノ)酢酸 

【０１９３】

【表８－６】

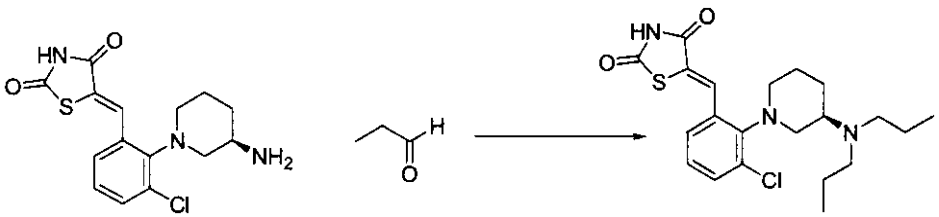
146	(S,Z)-N-(1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-シアノアセトアミド 	7.95 (s, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.42 (dd, 1H) 7.26 (t, 1H) 4.50 (ddd, 1H) 3.68 - 3.78 (m, 1H) 3.64 (dd, 1H) 3.44 - 3.50 (m, 1H) 3.40 (t, 1H) 3.22 (q, 1H) 3.09 (dd, 1H) 2.39 (dt, 1H) 2.03 (d, 1H)	391	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 実施例 86  及び 2-シアノ酢酸 
147	(S,Z)-2-アセトアミド-N-(1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド 	7.89 (s, 1H) 7.54 (dd, 1H) 7.39 (dd, 1H) 7.24 (t, 1H) 4.49-4.60 (m, 1H) 3.86-3.98 (m, 1H) 3.65 (dd, 1H) 3.36-3.48 (m, 2H) 3.17-3.25 (m, 1H) 3.07-3.16 (m, 1H) 2.31-2.43 (m, 1H) 1.96-2.09 (m, 4H)	423	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 実施例 86  及び 2-アセトアミド酢酸 

【０１９４】

実施例１４８：

【０１９５】

【化２８】



【０１９６】

（Ｒ，Ｚ）－５－（３－クロロ－２－（３－（ジプロピルアミノ）ピペリジン－１－イル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン：

CH_2Cl_2（１５ｍＬ）中の（Ｒ，Ｚ）－５－（２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－クロロベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン（１２２Ｄ）（１００ｍｇ，０．２７ミリモル）及びプロピオンアルデヒド（２０．１７ｍｇ，０．３５ミリモル）の混合物を５０℃で２０分間撹拌した後で、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（

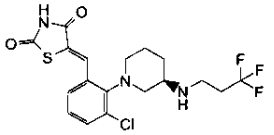
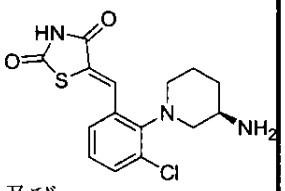
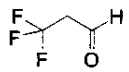
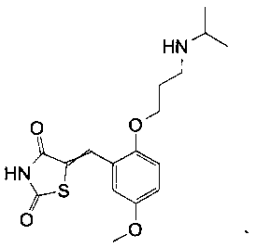
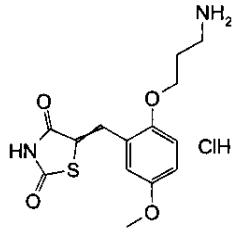
１７０ｍｇ，０．８０ミリモル）を加えた。次いで、この混合物を５０℃で４時間撹拌した後で、この混合物へ飽和K_2CO_3水溶液（約５０ｍＬ）を加えた。この溶液を分液漏斗へ注いで、$CHCl_3$／イソプロパノール（５／１）（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して、生成物を得た。これをＧｉｌｓｏｎ（水中０．１％　ＴＦＡ：ＣＡＮ中０．１％　ＴＦＡ＝３０％～８０％；３２２でのＵＶ吸収）で精製して、表題化合物（９４ｍｇ，７７％）を黄色い固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.41-7.34 (m, 1H) 7.29 (t, 1H) 3.67-3.58 (m, 2H) 3.44-3.37 (m, 2H) 3.03-2.78 (m, 5H) 2.21 (brs, 1H), 1.79 (d, 1H) 1.61 (d, 6H) 0.84-0.79 (m, 6H). m/z 422。

【０１９７】

以下の実施例は、適正な出発材料を使用して、実施例１４８の手順によって製造した。

【０１９８】

【表９】

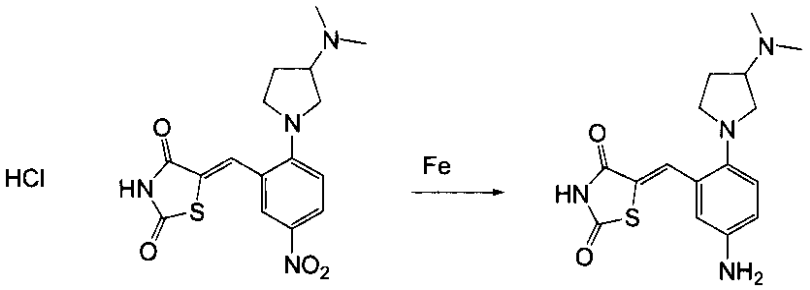
149	(R, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	12.65 (brs, 1H) 9.35 (brs, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.44 (brs, 1H) 7.37 (t, 1H) 3.75-3.63 (m, 2H) 3.53-3.45 (m, 2H) 3.23 (m, 1H) 2.85-2.65 (m, 4H) 2.30 (brs, 1H) 1.85-1.76 (m, 1H) 1.67 (brs, 1H) 1.49 (brs, 1H)	433	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 実施例 122D  及び 3, 3, 3-トリフルオロプロパナール 
150	5-(2-(3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 	12.65 (s, 1H), 8.91 (s, br, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.22 (m, 6H)	351	5-(2-(3-アミノプロポキシ)-5-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 実施例 129C  及び アセトン

【０１９９】

実施例１５１：

【０２００】

【化２９】



【０２０１】

（Ｚ）－５－（５－アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン

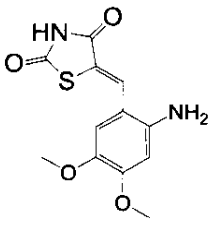
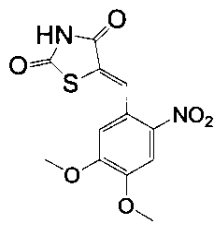
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（Ｚ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－５－ニトロベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン（１００ｍｇ，０．２８ミリモル）（方法１４９）及び鉄（１５４ｍｇ，２．７６ミリモル）チップの混合物へ５滴の濃ＨＣｌと５滴の水を加えた。この混合物を８０℃で１時間撹拌した。この混合物をシリカゲル中へロードし、ＩＳＣＯ（１００％酢酸エチル～メタノール／酢酸エチル＝５０％）で精製して赤い固形物を得て、これをＧｉｌｓｏｎ（アセトニトリル：水：０．１％　ＴＦＡ＝０％～５０％、７分間）で再精製して、（Ｚ）－５－（５－アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ベンジリデン）チアゾリジン－２，４－ジオン（５１．０ｍｇ，３８．６％）を黄色い固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 12.55 (brs, 1H), 11.32 (brs, 1H), 10.30 (brs, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.30-2.10 (m, 2H); m/z 333。

【０２０２】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、実施例１５１の手順によって製造した。

【０２０３】

【表１０】

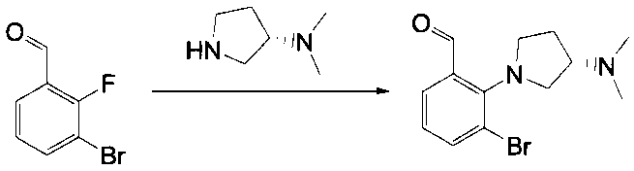
実施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
152	(Z)-5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.45 (brs, 1H) 7.87 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.79 (s, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.73 (s, 3H)	280	(Z)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 方法 150 

【０２０４】

方法の部：

【０２０５】

【化３０】



【０２０６】

方法１：

（Ｓ）－３－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ベンズアルデヒド：

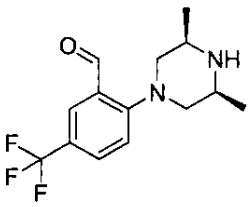
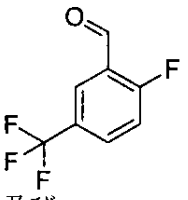
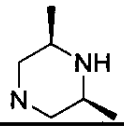
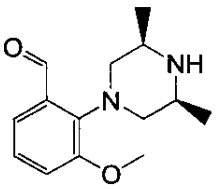
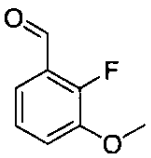
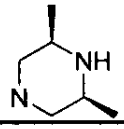
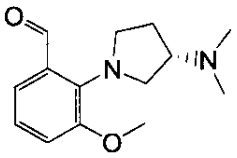
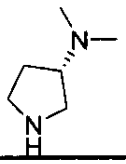
５０ｍＬ丸底フラスコに、磁気撹拌子、３－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒド（０．５５５ｇ，２．７３ミリモル）、（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－３－アミン（０．３１２ｇ，２．７３ミリモル）、ＤＭＳＯ（５．４７ｍｌ）、及び炭酸カリウム（０．３７８ｇ，２．７３ミリモル）を入れた。この混合物を撹拌しながら８５℃まで一晩加熱した。この反応物をそのまま周囲温度へ冷やし、水で希釈して、塩化メチレンへ抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して生成物を得て、酢酸エチル／ＭｅＯＨ（１０：１）を溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）によりこれを精製して、（Ｓ）－３－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ベンズアルデヒド（０．３６９ｇ，４５．４％）を得た。

【０２０７】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法１の手順によって製造した。

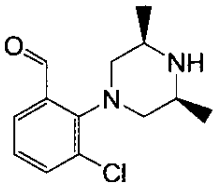
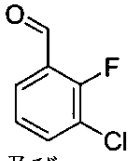
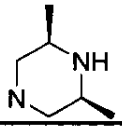
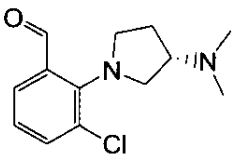
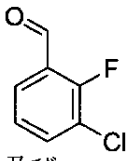
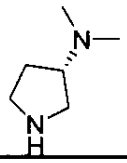
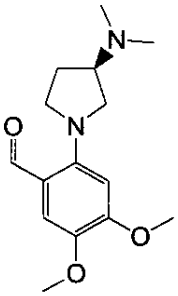
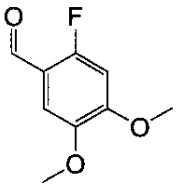
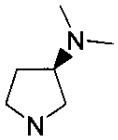
【０２０８】

【表１１－１】

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
2	2-((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 		287	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド  及び (2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン 
3	2-((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド 		249	2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド  及び (2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン 
4	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド 		249	2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド 及び (3S)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

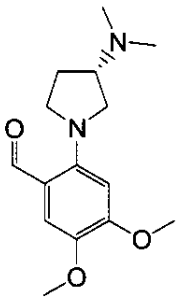
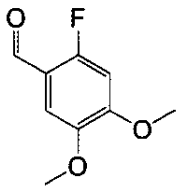
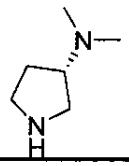
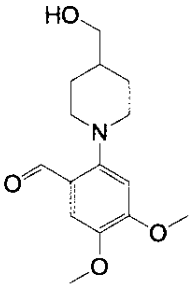
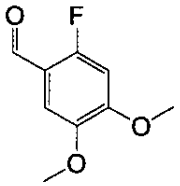
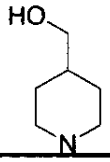
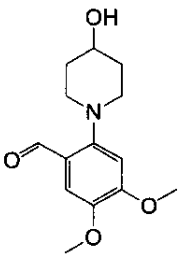
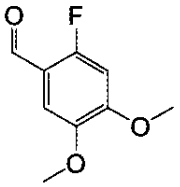
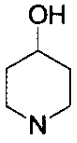
【０２０９】

【表１１－２】

5	3-クロロ-2-((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		254	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び (2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン 
6	(S)-3-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		253	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び (3S)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
7	(R)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド 		279	2-フルオロ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び (3R)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

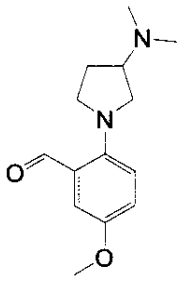
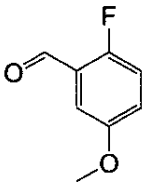
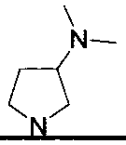
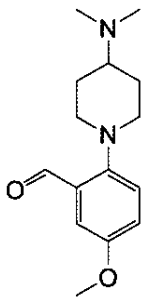
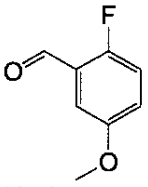
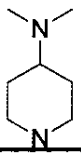
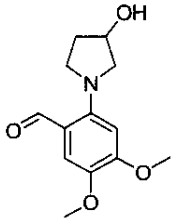
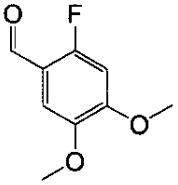
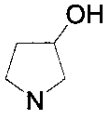
【０２１０】

【表１１－３】

8	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		279	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び (3S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
9	2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		280	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び ピペリジン-4-イルメタノール 
10	2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		266	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び ピペリジン-4-オール 

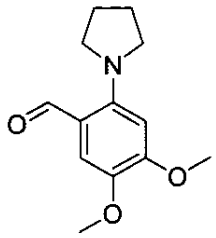
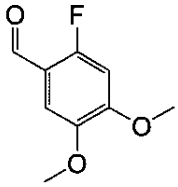
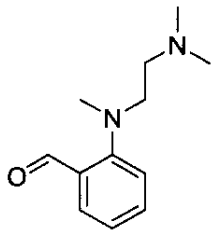
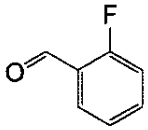
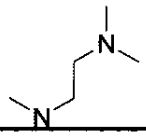
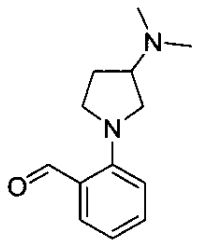
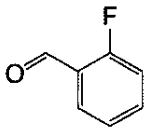
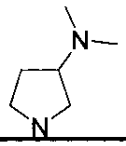
【０２１１】

【表１１－４】

11	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メトキシベンズアルデヒド 		249	2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
12	2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メトキシベンズアルデヒド 		263	2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン 
13	2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		253	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び ピロリジン-3-オール 

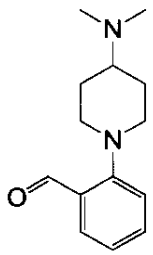
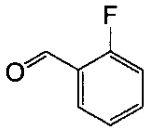
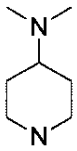
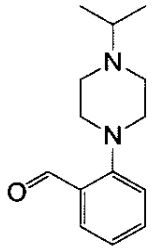
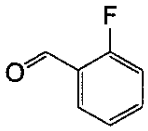
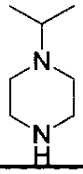
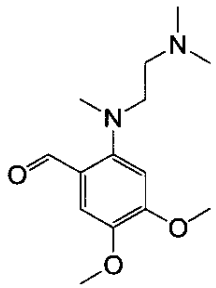
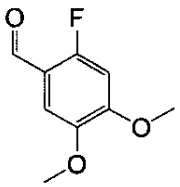
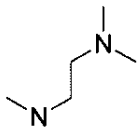
【０２１２】

【表１１－５】

14	4,5-ジメトキシ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		236	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び ピロリジン
15	2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ベンズアルデヒド 		207	2-フルオロベンズアルデヒド  及び N,N,N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン 
16	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		219	2-フルオロベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

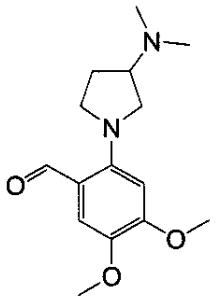
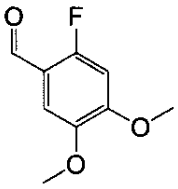
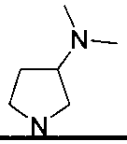
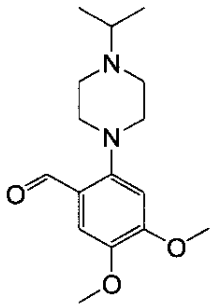
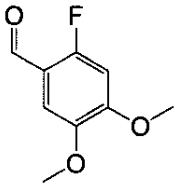
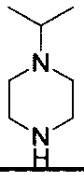
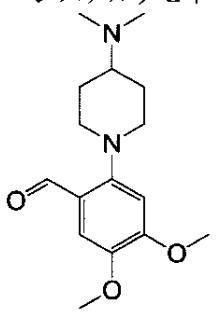
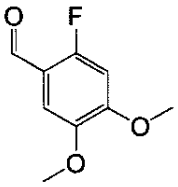
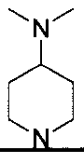
【０２１３】

【表１１－６】

17	2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		233	2-フルオロベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン 
18	2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		233	2-フルオロベンズアルデヒド  及び 1-イソプロピルピペラジン 
19	2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		267	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び N,N,N′-トリメチルエタン-1,2-ジアミン 

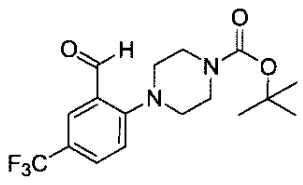
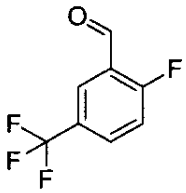
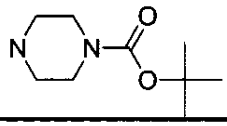
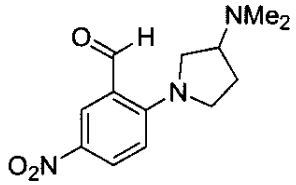
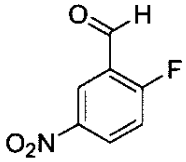
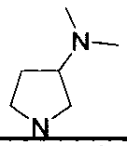
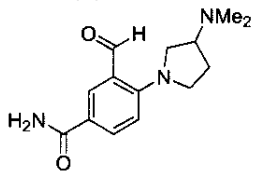
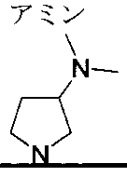
【０２１４】

【表１１－７】

20	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		279	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
21	2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		293	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び 1-イソプロピルピペラジン 
22	2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 		293	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン 

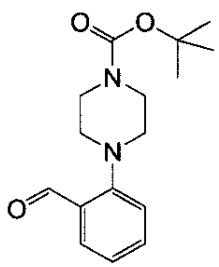
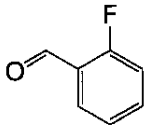
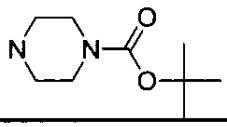
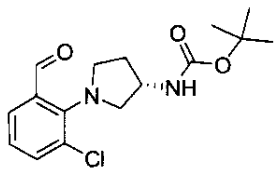
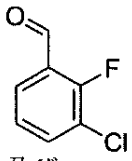
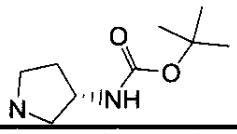
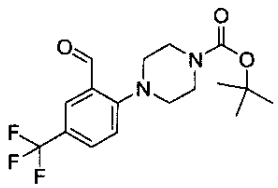
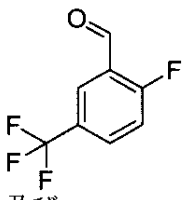
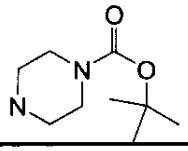
【０２１５】

【表１１－８】

23	4-(2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		359	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド  及び ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 
24	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-ニトロベンズアルデヒド 		264	2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
25	4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-ホルミルベンズアミド 		262	4-フルオロ-3-ホルミルベンズアミド 及び N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

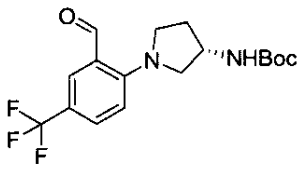
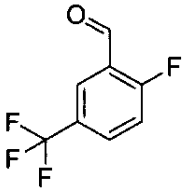
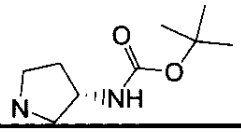
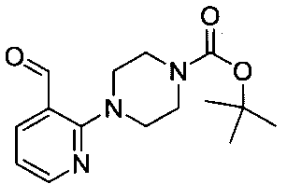
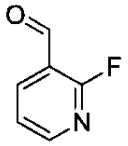
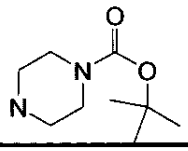
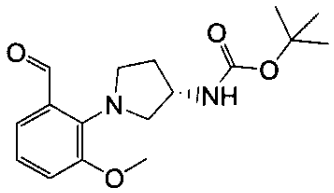
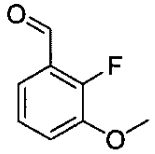
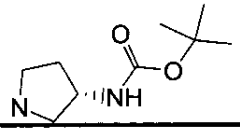
【０２１６】

【表１１－９】

26	4-(2-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		291	2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 
79	[(3S)-1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル 		326	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び (3S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 
80	4-[2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		359	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド  及び ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 

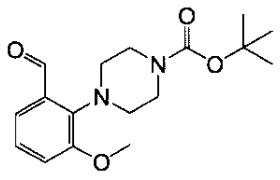
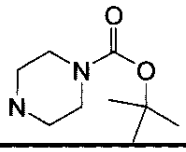
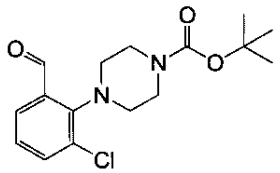
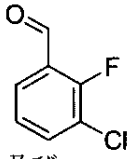
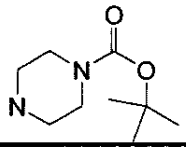
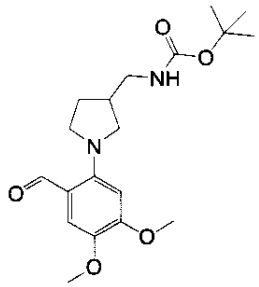
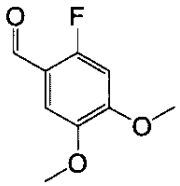
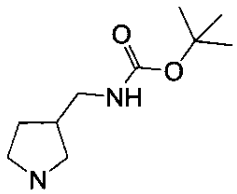
【０２１７】

【表１１－１０】

81	{(3S)-1-[2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル 		359	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド  及び (3S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 
82	4-(3-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		292	2-フルオロニコチンアルデヒド  及び ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 
83	[(3S)-1-(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル 		322	2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド  及び (3S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 

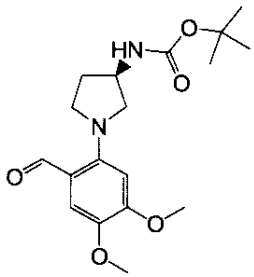
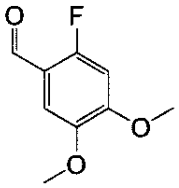
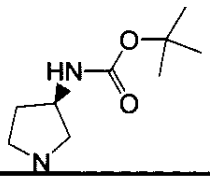
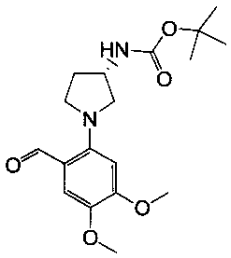
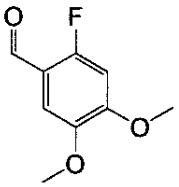
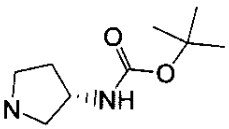
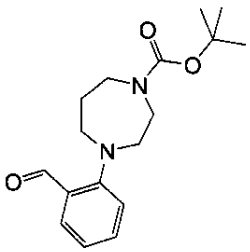
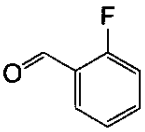
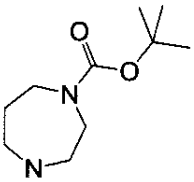
【０２１８】

【表１１－１１】

84	4-(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		321	2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド 及び ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 
85	4-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		326	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 
86	(1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル 		365	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び (ピロリジン-3-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチル 

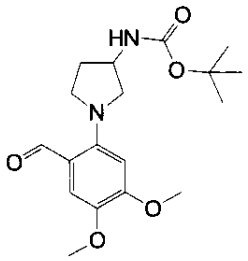
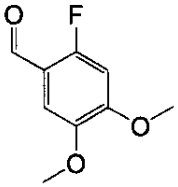
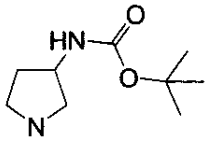
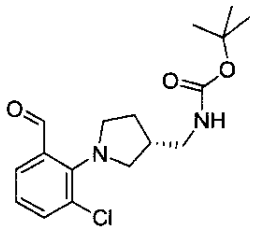
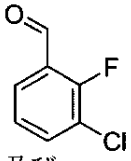
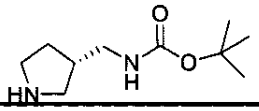
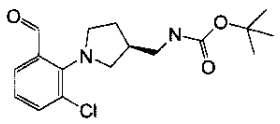
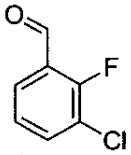
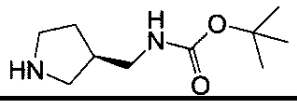
【０２１９】

【表１１－１２】

87	1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		351	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び (3R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 
88	1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		351	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び (3S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 
89	4-(2-ホルミルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル 		305	2-フルオロベンズアルデヒド  及び 1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル 

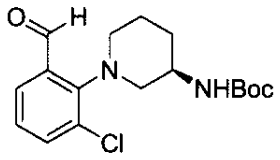
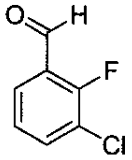
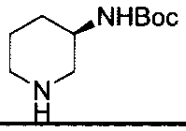
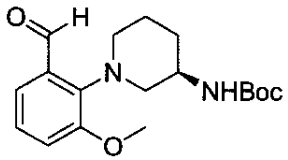
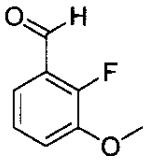
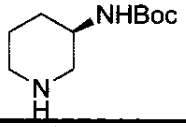
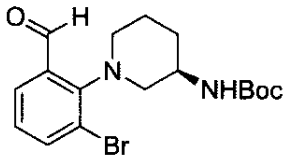
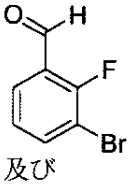
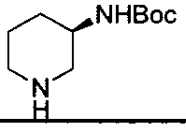
【０２２０】

【表１１－１３】

90	1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 		351	2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 
91	(1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		339	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピロリジン-3-イルメチルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 
92	(1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		339	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピロリジン-3-イルメチルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 

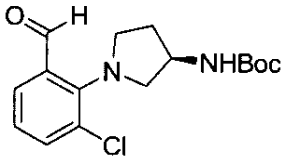
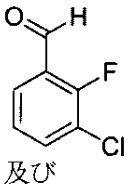
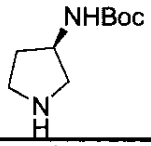
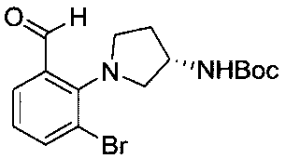
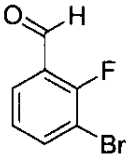
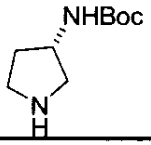
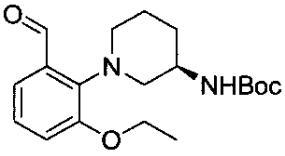
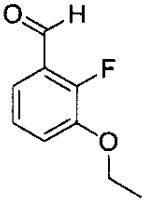
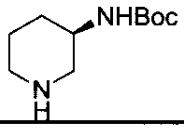
【０２２１】

【表１１－１４】

93	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル  		339	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
94	1-(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル  		335	2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
95	1-(2-ブロモ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル  		385	3-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 

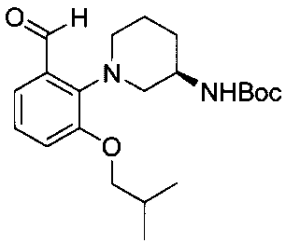
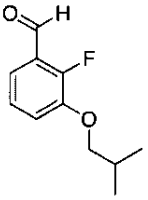
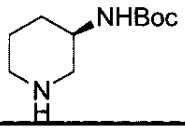
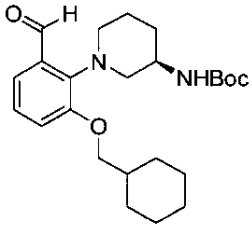
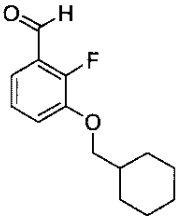
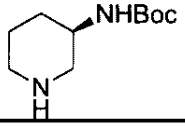
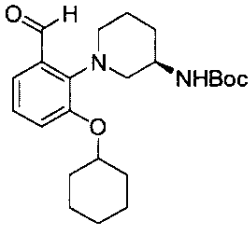
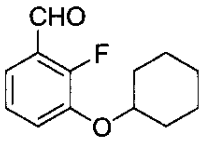
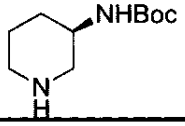
【０２２２】

【表１１－１５】

96	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		325	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
97	1-(2-ブロモ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		371	3-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 
98	1-(2-エトキシ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		349	3-エトキシ-2-フルオロベンズアルデヒド 方法 172  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 

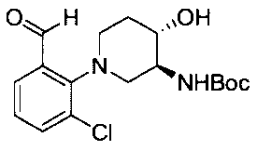
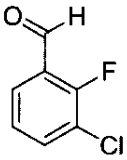
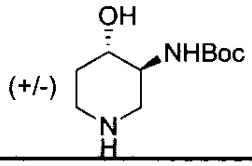
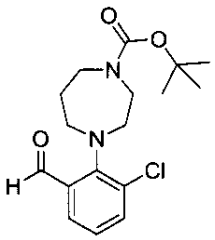
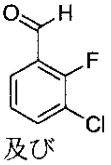
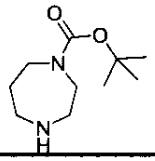
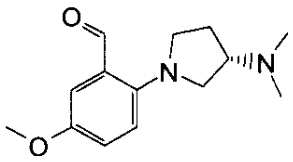
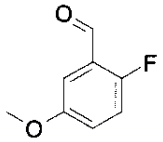
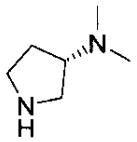
【０２２３】

【表１１－１６】

99	1-(2-ホルミル-6-イソブトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		377	2-フルオロ-3-イソブトキシベンズアルデヒド 方法 173  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
100	1-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		417	3-(シクロヘキシルメトキシ)-2-フルオロベンズアルデヒド 方法 174  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
101	1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		403	3-(シクロヘキシルオキシ)-2-フルオロベンズアルデヒド 方法 175  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 

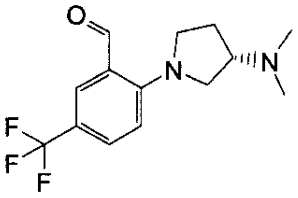
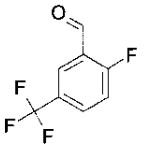
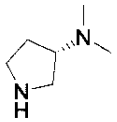
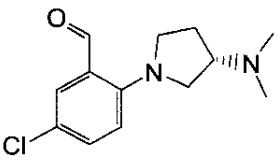
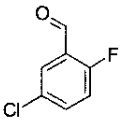
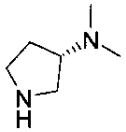
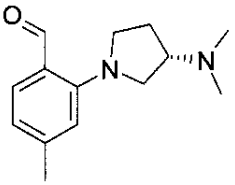
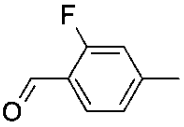
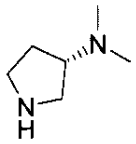
【０２２４】

【表１１－１７】

102	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル 		354	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び 4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル 方法 189 
103	4-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル 	10.49 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.37 (brs, 4H), 1.88 (brs, 2H), 1.53 (s, 9H)	339	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び 1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル 
104	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メトキシベンズアルデヒド 		249	2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

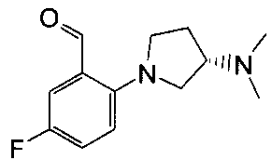
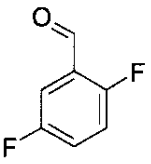
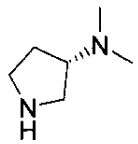
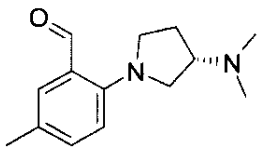
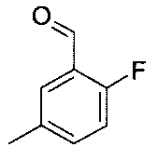
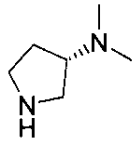
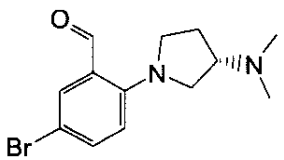
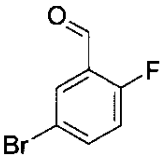
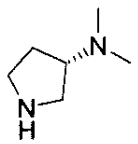
【０２２５】

【表１１－１８】

105	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 		287	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
106	(S)-5-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		253	5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
107	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メチルベンズアルデヒド 		233	2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

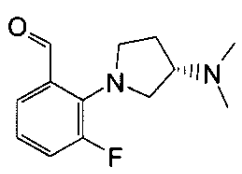
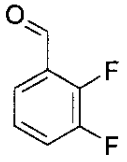
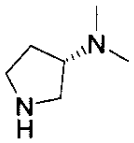
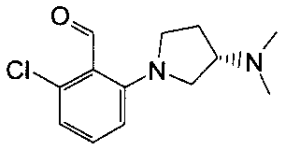
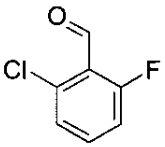
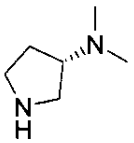
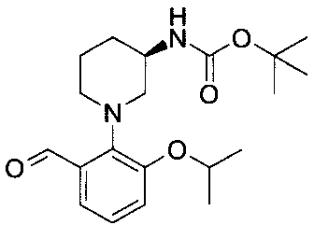
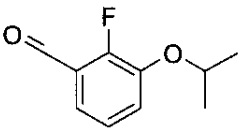
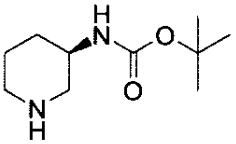
【０２２６】

【表１１－１９】

108	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド 		237	2,5-ジフルオロベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
109	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メチルベンズアルデヒド 		233	2-フルオロ-5-メチルベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
110	(S)-5-ブロモ-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		298	5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

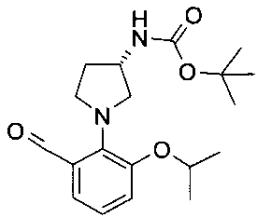
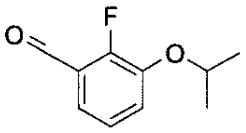
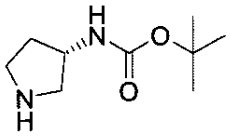
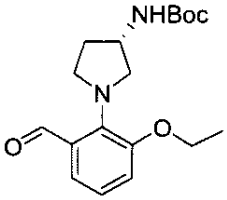
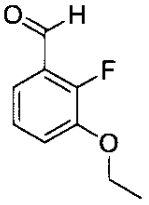
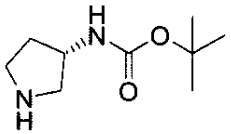
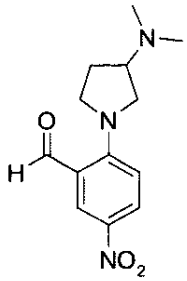
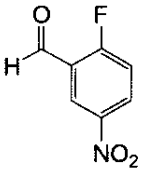
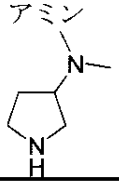
【０２２７】

【表１１－２０】

111	(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-フルオロベンズアルデヒド 		237	2,3-ジフルオロベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
112	(S)-2-クロロ-6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド 		253	2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド  及び (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 
113	1-(2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		363	2-フルオロ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド 方法 176  ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 

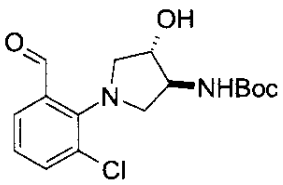
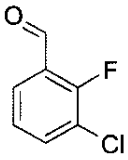
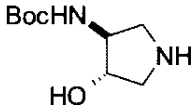
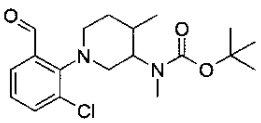
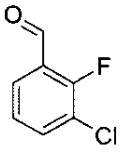
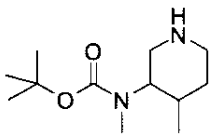
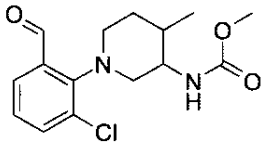
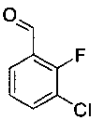
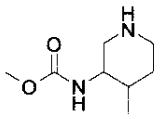
【０２２８】

【表１１－２１】

114	1-(2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		349	2-フルオロ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド 方法 176  ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 
115	1-(2-エトキシ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		334	3-エトキシ-2-フルオロベンズアルデヒド 方法 172  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 
116	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-ニトロベンズアルデヒド 		263	2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド  及び N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 

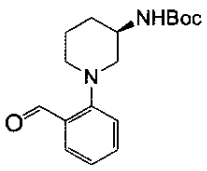
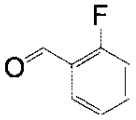
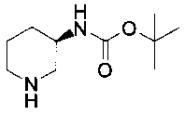
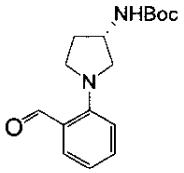
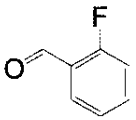
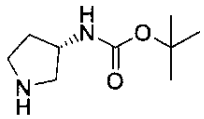
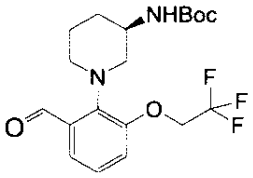
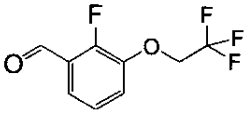
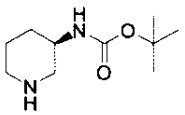
【０２２９】

【表１１－２２】

117	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル 	10.30 (s, 1H) 7.76 (dd, 1H) 7.65 (dd, 1H) 7.29-7.24 (m, 1H) 5.05 (brs, 1H) 4.41 (brs, 1H) 4.20 (brs, 1H) 3.87 (dd, 1H) 3.78 (dd, 1H) 3.64-3.47 (m, 1H) 3.36 (brs, 1H) 3.21 (dd, 1H) 1.50 (s, 9H)	341	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  及び 4-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル 方法 188 
118	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-メチルピペリジン-3-イル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル 		367	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  メチル(4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル 
119	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸メチル 		310	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド  4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸メチル 

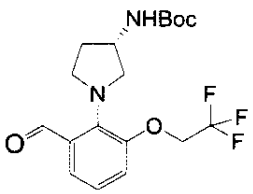
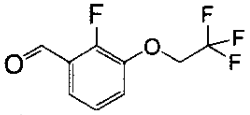
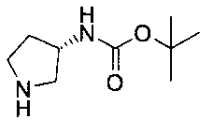
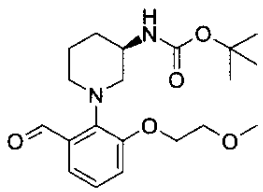
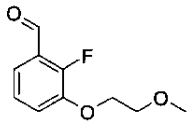
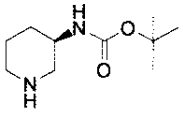
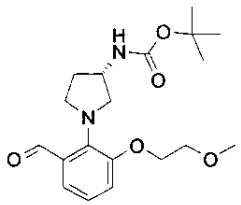
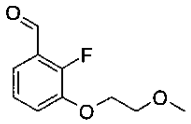
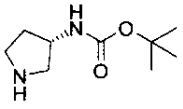
【０２３０】

【表１１－２３】

120	1-(2-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		305	2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
121	1-(2-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		291	2-フルオロベンズアルデヒド  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 
122	1-(2-ホルミル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		403	2-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド 方法 177  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 

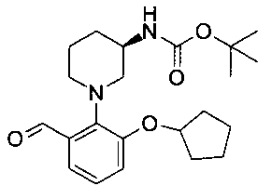
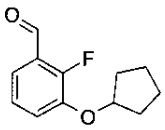
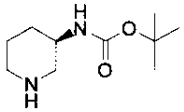
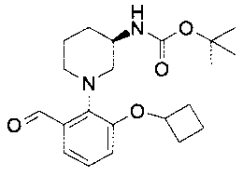
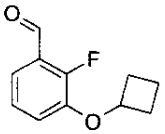
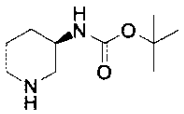
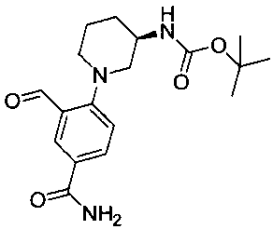
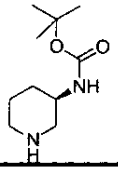
【０２３１】

【表１１－２４】

123	1-(2-ホルミル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		389	2-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド 方法 177  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 
124	1-(2-ホルミル-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		379	2-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド 方法 178  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
125	1-(2-ホルミル-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		365	2-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド 方法 178  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 

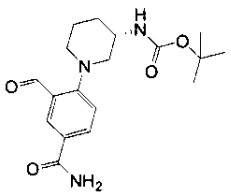
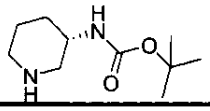
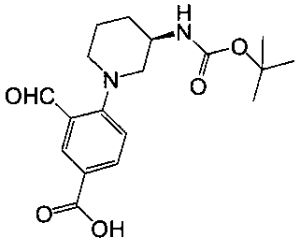
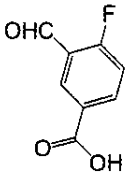
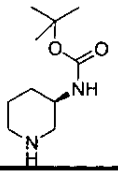
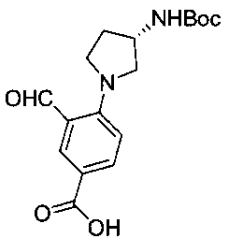
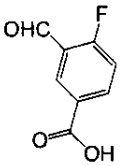
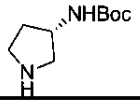
【０２３２】

【表１１－２５】

126	1-(2-(シクロペンチルオキシ)-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		389	3-(シクロペンチルオキシ)-2-フルオロベンズアルデヒド 方法 179  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
127	1-(2-シクロブトキシ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		375	3-シクロブトキシ-2-フルオロベンズアルデヒド 方法 180  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
128	1-(4-カルバモイル-2-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 		348	4-フルオロ-3-ホルミルベンズアミド 及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 

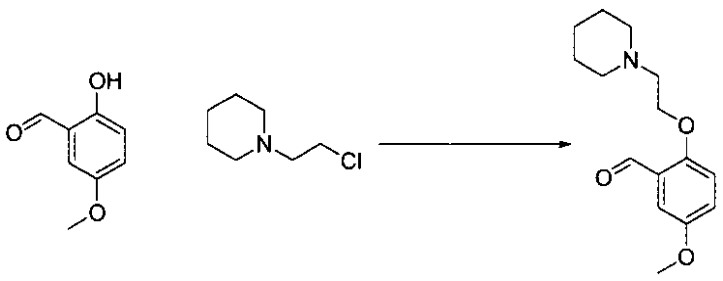
【０２３３】

【表１１－２６】

129	1-(4-カルバモイル-2-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 		348	4-フルオロ-3-ホルミルベンズアミド 及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 
130	(R)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ホルミル安息香酸 		348	4-フルオロ-3-ホルミル安息香酸  及び ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 
131	(S)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-ホルミル安息香酸 		334	4-フルオロ-3-ホルミル安息香酸  及び ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 

【０２３４】

【化３１】



【０２３５】

方法２７：

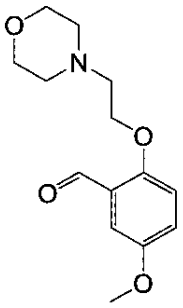
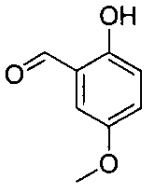
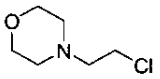
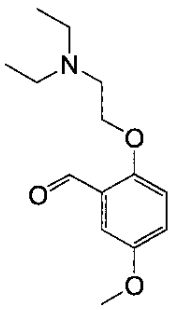
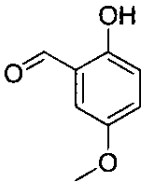
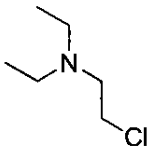
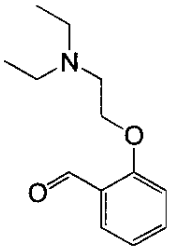
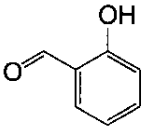
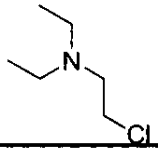
５－メトキシ－２－（２－（ピペリジン－１－イル）エトキシ）ベンズアルデヒド：
アセトニトリル（４０ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－５－メトキシベンズアルデヒド（０．７６１ｇ，５ミリモル）、１－（２－クロロエチル）ピペリジン塩酸塩（０．９２１ｇ，５．００ミリモル）、K_2CO_3（２．０７ｇ，１４．９９ミリモル）、及びヨウ化ナトリウム（０．０７５ｇ，０．５０ミリモル）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。この反応物をそのまま周囲温度へ冷やして、この反応混合物へ飽和K_2CO_3水溶液を加えた。この混合物を分液漏斗へ注いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を無水$MgSO_4$で乾燥させ、セライトのベッドに通して濾過し、真空で濃縮して生成物を得て、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（４：１）を溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ）により精製して、表題化合物（０．５５１ｇ，４２％）を茶褐色のオイルとして得た；m/z 264。

【０２３６】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法２７の手順によって製造した。

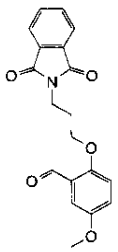
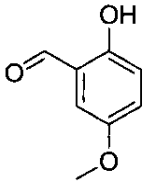
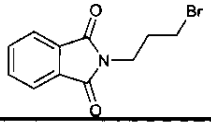
【０２３７】

【表１２－１】

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
28	5-メトキシ-2-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアルデヒド 		266	2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド  及び 4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 
29	2-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシベンズアルデヒド 		252	2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド  及び 2-クロロ-N,N-ジエチルエタンアミン 
30A	2-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド 		222	サリチルアルデヒド  及び 2-クロロ-N,N-ジエチルエタンアミン 

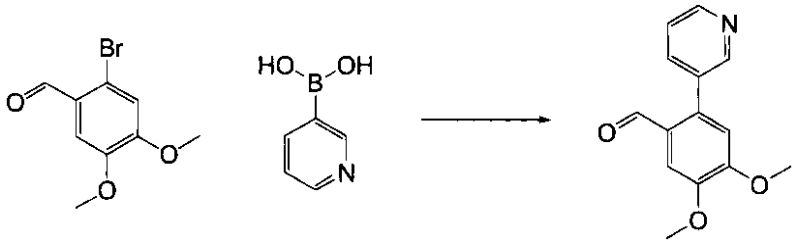
【０２３８】

【表１２－２】

30B	2-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)-5-メトキシベンズアルデヒド 	10.18 (s, 1H) 7.69 (m, 4H) 7.11 (m, 2H) 6.97 (d, 1H) 4.05 (m, 2H) 3.83 (m, 2H) 3.67 (s, 3H) 2.12 (m, 2H)	340	2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド  及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン 

【０２３９】

【化３２】



【０２４０】

方法３１：

４，５－ジメトキシ－２－（ピリジン－３－イル）ベンズアルデヒド：

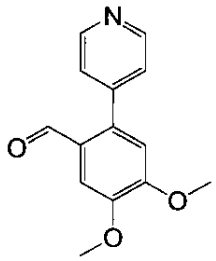
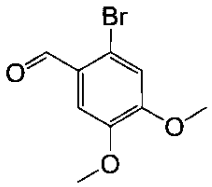
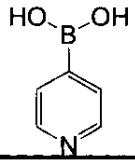
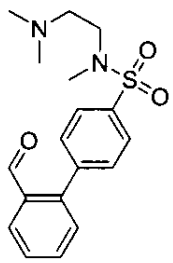
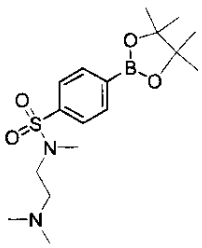
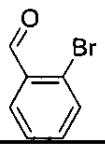
２－ブロモ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒド（０．３６８ｇ，１．５ミリモル）、ピリジン－３－イルボロン酸（０．２４６ｇ，２．０ミリモル）、$Pd(PPh_3)_4$（０．１７３ｇ，０．１５０ミリモル）、及び炭酸セシウム（０．９７７ｇ，３ミリモル）の混合物をジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）に懸濁させた。この混合物をマイクロ波において１４０℃まで１時間加熱した。この反応容器をそのまま周囲温度へ冷やし、酢酸エチル（約２５ｍＬ）で希釈し、セライトのベッドに通して濾過し、真空で濃縮してアルデヒドを得て、酢酸エチル／ヘキサン（５：１）を溶出液として使用するSiO_2クロマトグラフィー（４０ｇ）によりこれを精製して、表題化合物（０．３４０ｇ，９３％）を白い固形物として得た；m/z 244。

【０２４１】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法３１の手順によって製造した。

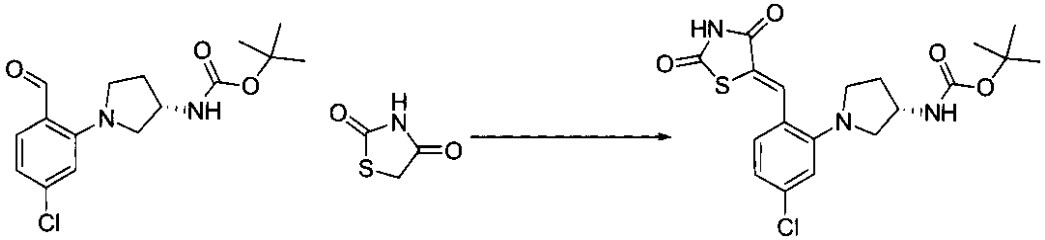
【０２４２】

【表１３】

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
32A	4,5-ジメトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ベンズアルデヒド 		244	2-ブロモ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  及び ピリジン-4-イルボロン酸 
32B	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2'-ホルミル-N-メチルビフェニル-4-スルホンアミド 	9.95 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.79-2.91 (m, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.37 (s, 6H)	346	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチル-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)ベンゼンスルホンアミド  及び 2-ブロモベンズアルデヒド 

【０２４３】

【化３３】



【０２４４】

方法３３：

１－（５－クロロ－２－（（２，４－ジオキソチアゾリジン－５－イリデン）メチル）フェニル）ピロリジン－３－イルカルバミン酸（Ｓ，Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル：

１００ｍＬ丸底フラスコに、磁気撹拌子、１－（５－クロロ－２－ホルミルフェニル）ピロリジン－３－イルカルバミン酸（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（方法７８）（１．１００ｇ，３．３９ミリモル）、チアゾリジン－２，４－ジオン（０．３９７ｇ，３．３９ミリモル）、及びエタノール（１１．２９ｍｌ）を入れた。ピペリジン（０．０３４ｍＬ，０

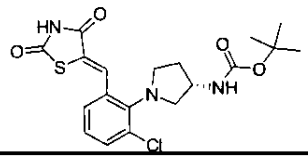
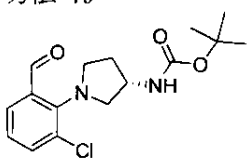
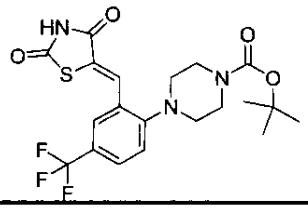
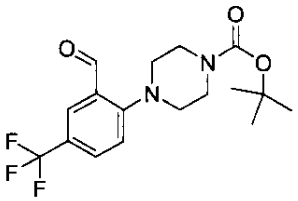
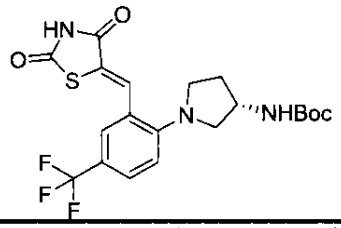
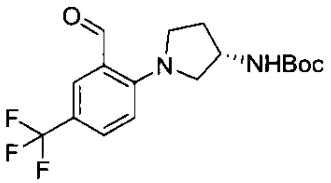
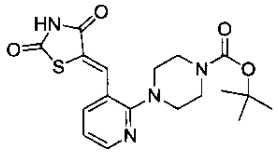
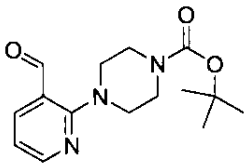
．３４ミリモル）を加えて、この反応物を加熱して２時間還流させた。この反応が完了しているとＬＣＭＳによって判定したらすぐに、それをそのまま周囲温度へ冷やし、真空で濃縮して表題化合物（１．３１０ｇ，９１％）を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した；m/z 425。

【０２４５】

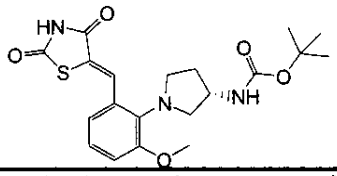
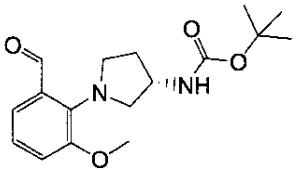
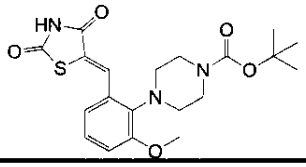
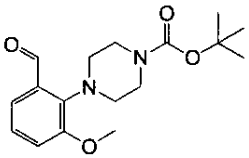
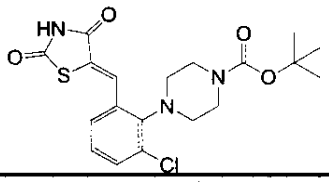
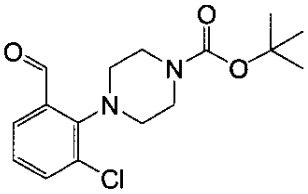
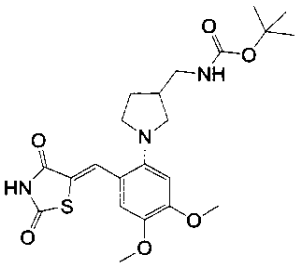
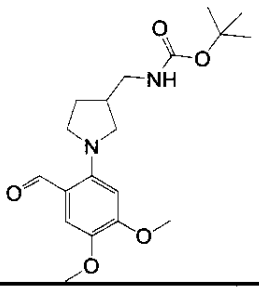
以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法３３の手順によって製造した。

【０２４６】

【表１４－１】

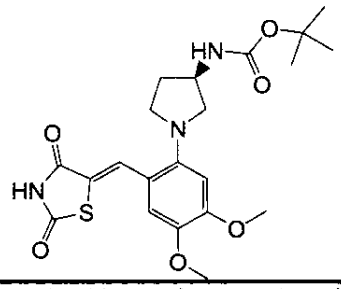
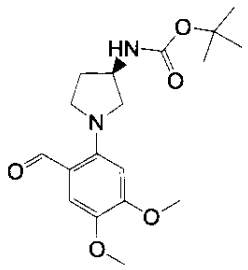
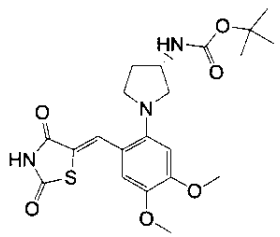
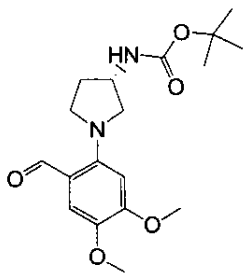
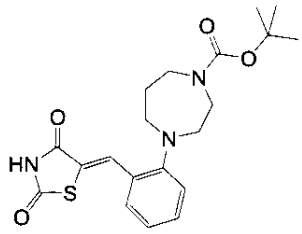
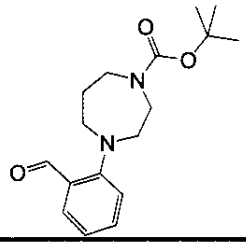
方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
34	1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		425	[(3S)-1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル 方法 79 
35	4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		459	4-[2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 80 
36	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		459	[(3S)-1-[2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル 方法 81 
37	4-(3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		391	4-(3-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 82 

【０２４７】
【表１４－２】

44	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		421	[(3S)-1-(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル 方法 83 
45	4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		421	4-(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 84 
46	4-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		425	4-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 85 
47	(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		465	(1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル 方法 86 

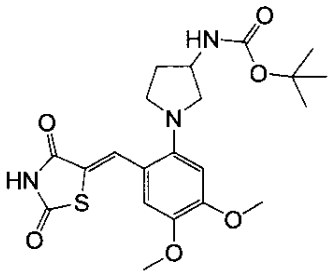
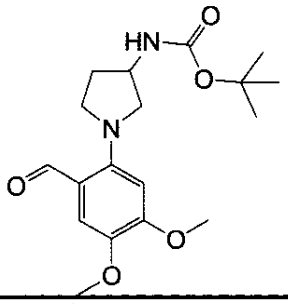
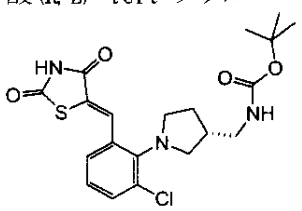
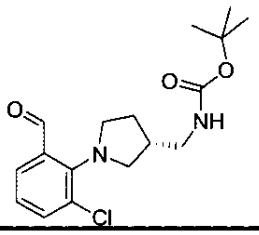
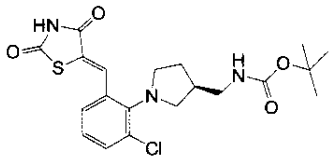
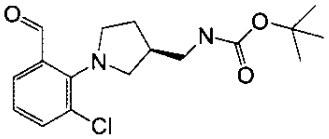
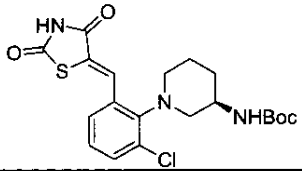
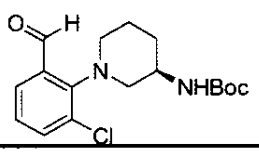
【０２４８】

【表１４－３】

48	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		451	1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 87 
49	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		451	1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 88 
54	4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		404	4-(2-ホルミルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 89 

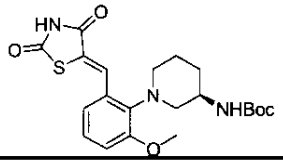
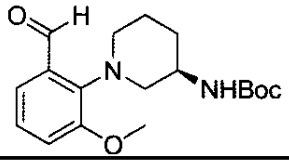
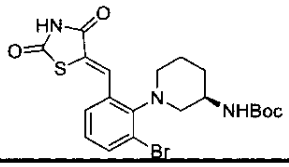
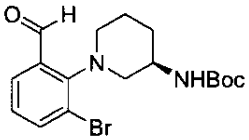
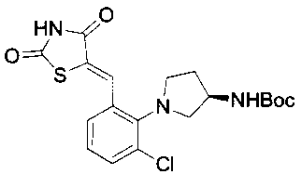
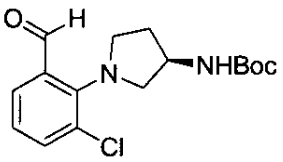
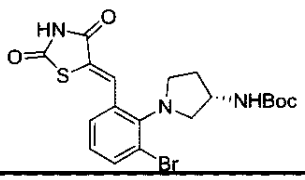
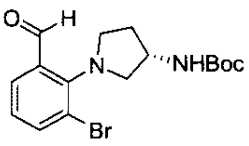
【０２４９】

【表１４－４】

65	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 		451	1-(2-ホルミル-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 方法 90 
132	(1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		439	(1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 91 
133	(1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		439	(1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル)メチルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 92 
134	1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		438	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 93 

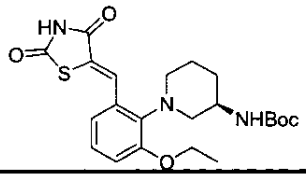
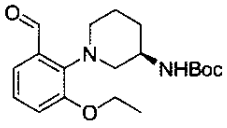
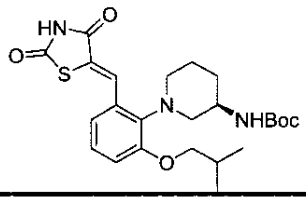
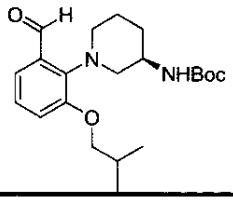
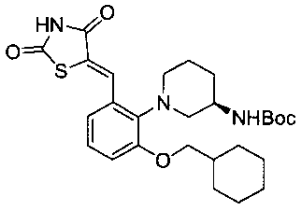
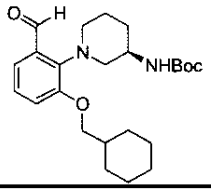
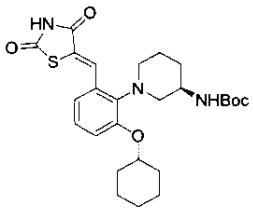
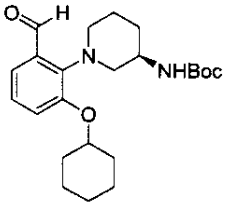
【０２５０】

【表１４－５】

135	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		434	1-(2-ホルミル-6-メトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 94 
136	1-(2-ブロモ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		484	1-(2-ブロモ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 95 
137	1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		424	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 96 
138	1-(2-ブロモ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		470	1-(2-ブロモ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 97 

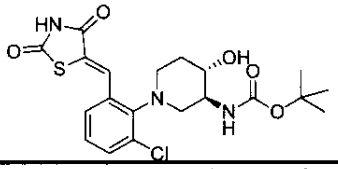
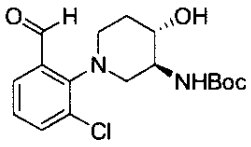
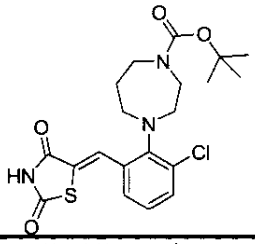
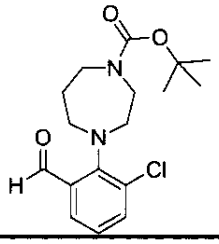
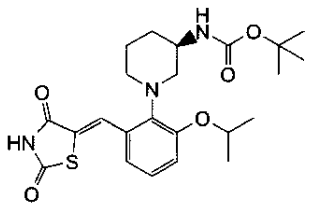
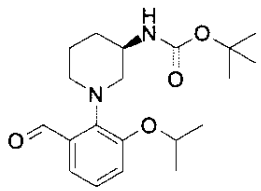
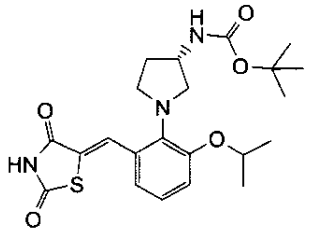
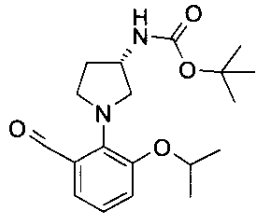
【０２５１】

【表１４－６】

139	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-エトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		448	1-(2-エトキシ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 98 
140	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-イソブトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		476	1-(2-ホルミル-6-イソブトキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 99 
141	1-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		516	1-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 100 
142	1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		501	1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 101 

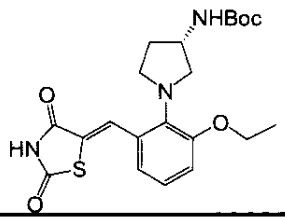
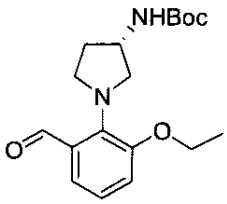
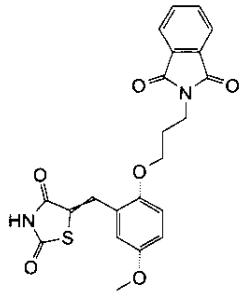
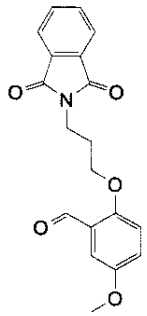
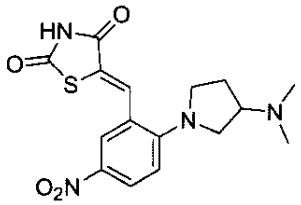
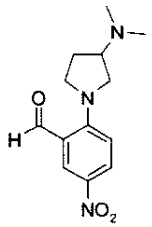
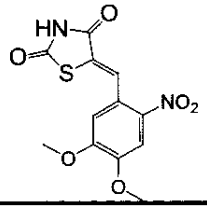
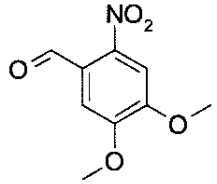
【０２５２】

【表１４－７】

143	1-(2-クロロ-6-((Z)-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル 		454	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル- 方法 102 
144	4-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 	8.66 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.61 (brs, 3H), 3.52 (brs, 2H), 3.27 (brs, 3H), 1.91 (brs, 2H), 1.52 (s, 9H)	438	4-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル 方法 103 
145	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-イソプロポキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		462	1-(2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 113 
146	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-イソプロポキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		448	1-(2-ホルミル-6-イソプロポキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 114 

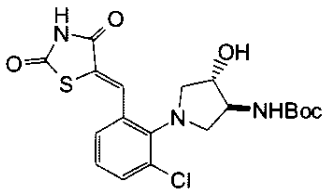
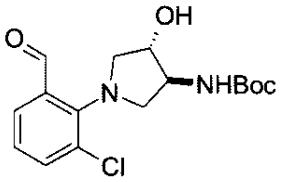
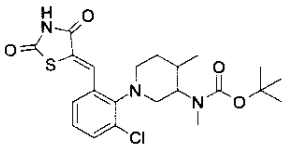
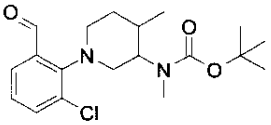
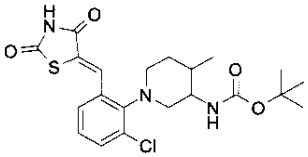
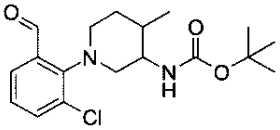
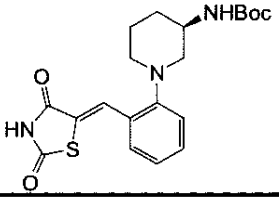
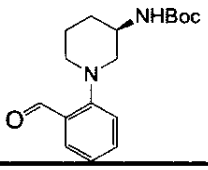
【０２５３】

【表１４－８】

147	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-エトキシフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		334	1-(2-エトキシ-6-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 115 
148	5-(2-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)-5-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	12.54 (s, 1H) 7.83-7.79 (m, 5H) 7.04 (s, 2H) 6.86 (s, 1H) 4.08 (m, 2H) 3.80-3.75 (m, 5H) 2.11 (m, 2H)	438	2-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)-5-メトキシベンズアルデヒド 方法 30B 
149	5-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-ニトロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	8.20 (s, 1H) 8.07 (d, 1H) 7.82 (s, 1H) 6.96 (d, 1H) 3.58-3.51 (m, 3H) 3.36 (m, 1H) 3.04 (m, 1H) 2.51 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)	363	2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-ニトロベンズアルデヒド 方法 116 
150	(Z)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 	8.32 (s, 1H) 8.25 (brs, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 4.03 (s, 6H)	309	4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド 

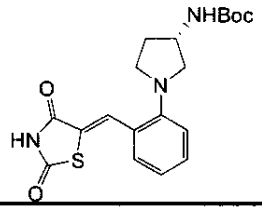
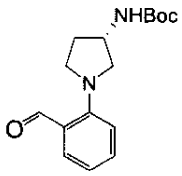
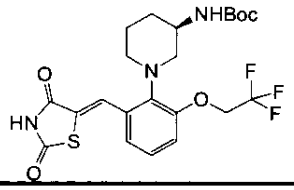
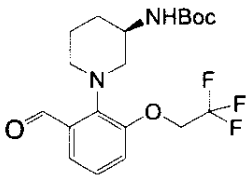
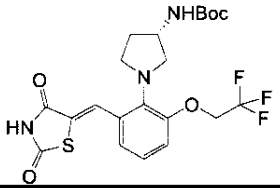
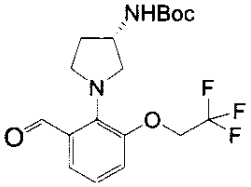
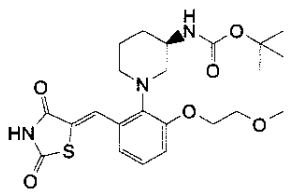
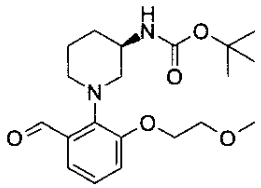
【０２５４】

【表１４－９】

151	(3S, 4S)-1-(2-クロロ-6-((Z)-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 	8.30 (s, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.28-7.20 (m, 1H) 5.01 (d, 1H) 4.39 (brs, 1H) 4.27 (brs, 1H) 4.05 (s, 1H) 3.83 (dd, 1H) 3.69 (dd, 1H) 3.27 (brs, 1H) 3.19 (dd, 1H), 1.50 (s, 9H)	439	(3S, 4S)-1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 方法 117 
152	1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-メチルピペリジン-3-イル(メチル)カルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		465	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-メチルピペリジン-3-イル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル 方法 118 
153	1-(2-クロロ-6-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		451	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 方法 119 
154	1-(2-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R, Z)-tert-ブチル 		404	1-(2-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 120 

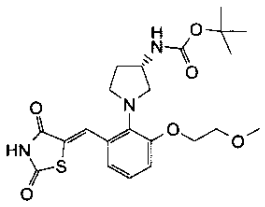
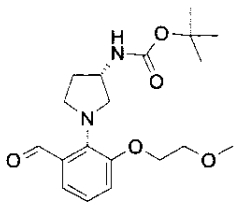
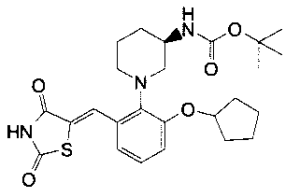
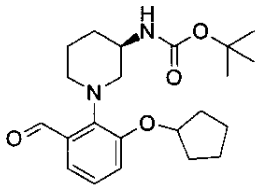
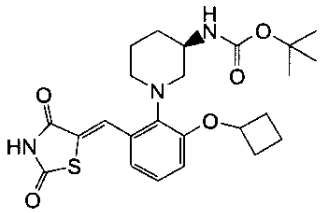
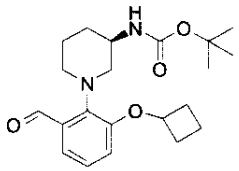
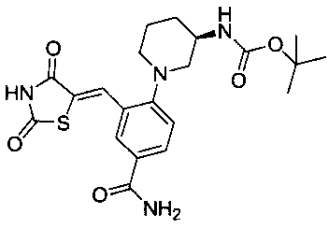
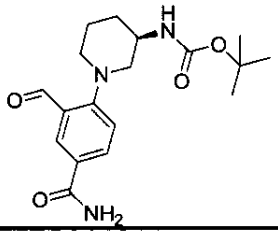
【０２５５】

【表１４－１０】

155	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		390	1-(2-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 121 
156	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		502	1-(2-ホルミル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 122 
157	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		488	1-(2-ホルミル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 123 
158	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		478	1-(2-ホルミル-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 124 

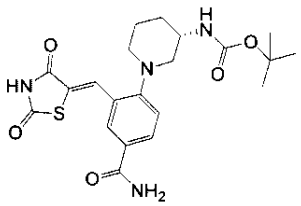
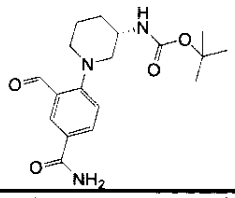
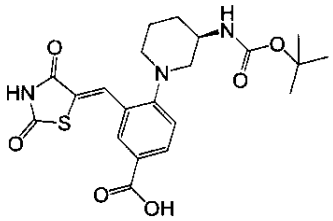
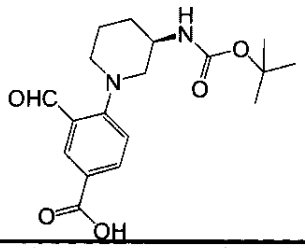
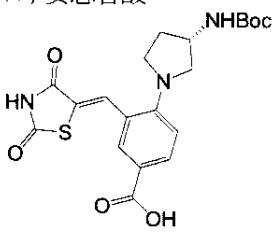
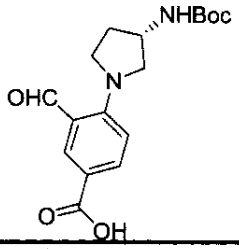
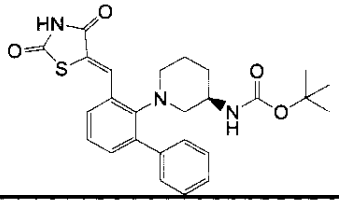
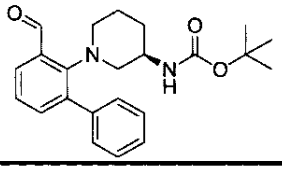
【０２５６】

【表１４－１１】

159	1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		464	1-(2-ホルミル-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 125 
160	1-(2-(シクロペンチルオキシ)-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		488	1-(2-(シクロペンチルオキシ)-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 126 
161	1-(2-シクロブトキシ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		474	1-(2-シクロブトキシ-6-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 127 
162	1-(4-カルバモイル-2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		447	1-(4-カルバモイル-2-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 128 

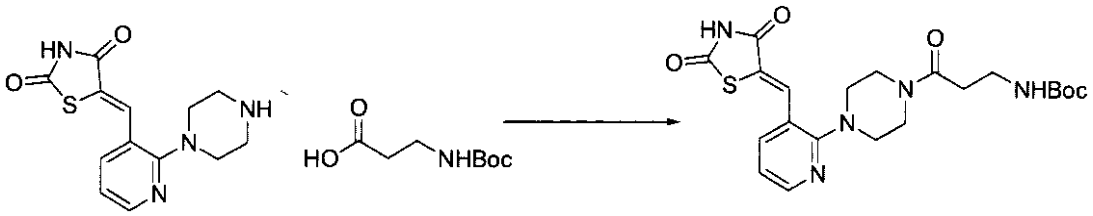
【０２５７】

【表１４－１２】

163	1-(4-カルバモイル-2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		447	1-(4-カルバモイル-2-ホルミルフェニル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル 方法 129 
164	(R,Z)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)安息香酸 		447	(R)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ホルミル安息香酸 方法 130 
165	(S,Z)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)安息香酸 		433	(S)-4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-ホルミル安息香酸 方法 131 
166	1-(3-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)ビフェニル-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		480	1-(3-ホルミルビフェニル-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 方法 201 

【０２５８】

【化３４】



【０２５９】

方法３８：

３－（４－（３－（（２，４－ジオキソチアゾリジン－５－イリデン）メチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピルカルバミン酸（Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル：

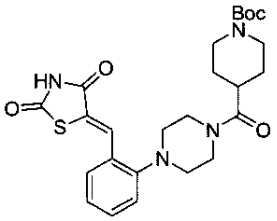
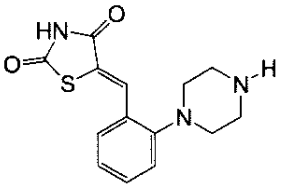
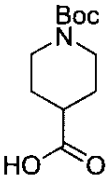
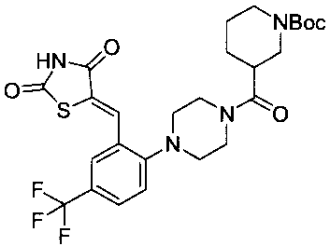
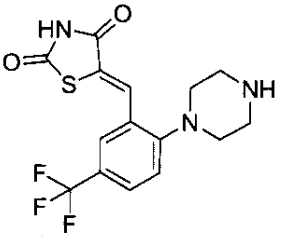
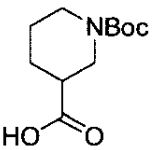
５０ｍＬバイアルに、磁気撹拌子、（Ｚ）－５－（（２－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）メチレン）チアゾリジン－２，４－ジオン塩酸塩（実施例８９）（０．１２５ｇ，０．３８ミリモル）、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（０．１０９ｇ，０．５７ミリモル）、ＤＭＦ（１．９１２ｍｌ）、及びジイソプロピルエチルアミン（０．３３４ｍｌ，１．９１ミリモル）を入れた。撹拌しながら、ＨＡＴＵ（０．２９１ｇ，０．７６ミリモル）を加えて、この反応物を５０℃まで３時間温めた。次いで、この反応物を水で希釈して、酢酸エチル（３Ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、セライトのベッドに通して濾過し、真空で濃縮して生成物を得て、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）を溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ）によりこれを精製して、表題化合物（０．０８０ｇ，４５．３％）をオフホワイトの固形物として得た；m/z 462。

【０２６０】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法３８の手順によって製造した。

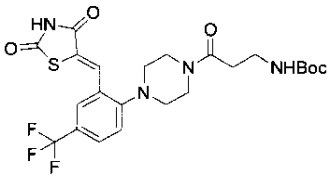
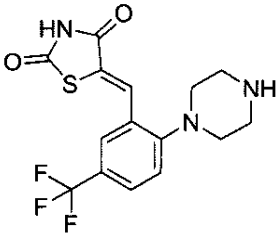
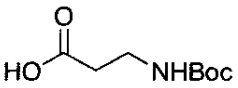
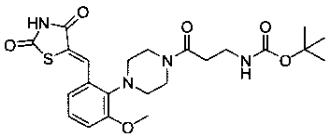
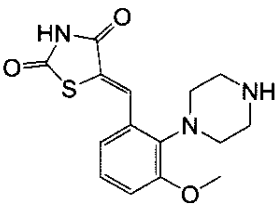
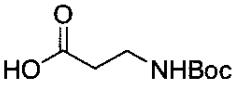
【０２６１】

【表１５－１】

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
39	4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		502	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 
40	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		560	(Z)-5-(2-(ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 87 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 

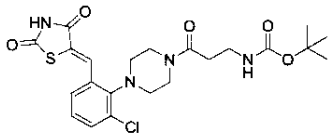
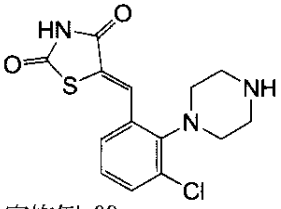
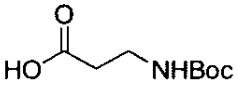
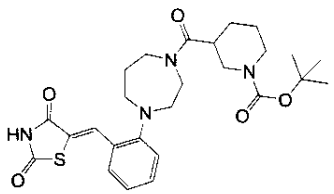
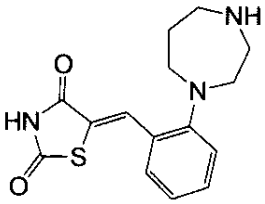
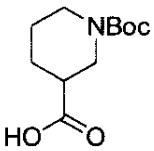
【０２６２】

【表１５－２】

41	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		530	(Z)-5-(2-(ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 87 及び 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 
42	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		492	(Z)-5-(3-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 97 及び 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 

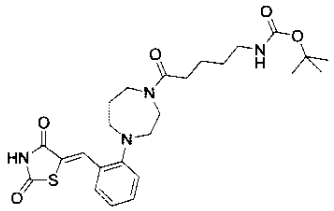
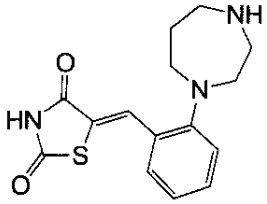
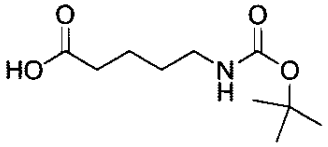
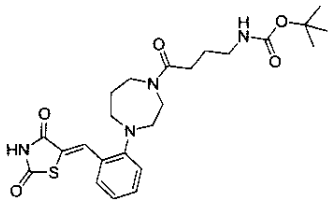
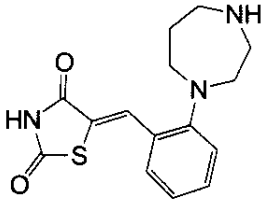
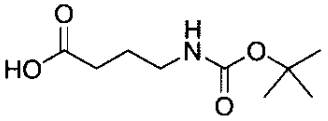
【０２６３】

【表１５－３】

43	3-(4-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		496	(Z)-5-(3-クロロ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 98 及び 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 
50	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		516	(Z)-5-(2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 106 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 

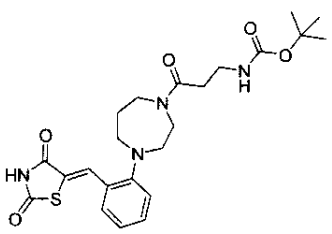
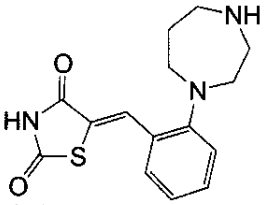
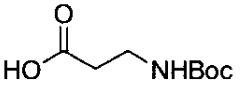
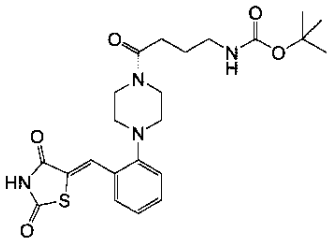
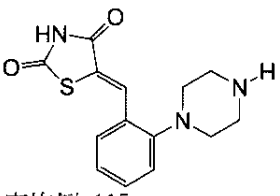
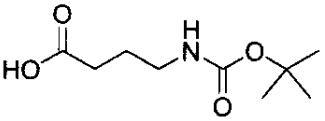
【０２６４】

【表１５－４】

51	5-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-オキソペンチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		504	(Z)-5-(2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 106 及び 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタン酸 
52	4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-4-オキソブチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		490	(Z)-5-(2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 106 及び 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸 

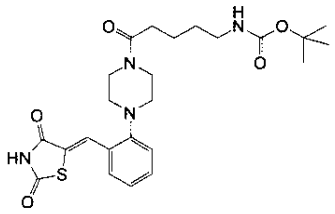
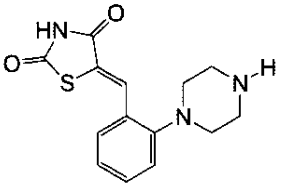
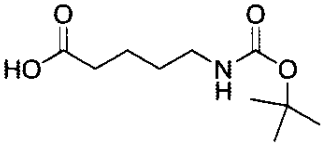
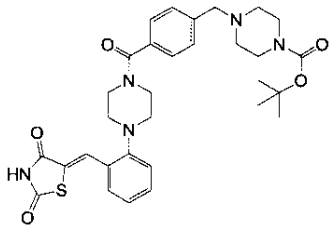
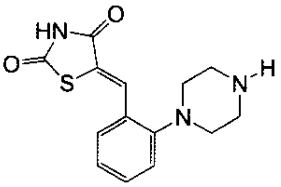
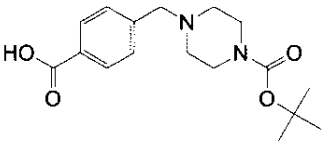
【０２６５】

【表１５－５】

53	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		475	(Z)-5-(2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 106 及び 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 
55	4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		476	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸 

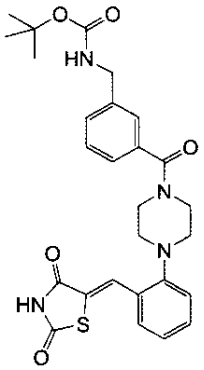
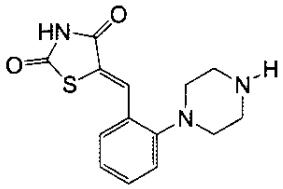
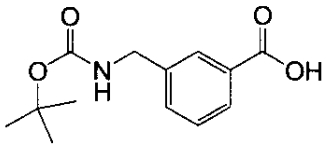
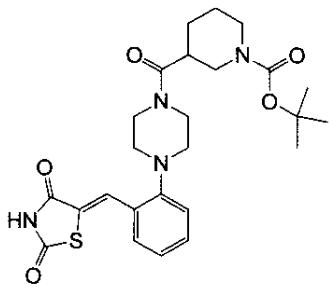
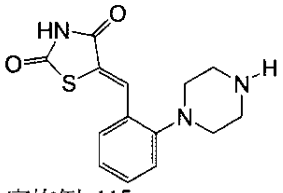
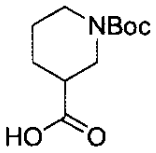
【０２６６】

【表１５－６】

56	5-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		490	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタン酸 
57	4-(4-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸(Z)-tert-ブチル 		593	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 4-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]メチル}安息香酸 

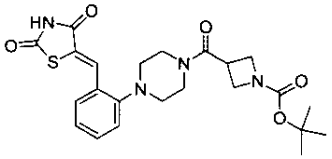
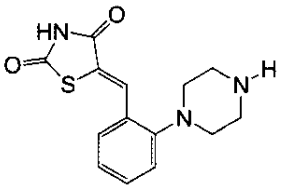
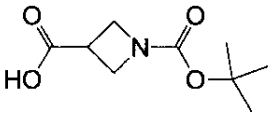
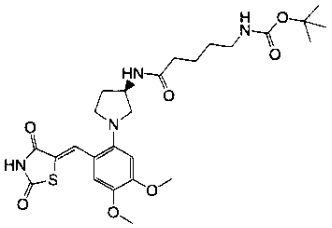
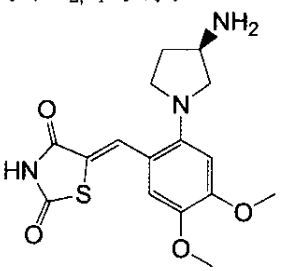
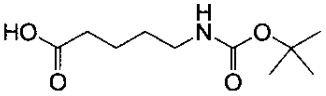
【０２６７】

【表１５－７】

58	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		524	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 3-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]安息香酸 
63	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		501	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 

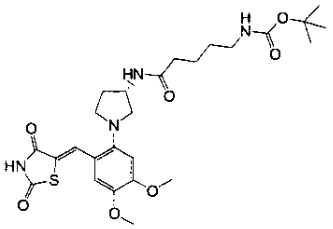
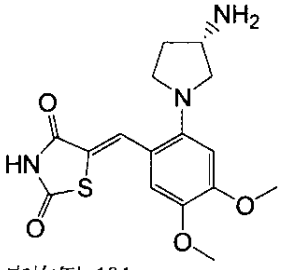
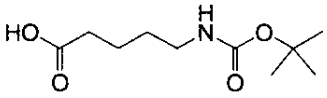
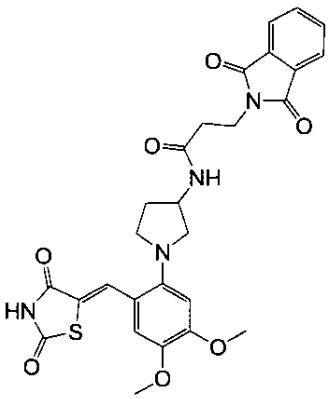
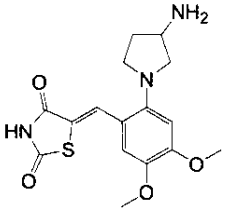
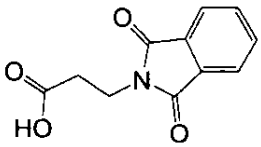
【０２６８】

【表１５－８】

64	3-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル 		473	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸 
66	5-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)-5-オキソペンチルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		550	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 100 及び 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタン酸 

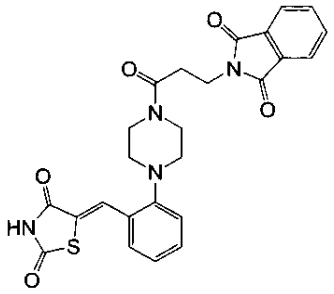
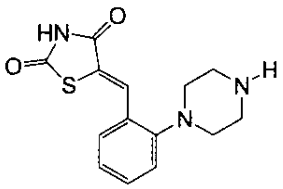
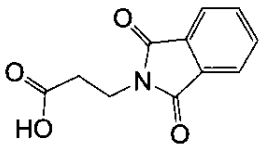
【０２６９】

【表１５－９】

67	5-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)-5-オキソペンチルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		550	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 101 及び 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタン酸 
75	(Z)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-N-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド 		552	(5Z)-5-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 118 及び 3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパン酸 

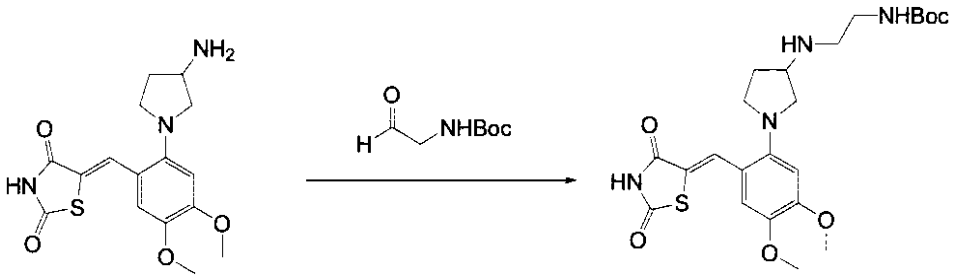
【０２７０】

【表１５－１０】

76	5Z)-(2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 			(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパン酸 

【０２７１】

【化３５】



【０２７２】

方法５９：

２－（１－（２－（（２，４－ジオキソチアゾリジン－５－イリデン）メチル）－４，５－ジメトキシフェニル）ピロリジン－３－イルアミノ）エチルカルバミン酸（Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル：

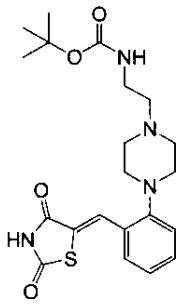
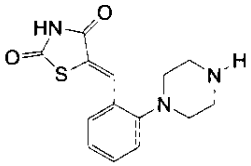
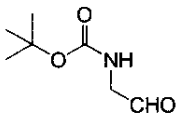
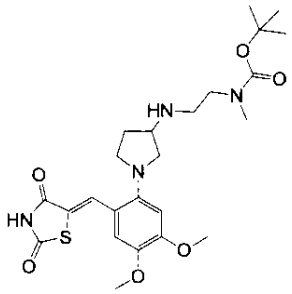
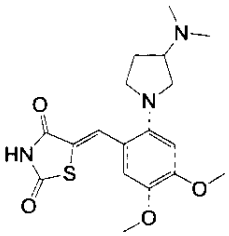
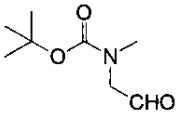
CH_2Cl_2（２０ｍＬ）中の（５Ｚ）－５－｛２－［３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－４，５－ジメトキシベンジリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン（実施例５２）（１２０ｍｇ，０．３１ミリモル）及び２－オキソエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９８ｍｇ，１．２４ミリモル）の混合物を加熱して１５分間還流させて、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム（６５．９ｍｇ，０．３１ミリモル）の添加を続けた。この反応混合物を一晩還流させた後で、そのまま周囲温度へ冷やした。水（約０．５ｍＬ）を加えて、この混合物をそのまま１５分間撹拌した後で、シリカゲルカラム上へロードして、これを酢酸エチル／ヘキサン（１０：１）で溶出させて、表題化合物（６０．０ｍｇ，３９．２％）を橙色の固形物として得た；m/z 493。

【０２７３】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法５９の手順によって製造した。

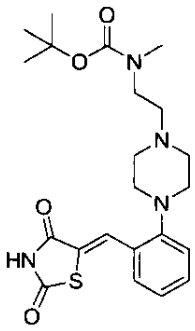
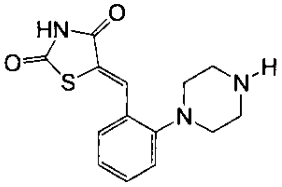
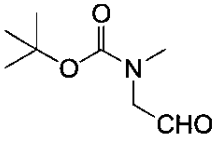
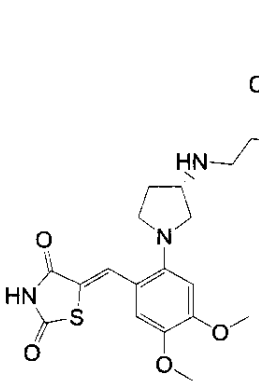
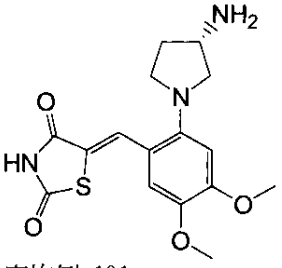
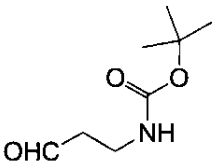
【０２７４】

【表１６－１】

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
60	2-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		433	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び (2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル 
61	2-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)エチル(メチル)カルバミン酸(Z)-tert-ブチル 		507	(5Z)-5-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 52 及び メチル(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル 

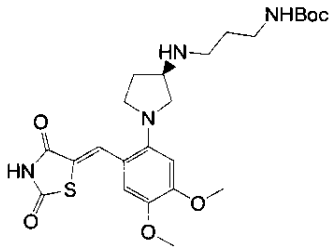
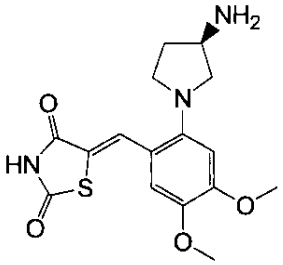
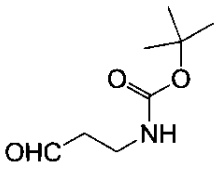
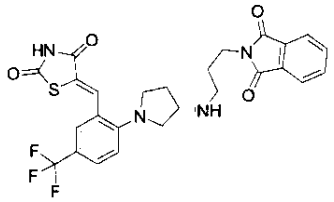
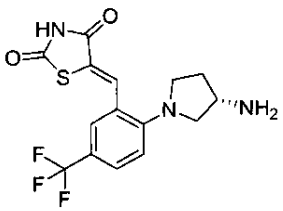
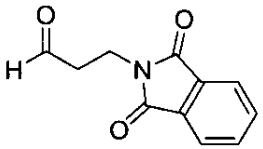
【０２７５】

【表１６－２】

62	2-(4-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸(Z)-tert-ブチル 方法 62 		448	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び メチル(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル 
68	3-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)プロピルカルバミン酸(S,Z)-tert-ブチル 		507	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 101 及び (3-オキソプロピル)カルバミン酸tert-ブチル 

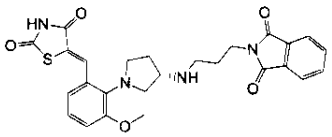
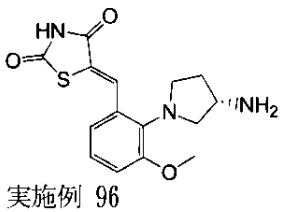
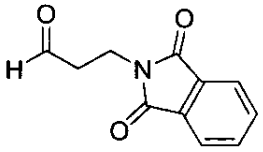
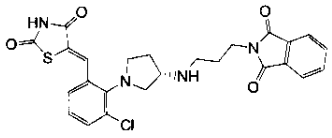
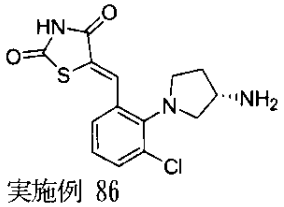
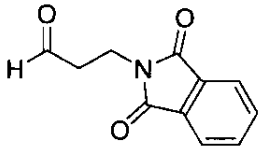
【０２７６】

【表１６－３】

69	3-(1-(2-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-4,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イルアミノ)プロピルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		507	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 100 及び (3-オキソプロピル)カルバミン酸tert-ブチル 
70	(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		545	(S,Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 88 及び 3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパナール 

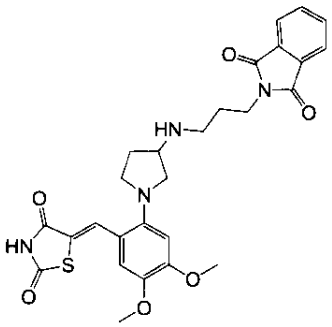
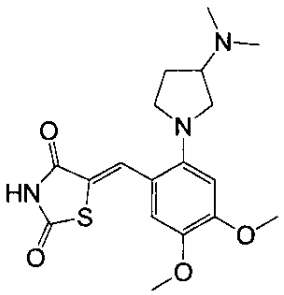
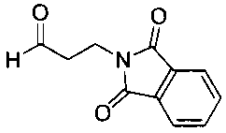
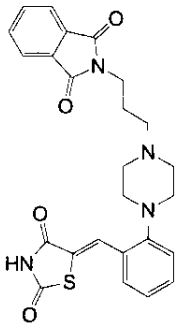
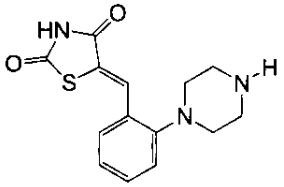
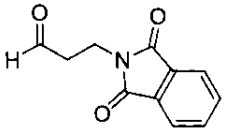
【０２７７】

【表１６－４】

71	(S, Z)-5-(2-(3-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 		508	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン  実施例 96 及び 3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパナール 
72	(S, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 		512	(S, Z)-5-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン  実施例 86 及び 3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパナール 

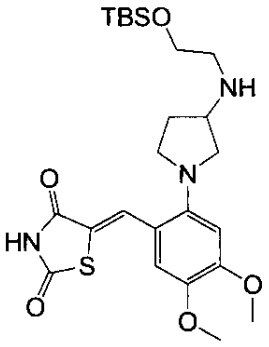
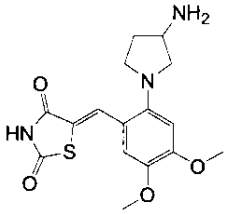
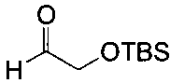
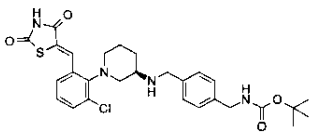
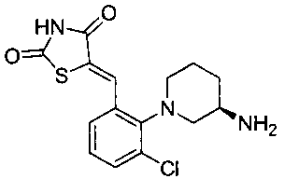
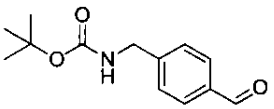
【０２７８】

【表１６－５】

73	(Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		507	(5Z)-5-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4,5-ジメトキシベンジリデン}-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 52 及び 3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパナール 
74	(Z)-5-(2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		477	(5Z)-5-(2-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 115 及び 3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパナール 

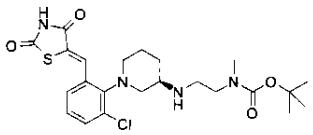
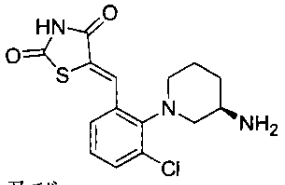
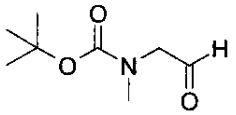
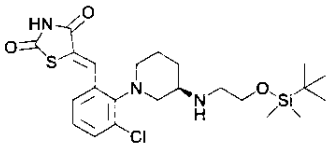
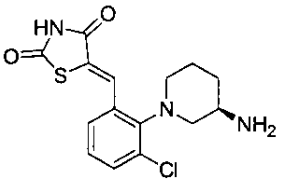
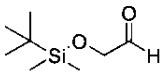
【０２７９】

【表１６－６】

77	(Z)-5-(2-(3-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		509	(5Z)-5-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4,5-ジメトキシベンジリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン  実施例 118 及び 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド 
167	4-((1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルアミノ)メチル)ベンジルカルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		557	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 実施例 122D  及び 4-ホルミルベンジルカルバミン酸tert-ブチル 

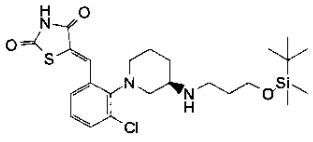
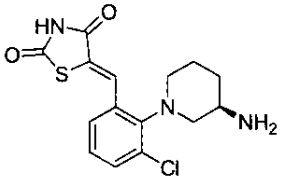
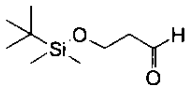
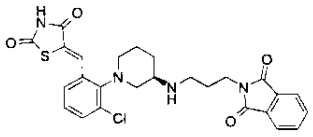
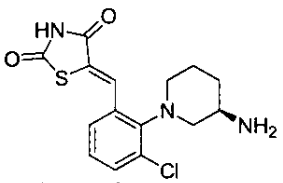
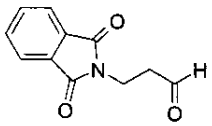
【０２８０】

【表１６－７】

168	2-(1-(2-クロロ-6-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)フェニル)ピペリジン-3-イルアミノ)エチル(メチル)カルバミン酸(R,Z)-tert-ブチル 		496	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 実施例 122D  及び メチル(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル 
169	(R,Z)-5-(2-(3-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン 		496	(R,Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩 実施例 122D  及び 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド 

【０２８１】

【表１６－８】

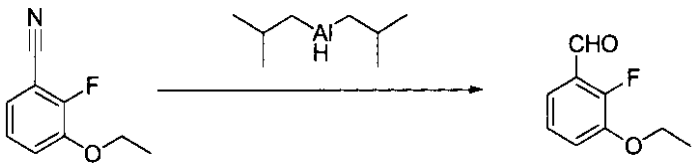
170	(R, Z)-5-(2-(3-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 		510	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 実施例 122D  及び 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパナール 
171	(R, Z)-5-(3-クロロ-2-(3-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン 		525	(R, Z)-5-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩 実施例 122D  3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパナール 

【０２８２】

方法１７２

【０２８３】

【化３６】



【０２８４】

３－エトキシ－２－フルオロベンズアルデヒド：

２００ｍＬ丸底フラスコに、磁気撹拌子、３－エトキシ－２－フルオロベンゾニトリル（１．０００ｇ，６．０５ミリモル）、及び無水トルエン（１２．９２ｍｌ）を入れた。この溶液をアルゴン下に置いて、氷浴で０℃へ冷やした。次いで、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（７．２７ｍｌ，７．２７ミリモル）（ＰｈＭｅ中１Ｍ）をシリンジより滴下して、この反応物をそのまま室温で一晩撹拌した。この混合物へその溶液が約２のｐＨに達するまで、１０％　ＨＣｌを加えた。次いで、得られる混合物をそのまま０．５時間撹拌してから、分液

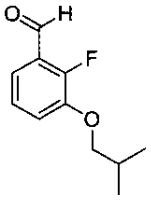
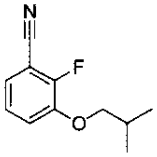
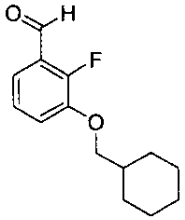
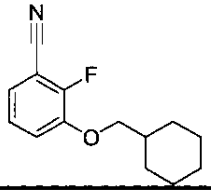
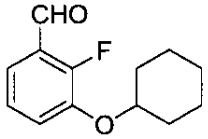
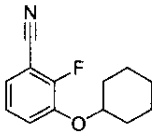
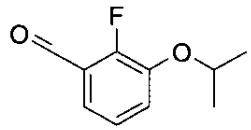
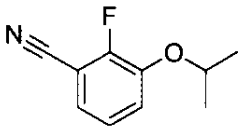
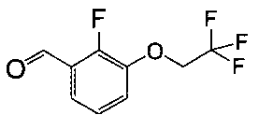
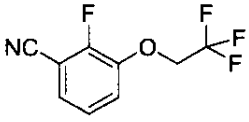
漏斗へ注いで、酢酸エチル（２ｘ２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して粗生成物を得て、酢酸エチル／ヘキサン（１：４）を溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ）によりこれを精製して、純粋な３－エトキシ－２－フルオロベンズアルデヒド（０．８１０ｇ，８０％）を得た。m/z 196。

【０２８５】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法１７２の手順によって製造した。

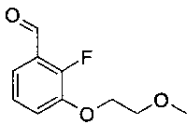
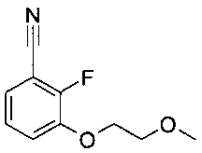
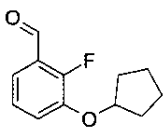
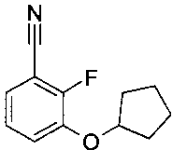
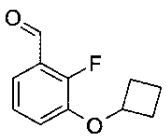
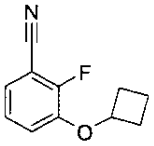
【０２８６】

【表１７－１】

173	2-フルオロ-3-イソブトキシベンズアルデヒド 		197	2-フルオロ-3-イソブトキシベンゾニトリル 方法 181 
174	3-(シクロヘキシルメトキシ)-2-フルオロベンズアルデヒド 		237	3-(シクロヘキシルメトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル 方法 182 
175	3-(シクロヘキシルオキシ)-2-フルオロベンズアルデヒド 		223	3-(シクロヘキシルオキシ)-2-フルオロベンゾニトリル 方法 183 
176	2-フルオロ-3-イソプロポキシベンズアルデヒド 		183	2-フルオロ-3-イソプロポキシベンゾニトリル 方法 184 
177	2-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド 		223	2-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾニトリル 方法 200 

【０２８７】

【表１７－２】

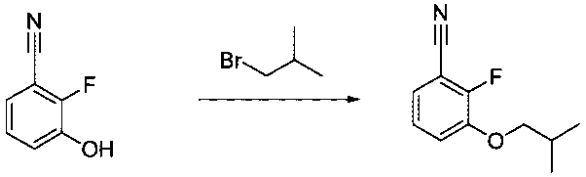
178	2-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド 	10.32 (s, 1H) 7.56-7.35 (m, 2H) 7.13-6.96 (m, 1H) 4.33-4.22 (m, 2H) 3.84-3.77 (m, 2H) 3.42 (s, 3H)	199	2-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル 方法 185 
179	3-(シクロペンチルオキシ)-2-フルオロベンズアルデヒド 		195	3-(シクロペンチルオキシ)-2-フルオロベンゾニトリル 方法 187 
180	3-シクロブトキシ-2-フルオロベンズアルデヒド 	10.31 (s, 1H) 7.41-7.36 (m, 2H) 7.05-7.03 (m, 1H) 4.94-4.85 (m, 1H) 2.01-1.83 (m, 8H)	209	3-シクロブトキシ-2-フルオロベンゾニトリル 方法 186 

【０２８８】

方法１８１

【０２８９】

【化３７】



【０２９０】

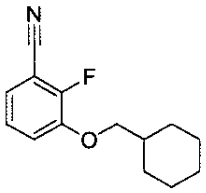
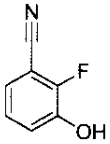
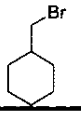
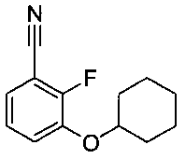
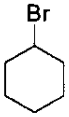
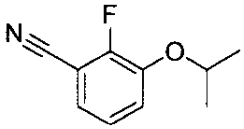
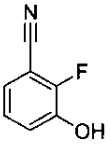
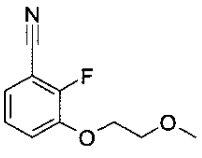
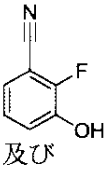
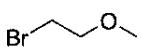
１００ｍＬ丸底フラスコに、磁気撹拌子、２－フルオロ－３－ヒドロキシベンゾニトリル（０．５００ｇ，３．６５ミリモル）、ＭｅＣＮ（１３．８９ｍｌ）、１－ブロモ－２－メチルプロパン（０．６９９ｍｌ，７．２９ミリモル）、及びK_2CO_3（１．００８ｇ，７．２９ミリモル）を入れた。次いで、この混合物を油浴に入れて、撹拌しながら６０℃まで一晩加熱した。次いで、この混合物を室温へ冷やし、セライトのベッドに通して濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料を、酢酸エチル／ヘキサン（１：４）を溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）により精製して、純粋な２－フルオロ－３－イソブトキシベンゾニトリル（０．６１０ｇ，８７％）を無色のオイルとして得た。M/z 194。

【０２９１】

以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法１８１の手順によって製造した。

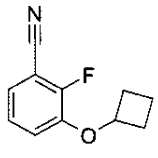
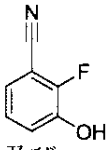
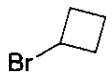
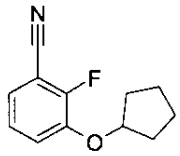
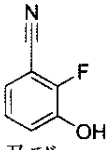
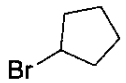
【０２９２】

【表１８－１】

182	3-(シクロヘキシルメトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル 		234	2-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル  及び (ブロモメチル)シクロヘキサン 
183	3-(シクロヘキシルオキシ)-2-フルオロベンゾニトリル 		220	2-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル 及び ブロモシクロヘキサン 
184	2-フルオロ-3-イソプロポキシベンゾニトリル 		179	2-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル  及び 2-ヨードプロパン
185	2-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル 		196	2-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル  及び 1-ブロモ-2-メトキシエタン 

【０２９３】

【表１８－２】

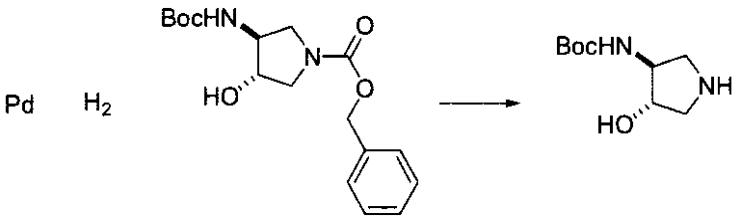
186	3-シクロブトキシ-2-フルオロベンゾニトリル 		192	2-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル  及び ブロモシクロブタン 
187	3-(シクロペンチルオキシ)-2-フルオロベンゾニトリル 			2-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル  及び ブロモシクロペンタン 

【０２９４】

方法１８８

【０２９５】

【化３８】



【０２９６】

４－ヒドロキシピロリジン－３－イルカルバミン酸（±）－ｔｅｒｔ－ブチル

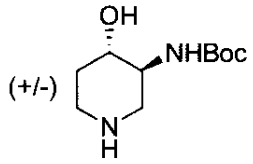
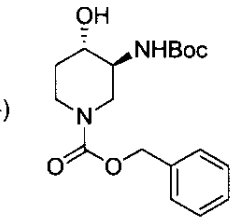
ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中の３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－ベンジル（３．３６ｇ，９．９９ミリモル）（方法１９０）のラセミ混合物を脱気してから、１０重量％　Ｐｄ／Ｃ（３．１９ｇ，３．００ミリモル）を加えた。この混合物を脱気し、H_2を入れて、一晩撹拌した。この混合物をセライトのベッドに通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して、ラセミの４－ヒドロキシピロリジン－３－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０２０ｇ，１００％）を白い固形物として得た。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.13 (dt, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.35 (brs, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 1.46 (s, 10 H); m/z 203。

【０２９７】

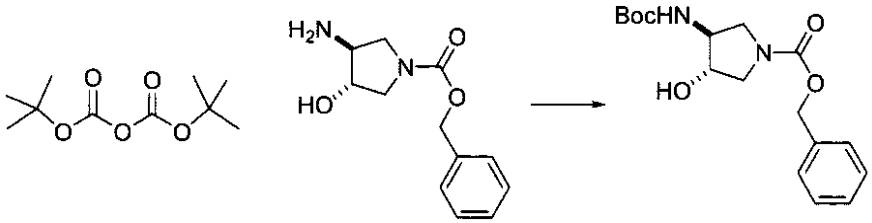
以下の中間体は、適正な出発材料を使用して、方法１８８の手順によって製造した。

【０２９８】

【表１９】

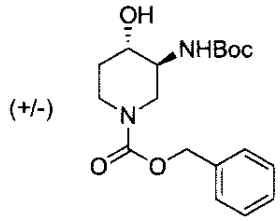
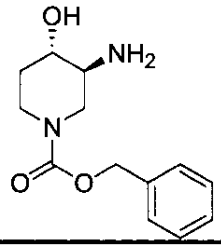
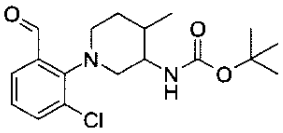
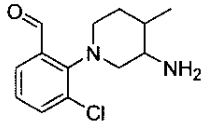
方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
189	4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸(±)-tert-ブチル 		216	3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸(±)-ベンジル 方法 191 

【０２９９】
方法１９０
【０３００】
【化３９】



【０３０１】
３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸（±）－ベンジル
CH_2Cl_2（５０ｍＬ）中のラセミのｔｒａｎｓ－ベンジル３－アミノ－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸（２．６７ｇ，１１．３０ミリモル）（方法１９３）及び二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（３．７０ｇ，１６．９５ミリモル）の混合物へEt_3N（４．７３ｍＬ，３３．９０ミリモル）を０℃で加えた。次いで、この混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、この反応混合物を真空で濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（４０％～９０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸（±）－ベンジル（３．３６ｇ，８８％）を白い固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, ジクロロメタン-d2) δ ppm 7.48-7.32 (m, 5H), 5.21-5.00 (m, 2H), 4.78 (brs, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.41-3.12 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 9H); m/z 337。
【０３０２】
以下の出発材料は、適正な出発材料を使用して、方法１９０の手順によって製造した。
【０３０３】

【表２０】

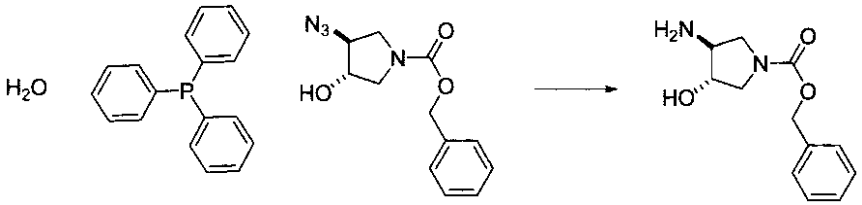
方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
191	3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸(±)-ベンジル 		350	3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸(±)-ベンジル 方法 194 
192	1-(2-クロロ-6-ホルミルフェニル)-4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル 		352	2-(3-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-クロロベンズアルデヒド 方法 199 

【０３０４】

方法１９３

【０３０５】

【化４０】



【０３０６】

３－アミノ－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸（±）－ベンジル：

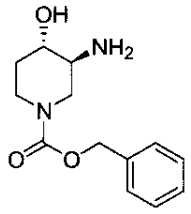
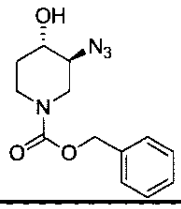
ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のラセミの３－アジド－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－ベンジル（２．９６ｇ，１１．２９ミリモル）（方法１９５）及びトリフェニルホスフィン（３．１１ｇ，１１．８５ミリモル）の混合物を室温で７時間撹拌した。次いで、水（２ｍＬ，１１１ミリモル）を加えてから、この混合物５０℃で一晩撹拌した。次いで、この混合物を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１００％　ＤＣＭ～３７：３：６０／メタノール：Ｅｔ$_3$Ｎ：ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（２．９６ｇ，１１．２９ミリモル）をオイルとして得た。^{1}H NMR (400 MHz, ジクロロメタン-d2) δ ppm 7.38-7.19 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.89 (brs, 1H), 3.62 (dd, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.12-3.01(m, 1H); m/z 236。

【０３０７】

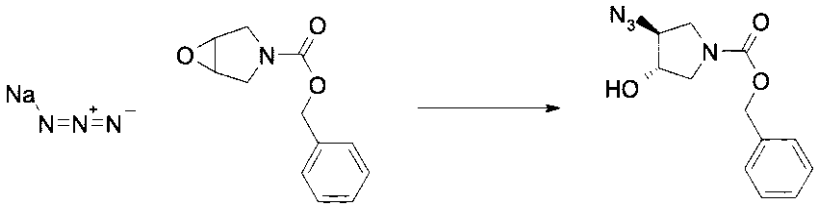
以下の出発材料は、適正な出発材料を使用して、方法１９３の手順によって製造した。

【０３０８】

【表２１】

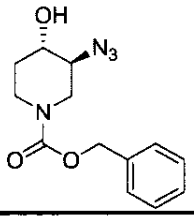
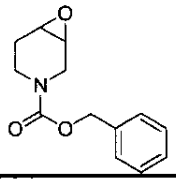
方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
194	3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸(±)-ベンジル 		250	3-アジド-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸(±)-ベンジル 方法 196 

【０３０９】
方法１９５
【０３１０】
【化４１】

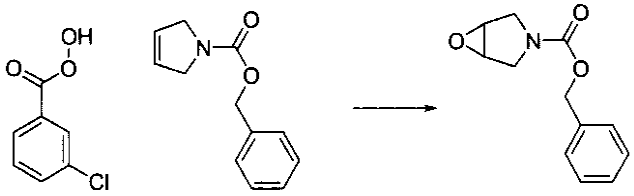


【０３１１】
３－アジド－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸（±）－ベンジル
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ベンジル（５．２ｇ，２３．７２ミリモル）（方法１９７）の撹拌混合物へアセトン（２０．００ｍＬ）及び水（１０．００ｍＬ）の混合物中のアジ化ナトリウム（２．３１３ｇ，３５．５８ミリモル）を加えた。得られる混合物を８０℃で２４時間撹拌した。次いで、この混合物を水とエーテルで希釈し、分離させて、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させて、真空で濃縮した。得られる材料をシリカゲルクロマトグラフィー（１５％～３５％酢酸エチル／ヘキサンで溶出させる）により精製して、表題化合物（４．１０ｇ，６５．９％）を黄色い固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, ジクロロメタン-d2) δ ppm 7.50-7.25 (m, 5H), 5.43-5.25 (m, 2H), 4.31 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.17 (brs, 1H); m/z 263。
【０３１２】
以下の出発材料は、適正な出発材料を使用して、方法１９５の手順によって製造した。
【０３１３】

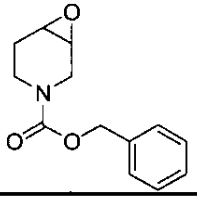
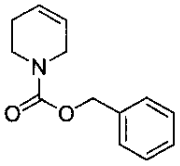
【表２２】

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
196	3-アジド-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸(±)-ベンジル 		276	7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸ベンジル 方法 198 

【０３１４】
方法１９７
【０３１５】
【化４２】

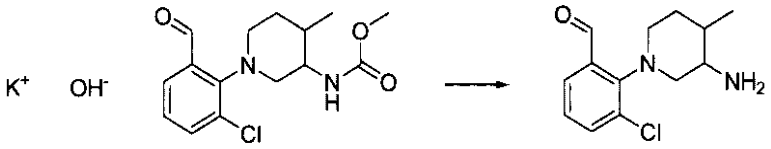


【０３１６】
６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ベンジル
ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（５ｇ，２４．６０ミリモル）の撹拌混合物へ３－クロロ過安息香酸（６．８９ｇ，３０．７５ミリモル）を０℃で加えた。次いで、この混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、この反応混合物をセライトのベッドに通して濾過して、濾液を飽和Na_2CO_3水溶液と塩水で洗浄した。次いで、有機物を分離させて無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して表題化合物を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。
【０３１７】
以下の出発材料は、適正な出発材料を使用して、方法１９７の手順によって製造した。
【０３１８】
【表２３】

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
198	7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸ベンジル 		217	5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸ベンジル 

【０３１９】
方法１９９：
【０３２０】

【化４３】



【０３２１】

２－（３－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－クロロベンズアルデヒド

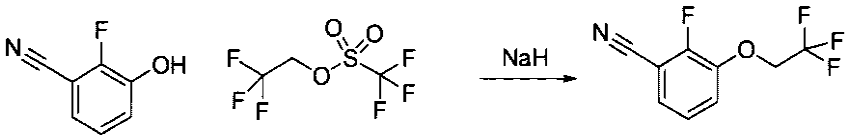
１－（２－クロロ－６－ホルミルフェニル）－４－メチルピペリジン－３－イルカルバミン酸メチル（２２０ｍｇ，０．７１ミリモル）（方法１１９）のＭｅＯＨ（３ｍｌ）撹拌溶液へＫＯＨの４０％水溶液（１０ｍｌ）を滴下して、得られる混合物を還流で１６時間加熱した。この混合物をそのまま室温へ冷やし、水で希釈して、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル～酢酸エチル中１０％メタノール）により精製して、表題化合物（０．０５７ｇ，３１．９％）を淡黄色のゴムとして得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.07 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.58 (ddd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.11 (td, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.20-1.91 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 1H), 1.08 (d, 3 H), 0.63-0.37 (m, 1H)。

【０３２２】

方法２００

【０３２３】

【化４４】



【０３２４】

２－フルオロ－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンゾニトリル：

２－フルオロ－３－ヒドロキシベンゾニトリル（８００ｍｇ，５．８３ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液を０℃で、ＮａＨ（２８０ｍｇ，７．００ミリモル）（６０％オイル分散物）で少量ずつ処理した。次いで、この反応混合物を０．５時間撹拌して、トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル（１４９０ｍｇ，６．４２ミリモル）を加えた。この反応物を撹拌しながらそのまま室温へ一晩温めた。次いで、この反応混合物を水（４０ｍＬ）と塩水（５ｍＬ）で処理して、酢酸エチル（約５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（１０％～３０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、表題化合物（１０４０ｍｇ，８１％）を白い固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.56 (td, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 1H), 4.73 (q, 2H); m/z 220。

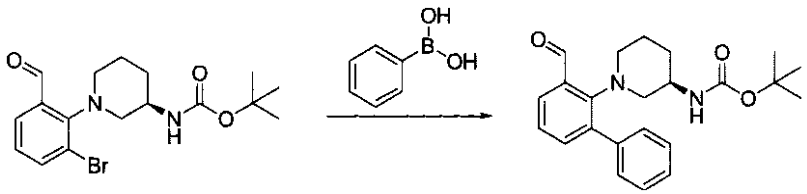
【０３２５】

方法２０１：

１－（３－ホルミルビフェニル－２－イル）ピペリジン－３－イルカルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル：

【０３２６】

【化４５】



【０３２７】

１－（２－ブロモ－６－ホルミルフェニル）ピペリジン－３－イルカルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（方法９５）（３００ｍｇ，０．７８ミリモル）、フェニルボロン酸（１４３ｍｇ，１．１７ミリモル）、１，１’－ビス（ジｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体（４０．８ｍｇ，０．０６ミリモル）、及びNa_2CO_3（１２４ｍｇ，１．１７ミリモル）の混合物をジオキサン（５ｍＬ）及び水（１．５０ｍＬ）に懸濁させて、窒素の雰囲気下に１１０℃で一晩撹拌した。この反応物を室温へ冷やして、この混合物へ水（約５０ｍＬ）と酢酸エチル（約５０ｍＬ）を加えた。有機相を分離させ、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して残渣を得て、５％～３０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）により精製して、表題化合物（１６８ｍｇ，５６．４％）を低温融解性の固形物として得た；m/z 381。

【０３２８】

上記に提供する実施例は、様々な濃度のトリフルオロ酢酸又は塩酸を含有する溶媒において、逆相ＨＰＬＣによって精製することができる。従って、上記の実施例は、遊離塩基、塩酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩として単離することができる。

【０３２９】

ＰＩＭ１及び２酵素アッセイの記載：

ＰＩＭ１ in vitro 移動度シフトアッセイ

精製したヒトＨｉｓ－ＰＩＭ１［２－３１３］酵素の in vitro 活性は、Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬＣ３０００リーダー（Caliper, マサチューセッツ州）での移動度シフトアッセイを使用して定量することができて、これは、リン酸化及び非リン酸化のＦＬ－Ａｈｘ－Ｂａｄ（ＦＩＴＣ－（ＡＨＸ）ＲＳＲＨＳＳＹＰＡＧＴ－ＣＯＯＨ, Primm 200606-00289, Primm Biotech, マサチューセッツ州）の蛍光を測定してレシオメトリック（ratiometric）値を計算して、代謝回転率を定量するものである。ＰＩＭ１（ダンディー大学、スコットランド）は、バキュロウイルス系において、典型的には８５％より高い純度で発現させることができる。

【０３３０】

目的の化合物の存在及び非存在下でＦＬ－Ａｈｘ－Ｂａｄのリン酸化を定量する。１．２ｘ緩衝液中２．４ｎＭ　ＰＩＭ１、３．６μＭ　ＦＬ－Ａｈｘ－Ｂａｄ、及び２４０μＭ　ＡＴＰからなる酵素／基質／アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）混合物の５μｌを２μｌの化合物とともに２５℃で２０分間プレインキュベートする。１．２ｘ緩衝液中２４ｍＭ　$MgCl_2$からなるＭｅｔａｌ混合物の５μｌで反応を開始し、２５℃で９０分間インキュベートして、１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１２１ｍＭエチレンジアミン四酢酸、０．８％　Ｃｏａｔｉｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ３（Caliper, マサチューセッツ州）、及び０．０１％　Ｔｗｅｅｎからなるｓｔｏｐ混合物の５μｌの添加によって反応を止める。１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１６ｍＭエチレンジアミン四酢酸、０．１％　Ｃｏａｔｉｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ　３（Caliper, マサチューセッツ州）、０．０１５％　Ｂｒｉｊ－３５、５％　ＤＭＳＯ、及び５．６ｍＭ　$MgCl_2$からなる分離緩衝液の存在下で、Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬＣ３０００リーダー（Caliper, マサチューセッツ州）によって、リン酸化された基質と非リン酸化の基質を検出する。Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬＣ３０００には以下の分離条件を使用してよい：－１．０　ＰＳＩ、－２０００Ｖ上流電圧、－４００Ｖ下流電圧、０．２秒の試料吸引（sample sip）、吸引後４５秒、１０％レーザー強度。

【０３３１】

ＰＩＭ２ in vitro 移動度シフトアッセイ

精製したヒトＨｉｓ－ＰＩＭ２［２３－２９９］酵素の in vitro 活性は、Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬＣ３０００リーダー（Caliper, マサチューセッツ州）での移動度シフトアッセイを使用して定量することができて、これは、リン酸化及び非リン酸化のＦＬ－Ａｈｘ－Ｂａｄ（ＦＩＴＣ－（ＡＨＸ）ＲＳＲＨＳＳＹＰＡＧＴ－ＣＯＯＨ, Primm 200606-00289, Primm Biotech, マサチューセッツ州）の蛍光を測定してレシオメトリック値を計算して、代謝回転率を定量するものである。ＰＩＭ２（アストラゼネカ社、Ｒ＆Ｄ、ボストン

で産生）は、大腸菌細胞において、典型的には９０％より高い純度で発現させることができる。

【０３３２】

目的の化合物の存在及び非存在下でＦＬ－Ａｈｘ－Ｂａｄのリン酸化を定量する。１．２ｘ緩衝液中２．４ｎＭ　ＰＩＭ１、３．６μＭ　ＦＬ－Ａｈｘ－Ｂａｄ、及び１２μＭＡＴＰからなる酵素／基質／アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）混合物の５μｌを２μｌの化合物とともに２５℃で２０分間プレインキュベートする。１．２ｘ緩衝液中２４ｍＭ$MgCl_2$からなるＭｅｔａｌ混合物の５μｌで反応を開始し、２５℃で９０分間インキュベートする。１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１２１ｍＭエチレンジアミン四酢酸、０．８％Ｃｏａｔｉｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ　３（Caliper, マサチューセッツ州）、及び０．０１％　ＴｗｅｅｎからなるＳｔｏｐ混合物の５μＬの添加によって反応を止める。１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１６ｍＭエチレンジアミン四酢酸、０．１％　Ｃｏａｔｉｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ３（Caliper, マサチューセッツ州）、０．０１５％　Ｂｒｉｊ－３５、５％　ＤＭＳＯ、及び５．６ｍＭ　$MgCl_2$からなる分離緩衝液の存在下で、Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬＣ３０００リーダー（Caliper, マサチューセッツ州）によって、リン酸化された基質と非リン酸化の基質を検出する。Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬＣ３０００には以下の分離条件を使用してよい：－１．０　ＰＳＩ、－２０００Ｖ上流電圧、－４００Ｖ下流電圧、０．２秒の試料吸引、吸引後４５秒、１０％レーザー強度。

【０３３３】

上記に記載のアッセイ、又はその適正な修正法を使用すると、本明細書に開示した好ましい化合物は、ＰＩＭ１について５マイクロモル濃度（μＭ）未満のIC_{50}を概して有して、なおより好ましい化合物は、１マイクロモル濃度未満のIC_{50}を有する。以下の表１は、本明細書に提供する実施例の０．３マイクロモル濃度でのＰＩＭ１の阻害百分率を提供する。いくつかの実施例については１回以上試験した。実験結果のばらつき、負の数値、又は１００％阻害を超える数値は、おそらくは、このアッセイに固有の実験誤差によるものである。

【０３３４】

表１

【０３３５】

【表２４－１】

実施例番号	0.3μMでのPIM1 I(%)	0.3μMでのPIM2 I(%)
1	>95	77.7
2	>95	>95
3	>95	58.0
4	>95	79.6
5A	>95	79.9
5B	>95	>95
6	79.4	9.5
7	5.4	<5
8	16.3	<5
9	6.9	<5
10	>95	50.1
11	89.4	17.9
12	80.2	<5
13	<5	<5
14	>95	69.9
15	12.9	<5
16	13.9	<5
17	29.8	<5
18	<5	<5
19	>95	38.3
20	86.5	19.1

【０３３６】

【表２４－２】

21	82.9	15.8
22	81.9	8.5
23	87.6	19.7
24	>95	44.3
25	>95	68.4
26	>95	49.6
27	90.8	25.1
28	90.0	27.4
29	92.8	
30	90.8	15.6
31	92.8	23.3
32	94.0	31.9
33	>95	>95
34	>95	39.3
35	<5	<5
36	>95	>95
37	89.7	69.4
38	>95	92.9
39	89.4	57.3
40	>95	89.8
41	74.0	25.1
42	58.8	23.3

【０３３７】

【表２４－３】

43	55.4	14.7
44	83.8	46.7
45	40.1	14.3
46	13.4	15.7
47	50.0	26.3
48	84.4	41.3
49	>95	86.3
50	93.7	45.4
51	85.5	80.6
52	>95	93.5
53	92.3	82.1
54	88.1	73.1
55	11.0	<5
56	90.7	33.5
57	53.3	42.6
58	16.0	7.1
59	<5	6.6
60	35.4	11.3
61	81.8	28.1
62	62.1	17.5
63	79.2	21.5
64	86.5	25.7

【０３３８】

【表２４－４】

65	45.3	18.9
66	50.3	20.9
67		<5
68	41.9	9.0
69	<5	16.3
70	<5	<5
71	<5	<5
72	<5	<5
73	<5	<5
74		
75	>95	69.5
76	59.6	27.6
77	51.2	22.7
78	71.4	30.0
79	90.0	60.7
80	<5	
81	<5	
82	87.4	58.2
83	34.0	
84A	92.9	54.3
84B		
84C	47.8	29.6

【０３３９】

【表２４－５】

84D	27.8	<5
84E	11.7	6.1
84F	87.4	52.4
84G	92.0	63.0
84H	>95	67.0
84I	>95	82.7
84J	93.3	40.4
84K	>95	90.8
84L	>95	55.2
84M	>95	80.9
84N	92.8	81.4
84O	<5	<5
85	>95	82.4
86	>95	>95
87	>95	84.2
88	>95	88.4
89	48.4	21.5
90	78.2	86.3
91	6.6	16.4
92	>95	81.5
93	>95	66.3
94	>95	>95

【０３４０】

【表２４－６】

95	>95	>95
96	>95	>95
97	>95	86.4
98	>95	81.4
99	>95	>95
100	93.0	93.9
101	>95	>95
102	93.3	91.9
103	>95	88.7
104	>95	92.4
105	>95	92.4
106	>95	92.8
107	>95	>95
108	>95	>95
109	64.2	65.8
110	90.9	90.7
111	>95	>95
112	>95	>95
113	>95	>95
114	>95	>95
115	93.3	76.1
116	>95	>95

【０３４１】

【表２４－７】

117	>95	>95
118	>95	>95
119	56.2	20.1
120	58.9	22.2
121	>95	87.4
122A	88.2	55.0
122B	>95	92.3
122C	>95	>95
122D	>95	>95
122E	>95	>95
122F	>95	>95
122G	>95	92.1
122H	>95	>95
122I	>95	>95
122J	>95	>95
122K	>95	>95
122L	>95	>95
122M	>95	>95
122N	>95	>95
122O	>95	>95
122P	>95	>95
122Q	>95	>95
122R	>95	89.6
122S	>95	>95

【０３４２】

【表２４－８】

122T	>95	>95
122U	>95	>95
122V	>95	>95
122W	>95	>95
122X	>95	67.1
122Y	>95	>95
122Z	>95	>95
122AA	>95	>95
122AB	>95	>95
122AC	>95	>95
122AD	>95	>95
122AE	>95	>95
122AF	83.9	87.9
122AG	68.9	86.7
122AH	19.0	14.0
122AI	>95	>95
123	>95	>95
124	>95	>95
125	>95	>95
126	>95	>95
127	>95	>95
128	81.2	49.0
129A	>95	>95
129B	>95	>95

【０３４３】

【表２４－９】

129C	85.0	52.1
130	66.2	45.5
131A	27.1	<5
131B	<5	<5
132	93.0	88.1
133	>95	93.4
134	>95	85.2
135	42.5	10.8
136	82.8	44.6
137	55.1	18.6
138	87.9	63.2
139	58.1	15.1
140	73.3	52.0
141	34.9	<5
142	86.1	75.2
143	85.9	49.8
144	63.2	21.2
145	>95	80.1
146	88.9	48.5
147	74.3	36.4
148	91.5	60.8
149	>95	75.4

【０３４４】

【表２４－１０】

150	79.8	31.7
151	31.5	13.5
152	10.8	16.7

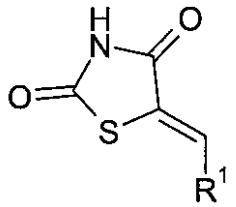
本出願は以下の発明を包含する。

［発明１］

癌を治療するか又は予防する方法であって、

ａ）ＰＩＭキナーゼを阻害するように機能する、式Ｉ：

【化４６】



式Ｉ

［式中：

R^1は、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^1は、１以上の同じか又は異なるR^2で置換されていてもよく；

R^2は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、$(C_{1-6}アルキル)_2$アミノ、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^2は、１以上の同じか又は異なるR^3で置換されていてもよく；

R^3は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、$(C_{1-6}アルキル)_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^3は、１以上の同じか又は異なるR^4で置換されていてもよく；

R^4は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、$(C_{1-6}アルキル)_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^4は、１以上の同じか又は異なるR^5で置換されていてもよく；そして

R^5は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスル

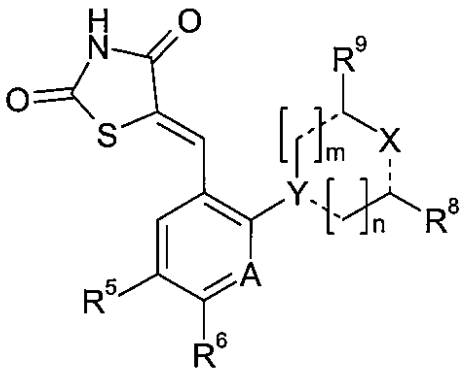
ファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択される］の化合物又はその塩を含んでなる医薬組成物を提供すること；及び

ｂ）癌と診断された、その症状を示す、又はそのリスクがある被検者へ前記医薬組成物を投与することを含んでなる、前記方法。

［発明２］

式ＩＡ：

【化４７】



式 IA

［式中、

－－－は、それぞれの出現で個別に、単結合と二重結合より選択され；

ｎは、０、１、又は２より選択され；

ｍは、０、１、又は２より選択され；

Ａは、Ｎ及びＣＲ^{7}より選択され；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨＲ^{10}、及びＮＲ^{11}より選択され；

Ｙは、Ｎ、ＣＨ、及びＣより選択され；

Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

Ｒ^{8}とＲ^{9}は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{8}とＲ^{9}は、それぞれ１以上の同じか又は異なるＲ^{15}で置換されていてもよく；

Ｒ^{10}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{10}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

Ｒ^{11}は、水素、ホルミル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルカノイル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、アリールスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{11}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

Ｒ^{12}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフル

オロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{12}は、１以上の同じか又は異なるR^{16}で置換されていてもよく；

R^{15}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びC_{1-6}アルコキシカルボニルより選択され、ここでR^{15}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

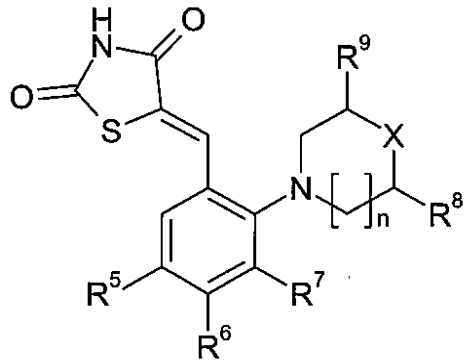
R^{16}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、及びＮ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイルより選択され；そして

但し、R^5、R^6、及びR^7は、全部が水素ではない］の化合物又はその塩［但し、該化合物は、５－（（５－ニトロ－２－（１－ピペリジニル）フェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオンでも５－（（２－（４－モルホリニル）－５－ニトロフェニル）メチレン）－２，４－チアゾリジンジオンでもない］。

［発明３］

式ＩＢ：

【化４８】



式 IB

［式中、

ｎは、０、１、又は２より選択され；

Ｘは、Ｏ、ＣＨR^{10}、及びＮR^{11}より選択され；

R^5、R^6、及びR^7は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、ハロゲン、シアノ

、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、及びＮ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイルより選択され；

R^8とR^9は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、アミノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノより選択され、ここでR^8とR^9は、それぞれ１以上の同じか又は異なるR^{15}で置換されていてもよく；

R^{10}は、水素、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、C_{1-6}アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{10}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{11}は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{11}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

R^{12}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでR^{12}は、１以上の同じか又は異なるR^{16}で置換されていてもよく；

R^{15}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びC_{1-6}アルコキシカルボニルより選択され、ここでR^{15}は、１以上の同じか又は異なるR^{12}で置換されていてもよく；

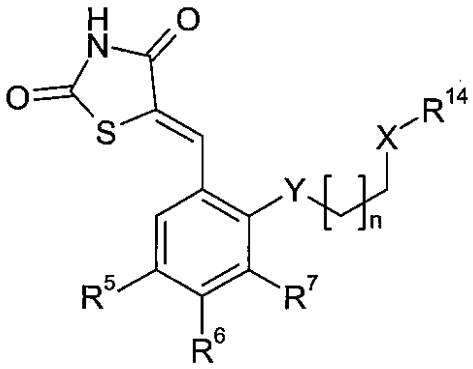
R^{16}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、及びＮ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイルより選択される］の化合物又はその塩［但し、前記化合物は、５－［［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル］メチレン］－

２，４－チアゾリジンジオンでも５－［［２－［（２，６－ジクロロ－３－メチルフェニル）アミノ］フェニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオンでもない］。

［発明４］

式ＩＣ：

【化４９】



式 IC

［式中、

ｎは、０、１、２、３、４、５、６、７又は８より選択され；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨＲ^{10}、及びＮＲ^{11}より選択され；

Ｙは、Ｏ、Ｓ、及びＮＲ^{13}より選択され；

Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ個別に、そして独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$ジアルキルアミノ、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、それぞれ１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

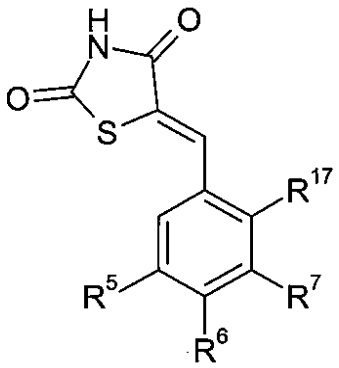
Ｒ^{10}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{10}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

Ｒ^{11}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}は、それぞれ個別に、そして独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルカノイル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニルより選択され、ここでＲ^{11}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよく；

又はＲ^{11}とＲ^{14}は、それらが付く原子と一緒に、１以上の同じか又は異なるＲ^{12}で置換されていてもよい５、６、又は７員の複素環式環を形成し；

Ｒ^{12}は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、及びヘテロシクリル

より選択される］の化合物又はその塩。
［発明５］
ＹがＮＲ^{13}である、発明４に定義されるような式ＩＣの化合物又はその塩。
［発明６］
Ｒ^{5}がハロゲン化Ｃ$_{1-6}$アルキルである、発明２～４に定義されるような式ＩＡ、ＩＢ、又はＩＣの化合物又はその塩。
［発明７］
Ｒ^{7}がハロゲンである、発明２～４に定義されるような式ＩＡ、ＩＢ、又はＩＣの化合物又はその塩。
［発明８］
式ＩＸ：
【化５０】



式 IX

［式中、
Ｒ^{5}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、カルバモイル、及びハロゲン化Ｃ$_{1-6}$アルキルより選択され；
Ｒ^{6}は、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$■$_{6}$アルコキシ、及び２－（１－ピペリジル）エトキシより選択され；
Ｒ^{7}は、水素、ハロゲン、及びＣ$_{1-6}$アルコキシより選択され；
Ｒ^{17}は、ヘテロカルボシクリルであり、ここでＲ^{17}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{18}で置換されていてもよく；
Ｒ^{18}は、ハロゲン、ホルミル、アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{18}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{19}で置換されていてもよく；
Ｒ^{19}は、アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここでＲ^{19}は、１以上の同じか又は異なるＲ^{20}で置換されていてもよく；そして
Ｒ^{20}は、アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びハロゲンより選択される］の化合物又はその塩。
［発明９］
Ｒ^{17}が、（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル、（３Ｒ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（３－アミノプロピルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（５－アミノペンタノイルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－アミノ－１－ピペリジル、（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル、（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル、１，４－ジアゼパン－１－イル、２－（１－ピペリジル）エトキシ、２－ジエチルアミノエトキシ、２－ジメチルアミノエチル－メチル－アミノ、２－ヒド

ロキシエトキシ、２－モルホリノエトキシ、３－（２－アミノエチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（２－ヒドロキシエチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（２－メチルアミノエチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（３－アミノプロパノイルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（３－アミノプロピルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－１－ピペリジル、３－（アミノメチル）－１－ピペリジル、３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル、３－アセトアミドピロリジン－１－イル、３－アミノピロリジン－１－イル、３－ジメチルアミノプロポキシ、３－ジメチルアミノプロピル－メチル－アミノ、３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル、３－ピリジル、４－（１－メチル－４－ピペリジル）ピペラジン－１－イル、４－（１－ピペリジル）－１－ピペリジル、４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－イル、４－（２－ヒドロキシエチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペリジル、４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル、４－（２－メチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル、４－（２－モルホリノエチル）ピペラジン－１－イル、４－（３－アミノプロパノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（３－アミノプロパノイル）ピペラジン－１－イル、４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－イル、４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル、４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－１－ピペリジル、４－（４－アミノブタノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（４－アミノブタノイル）ピペラジン－１－イル、４－（４－クロロ－２－フルオロ－フェニル）ピペラジン－１－イル、４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル、４－（４－ピリジルメチル）ピペラジン－１－イル、４－（５－アミノペンタノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（５－アミノペンタノイル）ピペラジン－１－イル、４－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル、４－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル、４－（シクロプロピルメチル）ピペラジン－１－イル、４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル、４－（ピペリジン－３－カルボニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－（ピペリジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル、４－（ピペリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル、４－［（２－クロロフェニル）メチル］ピペラジン－１－イル、４－［３－（アミノメチル）ベンゾイル］ピペラジン－１－イル、４－［４－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンゾイル］ピペラジン－１－イル、４－アセチルピペラジン－１－イル、４－アミノ－１－ピペリジル、４－ブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル、４－シクロペンチルピペラジン－１－イル、４－ジメチルアミノ－１－ピペリジル、４－ヒドロキシ－１－ピペリジル、４－イソブチルピペラジン－１－イル、４－イソプロピルピペラジン－１－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、４－モルホリノ－１－ピペリジル、４－ピリジル、４－ピロリジン－１－イル－１－ピペリジル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル、４－ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－イル、モルホリノ、ピペラジン－１－イル、及びピロリジン－１－イルより選択される、発明８の化合物又はその塩。

［発明１０］

５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－｛［２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－（｛２－［３－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－｛［３－クロロ－２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－｛［３－クロロ－２－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）－５－（トリ

フルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－（４－ピロリジン－１－イルピペリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（１－メチルエチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［３－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（ピリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－クロロベンジル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－モルホリン－４－イルエチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（シクロプロピルメチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル］

－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］（メチル）アミノ｝－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－ヒドロキシエチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（４－ブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－クロロ－２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－モルホリン－４－イル－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［３－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛３－ブロモ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛３－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
２－｛３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェノキシ｝アセトアミド；
（５Ｚ）－５－｛［３－（３－ピペリジン－１－イルプロポキシ）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２’－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］－Ｎ－メチルビフェニル－４－スルホンアミド；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－メトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛５－クロロ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－４－メチルフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－フルオロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－５－メチルフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛５－ブロモ－２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－３－フルオロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－（｛２－クロロ－６－［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－メトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－ブロモフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－ブロモフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－エトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－アミノ－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－｛［３－クロロ－２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）フェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（１－メチルエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－（１－メチルエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－エトキシフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－｛［４－（アミノメチル）ベンジル］アミノ｝ピペリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛３－クロロ－２－［（３Ｒ）－３－｛［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ｝ピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；

（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－３－クロロフェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛３－クロロ－２－［４－メチル－３－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－｛［２－（３－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－クロロフェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（２－メトキシエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－（２－メトキシエトキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロペンチルオキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－（シクロブチルオキシ）フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
４－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］ベンズアミド；
４－［（３Ｓ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］ベンズアミド；
４－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］安息香酸；
４－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］安息香酸；
（５Ｚ）－５－（｛２－［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］ビフェニル－３－イル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－｛［２－（３－アミノプロポキシ）－５－メトキシフェニル］メチリデン｝－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
Ｎ－｛４－［３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］－３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝アセトアミド；
（５Ｚ）－５－［（３－クロロ－２－｛（３Ｒ）－３－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－［（３－クロロ－２－｛（３Ｒ）－３－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チ

アゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－メトキシアセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ^2－カルバモイル－Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］グリシンアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－ピリジン－３－イルアセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－ピリジン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）アセトアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－４－スルファモイルブタンアミド；
Ｎ’－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルブタンジアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］－２－シアノアセトアミド；
Ｎ^2－アセチル－Ｎ－［（３Ｓ）－１－｛２－クロロ－６－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝ピロリジン－３－イル］グリシンアミド；
（５Ｚ）－５－（｛３－クロロ－２－［（３Ｒ）－３－（ジプロピルアミノ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－［（３－クロロ－２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
５－［（５－メトキシ－２－｛３－［（１－メチルエチル）アミノ］プロポキシ｝フェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；
（５Ｚ）－５－（｛５－アミノ－２－［３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル］フェニル｝メチリデン）－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン；及び
５－［（２－アミノ－４，５－ジメトキシフェニル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオンより選択される化合物又はその塩。

［発明１１］

発明１～１０に定義されるような式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、又はＩＸの化合物又はその医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物。

［発明１２］

発明１～１０に定義されるような式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、又はＩＸの化合物を提供すること、及びＰＩＭキナーゼのリン酸化が阻害されるような条件の下でＰＩＭキナーゼと前記化合物を混合することを含んでなる、ＰＩＭキナーゼを阻害する方法。

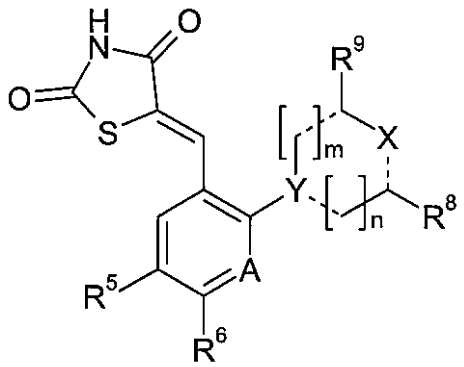
［発明１３］

発明１～１０のいずれか１項に記載の式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、又はＩＸの化合物又はその医薬的に許容される塩の、被検者における抗癌効果の産生のための医薬品の製造への使用。

［発明１４］

発明２に定義されるような式ＩＡ：

【化５１】

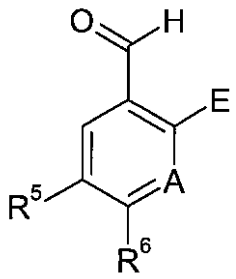


式 IA

の化合物又はその塩を作製する方法であって、

ａ）式ＸＩ：

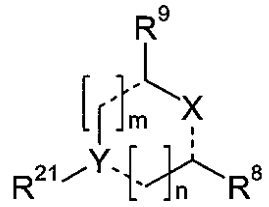
【化５２】



式 XI

［式中、Ｅは、ハロゲンであり、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＡは、発明２に定義される通りである］の化合物又はその塩を式ＸＩＩ：

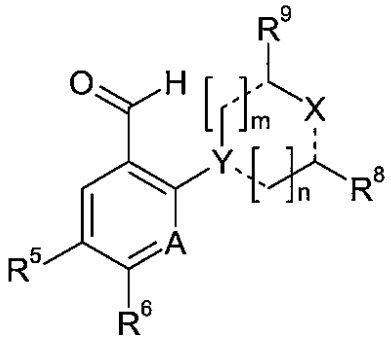
【化５３】



式 XII

［式中、
－－－、Ｒ[8]、Ｒ[9]、ｎ、ｍ、Ｙ、及びＸは、発明２に定義される通りであり、
ＹがＮであれば、そのときＲ[21]は、水素であり、
ＹがＣであれば、そのときＲ[21]は、ボロン酸及びボロン酸エステルより選択され、そして、
ＹがＣＨであれば、そのときＲ[21]は、金属ハロゲン化物より選択される］の化合物又はその塩と、式ＸＩＩＩ：

【化５４】

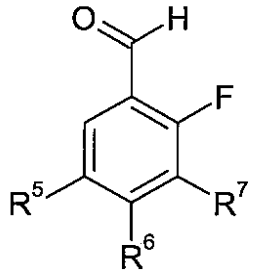


式 XIII

の化合物又はその塩を含んでなる組成物が生成されるような条件の下で混合する工程；及び
ｂ）式ＸＩＩＩの化合物とチアゾリジン－２，４－ジオンを、式ＩＡの化合物が生成されるような条件の下で混合する工程を含んでなる、前記方法。

［発明１５］
式ＩＣの化合物又はその塩を作製する方法であって、
ａ）式Ｖ：

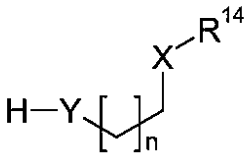
【化５５】



式Ｖ

［式中、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、発明４に定義される通りである］の化合物又はその塩を式ＶＩ：

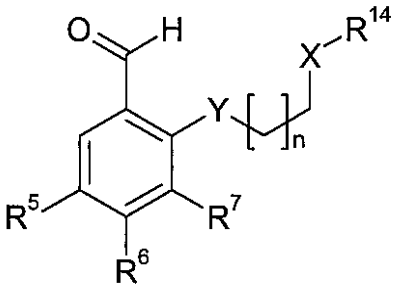
【化５６】



式ＶＩＩ

［式中、Ｒ１４、ｎ、Ｘ、及びＹは、発明４に定義される通りである］の化合物又はその塩と、式ＶＩＩＩ：

【化５７】



式ＶＩＩＩ

の化合物又はその塩を含んでなる組成物が生成されるような条件の下で混合する工程；及び

ｂ）式ＶＩＩＩの化合物とチアゾリジン－２，４－ジオンを式ＩＣの化合物が生成されるような条件の下で混合する工程を含んでなる、前記方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01) Ａ６１Ｐ 43/00 １１１

(72)発明者 ダキン，レスリー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，ゲートハウス・ドライブ ３５，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
(72)発明者 ダウリング，ジェームズ・エドワード
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，ゲートハウス・ドライブ ３５，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
(72)発明者 ラム，ミッチェル
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，ゲートハウス・ドライブ ３５，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
(72)発明者 リード，ジョン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，ゲートハウス・ドライブ ３５，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
(72)発明者 スー，チビン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，ゲートハウス・ドライブ ３５，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
(72)発明者 ツェン，シャオラン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，ゲートハウス・ドライブ ３５，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

審査官 岩井 好子

(56)参考文献 国際公開第２００４／０９３８０９（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００２／１２０１４４（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２００９／０６４４８６（WO，Ａ２）
国際公開第２００６／０６９１８６（WO，Ａ１）
国際公開第０１／３４１３３（WO，Ａ１）
欧州特許出願公開第０９７６７４８（ＥＰ，Ａ１）
特開平０９－００３０６７（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５２３７２４（ＪＰ，Ａ）
特許第３８５０４５０（ＪＰ，Ｂ１）
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，２００５年 ９月 １日，Vol.15，No.17，p.3930-3933
Journal of Medicinal Chemistry，２００９年 １月 ９日，Vol.52，No.1，p.74-86
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，２０１２年 ６月 ６日，Vol.22，P.4599-4604，Compound 28

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４１７／１０
Ａ６１Ｋ ３１／４２７
Ａ６１Ｋ ３１／４５４
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ３５／０２
Ａ６１Ｐ ４３／００
ＣＡ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）