

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 4 月 11 日(11.04.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/051632 A1

(51) 国際特許分類:

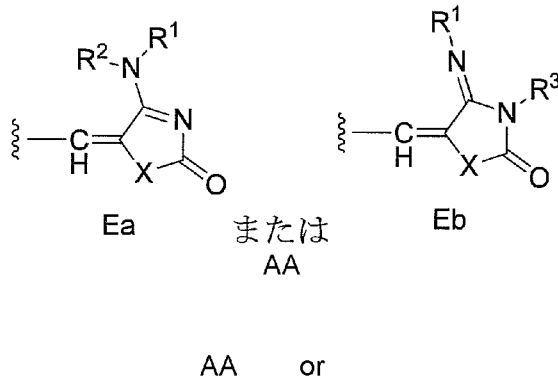
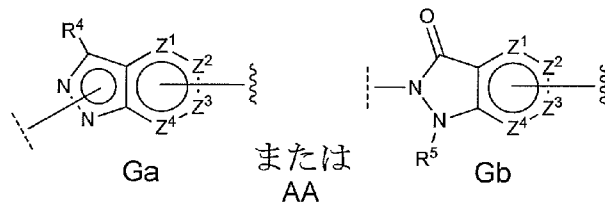
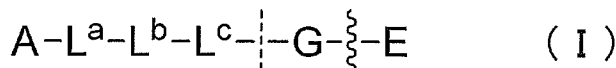
C07D 401/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01)

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/075721
(22) 国際出願日: 2012 年 10 月 3 日(03.10.2012)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願 2011-220388 2011 年 10 月 4 日(04.10.2011) JP
(71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
(72) 発明者: 富成 祐介(TOMINARI, Yusuke); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 小野 宏司(ONO, Koji); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 松本 重充(MATSUMOTO, Shigemitsu); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 加藤 泰祐(KATO, Taisuke); 〒

[続葉有]

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 含窒素縮合複素環化合物



(57) Abstract: The present invention provides a novel compound which has excellent activity as an ERR α modulator and is useful as a therapeutic or prophylactic agent for ER-R α -related diseases such as cancers, or the like. The present invention relates to a compound represented by formula (I) or a salt thereof. (In formula (I), A represents an optionally substituted cyclic group; L^a represents a bonding hand or the like; L^b represents a C₁₋₃ alkylene group or the like; L^c represents a bonding hand or the like; G represents a group represented by formula Ga or Gb (wherein each of Z¹, Z², Z³ and Z⁴ independently represents a nitrogen atom, a carbon atom, -CH- or the like; R⁴ represents a hydrogen atom or the like; and R⁵ represents a hydrogen atom or the like); and E represents a group represented by formula Ea or Eb (wherein X represents -S- or the like; and each of R¹, R² and R³ independently represents a hydrogen atom or the like).)

(57) 要約: 本発明は、ERR α モジュレーターとしての優れた活性を有し、癌等のERR α 関連疾患の治療または予防薬等として有用である新規化合物を提供する。本発明は、式〔式中、Aは、置換基を有していてもよい環状基を；L^aは、結合手等を；L^bは、C₁₋₃アルキレン基等を；L^cは、結合手等を；Gは、式（式中、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は、それぞれ独立して、窒素原子、炭素原子、-CH-等を；R⁴は、水素原子等を；R⁵は、水素原子等を示す）で表される基を；Eは、式（式中、Xは、-S-等を；R¹、R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子等を示す。）で表される基を示す。〕で表される化合物またはその塩に関する。



2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).
蓮岡 淳 (HASUOKA, Atsushi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 今村 真一 (IMAMURA, Shinichi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,

LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 含窒素縮合複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、エストロゲン関連受容体アルファ [E s t r o g e n R e l a t e d R e c e p t o r - α (本明細書中、E R R α と略記することがある)] モジュレーターとしての優れた活性を有し、悪性腫瘍（例、乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌）などのE R R α 関連疾患の予防、治療薬として有用な新規化合物に関する。

[0002] (発明の背景)

核内受容体は、発生・分化といった生理的因子あるいは環境因子等の種々の刺激に応答してリガンド依存的に遺伝子発現を調節する転写制御因子であり、その構造上の特徴から遺伝子スーパーファミリーを形成する。その中には、エストロゲンをリガンドとするエストロゲン受容体 (E R) 等の古典的な核内受容体、およびリガンドや生理学的機能が未知のオーファン核内受容体が含まれる。

[0003] エストロゲン関連受容体アルファ (E R R α 、N R 3 B 1) は、E Rに密接に関係するオーファン核内受容体であるエストロゲン関連受容体サブファミリー (E R Rサブファミリー) に属する。E R Rサブファミリーのメンバーとしては、他に、E R R β およびE R R γ が同定されており、その全てが、DNA結合ドメインにおいてE Rと高い相同性を有する。E RおよびE R Rサブファミリーは、エストロゲン応答性遺伝子等の標的遺伝子を共有することが知られている。

[0004] E RとE R Rサブファミリーのシグナル伝達経路間には、クロストーク (c r o s s t a l k) が生じる (非特許文献1~4)。従って、E R R α の活性を調節し得る化合物 (E R R α モジュレーター) は、E R R α の転写効果を直接調節することにより、あるいはE Rシグナル伝達経路への間接的効果により、E R R α およびE Rに関連する疾患の両方に対して治療的効果を

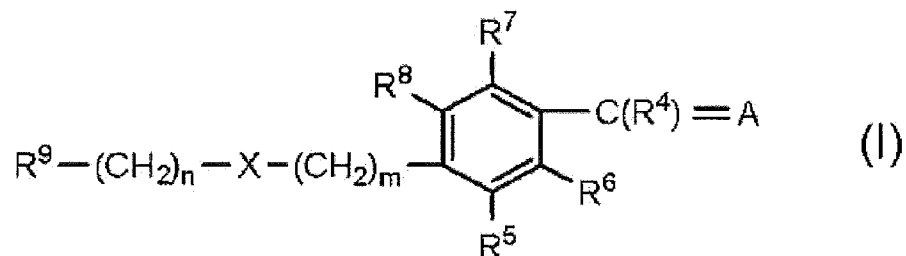
有し得る。

[0005] E R R α の広範な活性を考慮すると、E R R α モジュレーターは、様々な疾患状態（例えば、乳癌などの癌、糖尿病、高脂血症、肥満、代謝症候群、関節炎、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、骨粗鬆症、不安、抑うつ、パーキンソン病、アルツハイマー病等）の治療または予防において有用であることが期待される（特許文献 1、2、非特許文献 5）。

[0006] 近年、E R R α 阻害活性を有する s i R N A および低分子化合物によって、マウスモデルにおけるエストロゲン受容体陽性および陰性乳癌に対する良好な抗腫瘍効果が得られることが報告された（非特許文献 6、7）。

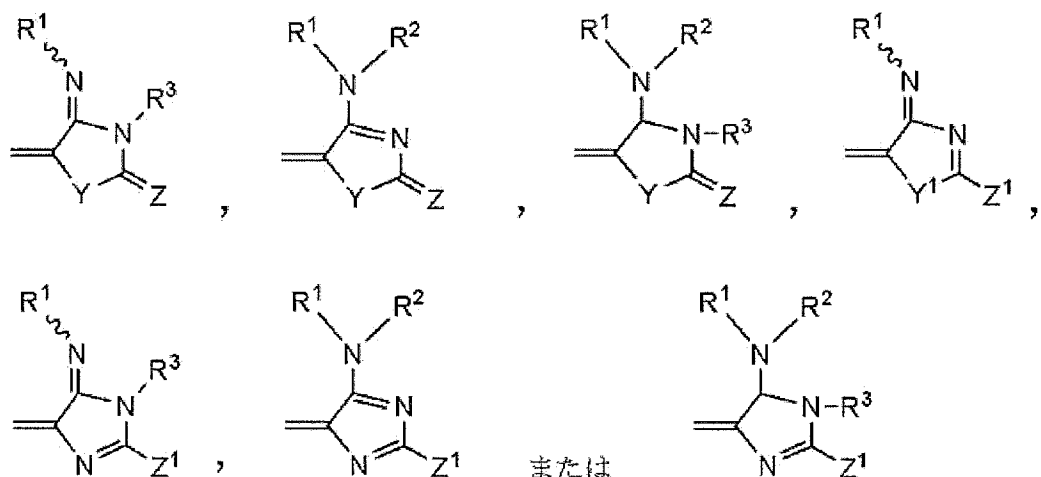
[0007] E R R α 逆作動薬として、特許文献 3（国際公開第 2011/016501 号）には、式：

[0008] [化1]



[0009] {式中、Aは、

[0010] [化2]



[0011] [式中、

R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、または置換基を有していてもよいアルキル基で置換されていてもよい水酸基を；

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ （式中、 R^a は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、または置換基を有していてもよいアルキル基で置換されていてもよい水酸基を示す。）を；

Z は、 $=O$ 、 $=S$ または $=NR^b$ （式中、 R^b は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、または置換基を有していてもよいアルキル基で置換されていてもよい水酸基を示す。）を；

Y^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ （式中、 R^c は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、またはアシル基を示す。）を；

Z^1 は、 $-OR^d$ 、 $-SR^d$ または $-NHR^d$ （式中、 R^d は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、またはアシル基を示す。）を示す。]

で表される基を；

R^4 は、水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアルキルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を；

m および n は、それぞれ独立して、0～3の整数を；

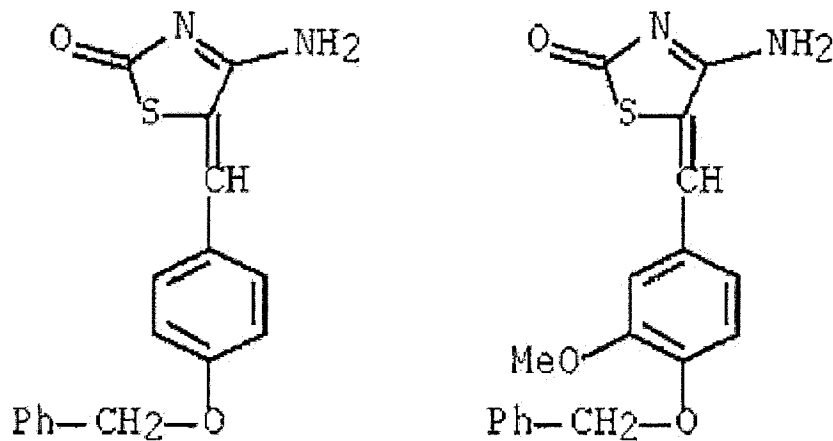
X は、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-NR^{c1}-$ 、 $-CO-NR^{c1}-$ 、 $-NR^{c1}-$

CO—、—NR^{c1}—CO—NR^{c2}—、—O—CO—NR^{c1}—、—NR^{c1}—CO—O—、—SO₂—NR^{c1}—、—NR^{c1}—SO₂—または—NR^{c1}—SO₂—NR^{c2}—

(式中、R^{c1}およびR^{c2}は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、または置換基を有していてもよいアルキル基で置換されていてもよい水酸基を示す。)を；

R⁹は、置換基を有していてもよい芳香族環基を示す。} で表される化合物（但し、下記2化合物：

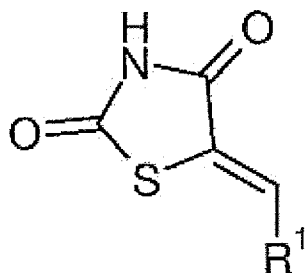
[0012] [化3]



[0013] を除く。)が記載されている。

[0014] 特許文献4（国際公開第2010/001169号）には、PIMキナーゼ関連状態および疾患の治療に有用な、式：

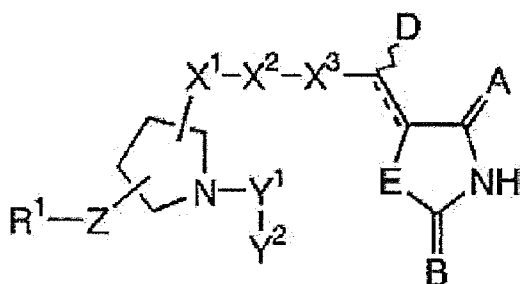
[0015] [化4]



[0016] [式中、 R^1 はカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルから選ばれ、これらは1以上の R^2 で置換されていてよく、 R^2 は C_{1-6} アルキル等から選ばれる]で表される化合物が記載されている。

[0017] ホスホリパーゼ A_2 阻害活性剤として、特許文献5（国際公開第1998/033797号）には、式：

[0018] [化5]



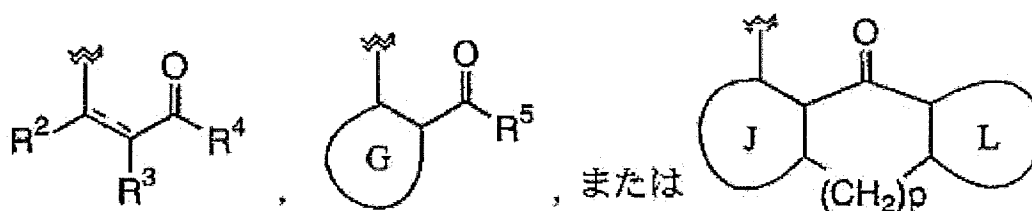
[0019] [式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族複素環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリールカルボニル、または置換されていてもよいヘテロアリール； Z は $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHCH_2-$ 、 $-N(R^{16})-$ （式中、 R^{16} は水素原子、アルキル、またはアラルキル）、または単結合； X^1 は $-(CH_2)_q-CO-$ （式中、 q は0～3の整数）、 $-(CH_2)_r-CO-N(R^{17})-$ （式中、 R^{17} は水素原子または低級アルキル、 r は0～3の整数）、 $-CH_2NH SO_2-$ 、 $-(CH_2)_s-N(R^{18})-CO-$ （式中、 R^{18} は水素原子または低級アルキル、 s は0～3の整数）、 $-CH_2NH CO C H_2 O-$ 、 $-CH_2 N(R^{19}) CO CH=CH-$ （式中、 R^{19} は水素原子または低級アルキル）、 $-CH_2 NH CS-$ 、 $-CH_2 O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2 OCH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{20})-CH_2-$ （式中、 R^{20} は水素原子、低級アルキル、またはアシル）、アルキレン、アルケニレン、または単結合； X^2 は置換されていてもよいアリーレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、複素環ジイル、 $-C \equiv C-$ 、または単結合； X^3 はアルキレン、アルケニレン、または単結合； A 、 B 、および E は、それぞれ独立して酸素原子また

は硫黄原子；Dは水素原子またはヒドロキシ低級アルキル；

Y^1 は $-(CH_2)_mCO-$ 、 $-(CH_2)_mCONH-$ 、 $-(CH_2)_mCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mCOO-$ 、 $-(CH_2)_nNHCO-$ 、 $-(CH_2)_nNHSO_2-$ 、または単結合；mは0～3の整数；nは1～3の整数；

Y^2 は式：

[0020] [化6]

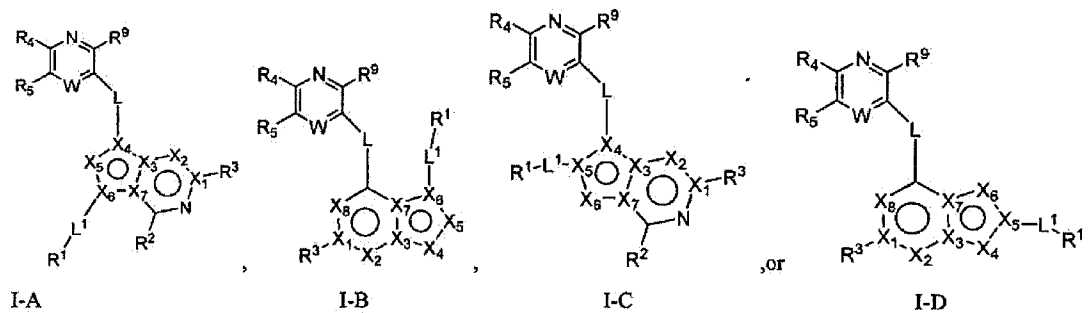


[0021] (R^2 および R^3 は、ともに水素原子、または一方が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、もしくは置換されていてもよいシクロアルキル、他方が水素原子もしくは低級アルキル； R^4 、 R^5 、G環、J環、およびL環はそれぞれ独立して置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、またはシクロアルケニル；破線（—）は結合の存在または不存在を示し；pは0～2の整数を示す）で表される基を示し、破線（—）は結合の存在または不存在を示し；波線（～）はDがEに対してシスまたはトランスの関係にあることを示す）で表される化合物（ただし、Dに隣接する炭素原子と環の炭素原子との結合が一重結合の時は、 X^1 はアルキレン、 X^2 および X^3 は単結合であり、 X^1 が $-CH_2O-$ の時は、 Y^1 は単結合ではない。）が記載されている。

[0022] 特許文献6（国際公開第2010/036380号）には、キナーゼ阻害剤として有用な、式：

[0023]

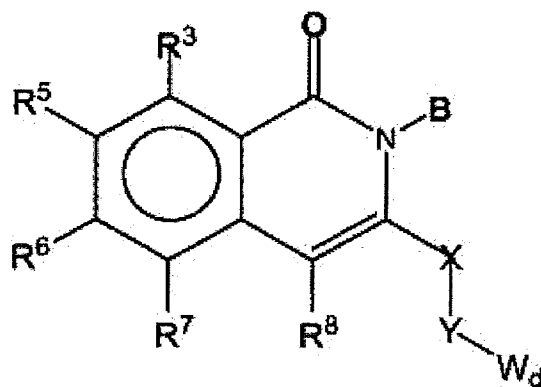
[化7]



[0024] [式中、 X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ を； X_1 は C または N を； X_2 および X_8 は、独立して N または $C-R^6$ を； X_3 および X_7 は、 C または N を；式I-AまたはI-Cにおける X_4 は、 C または N を；式I-BまたはI-Dにおける X_4 は、 $C-R^6$ 、 NH または N を； R^1 は水素等を； L^1 は結合手等を； R^2 および R^3 は、独立して水素等を； R^4 および R^5 は、独立して水素等を； L は $-NH-CR^7R^8$ 、 $-(CR^7R^8)_z-$ 、 $-CO-$ 、 $-CR^7R^8(CO)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を； z は0～10の整数を； R^6 は水素等を； R^7 および R^8 は、独立して水素等を； R^9 は、水素等を； W は、 CR^6 または N を示す]で表される化合物が記載されている。

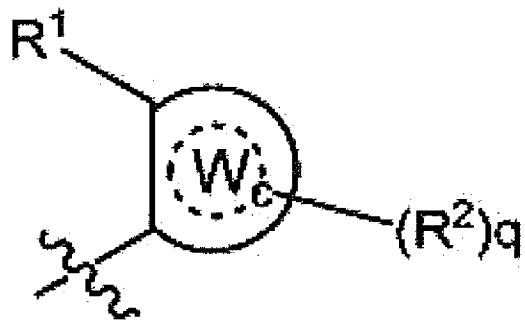
[0025] 特許文献7（国際公開第2009/088986号）には、PI3(phosphatidylinositol 3)キナーゼ活性関連疾患および症状の治療に有用な、式：

[0026] [化8]



[0027] [式中、 W_d はヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを； B は、式：

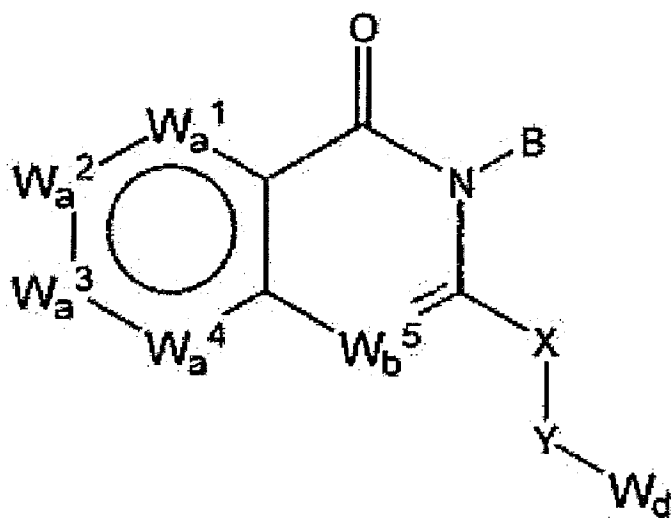
[0028] [化9]



[0029] で示される基を； W_c は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルを； q は0～4の整数を； X は存在しないか、 $-(CH(R^9))_z-$ を； z は1を； Y は存在しないか、 $-N(R^9)-$ を； R^1 は水素等を； R^2 はアルキル等を； R^3 は水素等を； R^5, R^6, R^7 および R^8 は、独立して水素等を； R^9 は水素等を示す。
] で表される化合物が記載されている。

[0030] 特許文献8（国際公開第2009/088990号）には、PI3(phosphatidylinositol 3)キナーゼ活性関連疾患および症状の治療に有用な、式：

[0031] [化10]

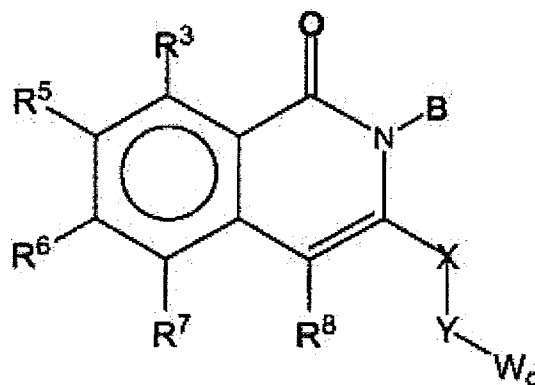


[0032] [式中、 W_{a1} は CR^3 またはNを； W_{a2} は CR^5 またはNを； W_{a3} は CR^6 またはNを； W_{a4} はN

またはCR⁷を；Wb⁵はCR⁸，CHR⁸またはNを；Wdはヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルを；Bはアルキル等を；Xは存在しないか、-(CH(R⁹))_z-を；zは1～4の整数を；Yは存在しないか、-O-等を；R⁹は水素等を示す。］で表される化合物が記載されている。

[0033] 特許文献9（米国特許出願公開第2009／0312319号）には、PI3（phosphatidyl inositol 3）キナーゼ活性関連疾患および症状の治療に有用な、式：

[0034] [化11]

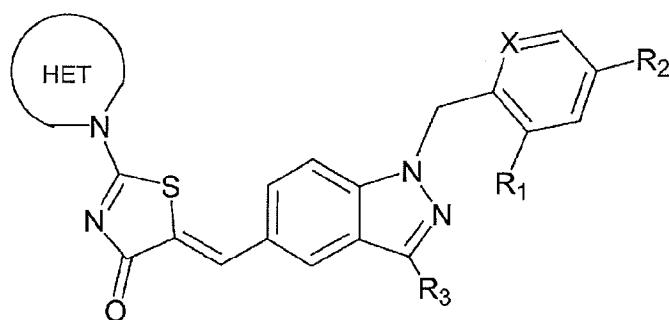


[0035] [式中、Wdはヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルを；Bはアルキル等を；Xは存在しないか、-(CH(R⁹))_z-を；zは1を；Yは存在しないか、-N(R⁹)-を；R¹は水素等を；R³は水素等を；R⁵, R⁶, R⁷およびR⁸は、独立して水素等を；R⁹は水素等を示す。］で表される化合物が記載されている。

[0036] ERRA逆作動薬として、特許文献10（国際公開第2011／075565号）には、式：

[0037]

[化12]



[0038] [式中、Xは-CH-またはNを； R_1 は置換されていてもよい炭化水素基等を； R_2 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基等を； R_3 は水素原子または炭化水素基等を；

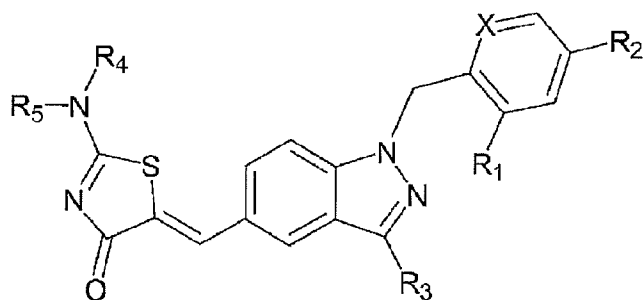
[0039] [化13]



[0040] は置換されていてもよい4-9員複素環を示す。] で表される化合物が記載されている。

[0041] ERR α 逆作動薬として、特許文献11（国際公開第2011/103130号）には、式：

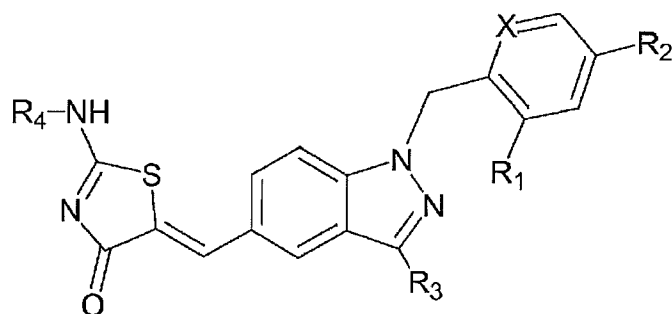
[0042] [化14]



[0043] [式中、Xは-CH-またはNを； R_1 、 R_4 および R_5 は置換されていてもよい炭化水素基等を； R_2 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基等を； R_3 は水素原子または炭化水素基等を示す。] で表される化合物が記載されている。

[0044] E R R α 逆作動薬として、特許文献 1 2（国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 3 1 3 4 号）には、式：

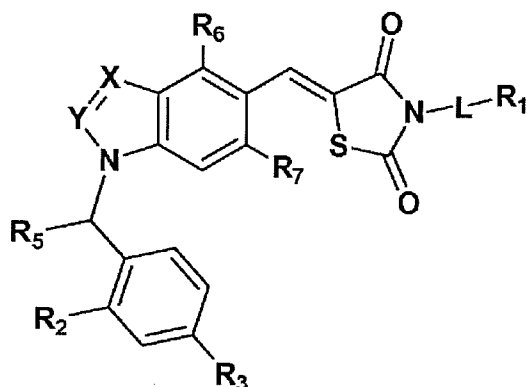
[0045] [化15]



[0046] [式中、Xは-CH-またはNを； R_1 および R_4 は置換されていてもよい炭化水素基等を； R_2 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基等を； R_3 は水素原子または炭化水素基等を示す。] で表される化合物が記載されている。

[0047] E R R α 逆作動薬として、特許文献 1 3（国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 9 8 4 1 号）には、式：

[0048] [化16]



[0049] [式中、XはNまたは CR_4 を；YはNまたはCHを；ただしYがCHの時XはCHを；Lは結合手または置換されていてもよい炭化水素基等を； R_1 はH、-OHまたは $-NH_2$ 等を

； R_2 および R_3 は置換されていてもよい炭化水素基等を； R_4 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基等を； R_5 は水素原子を；また、 R_2 と R_5 はシクロアルキルを形成してもよい； R_6 および R_7 はHまたはFを示す。］で表される化合物が記載されている。

先行技術文献

特許文献

- [0050] 特許文献1：米国特許出願公開第2003/0152959号
特許文献2：米国特許出願公開第2002/0187953号
特許文献3：国際公開第2011/016501号
特許文献4：国際公開第2010/001169号
特許文献5：国際公開第1998/033797号
特許文献6：国際公開第2010/036380号
特許文献7：国際公開第2009/088986号
特許文献8：国際公開第2009/088990号
特許文献9：米国特許出願公開第2009/0312319号
特許文献10：国際公開第2011/075565号
特許文献11：国際公開第2011/103130号
特許文献12：国際公開第2011/103134号
特許文献13：国際公開第2011/149841号

非特許文献

- [0051] 非特許文献1：J. Clin. Endocrinol. Metab.、2005年、第90巻、p. 3115-21
非特許文献2：EMBO J.、1999年、第18巻、p. 4270-9
非特許文献3：Mol. Cell Endocrinol.、2001年、第172巻、p. 223-33
非特許文献4：J. Biol. Chem.、1996年、第271巻、5795-804
非特許文献5：Circulation、2004年、第109巻、p. 43

3-8

非特許文献6: Cancer Research、2008年、第68巻、p. 8805-12

非特許文献7: Mol. Cancer Ther.、2009年、第8巻、p. 672-81

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0052] E R R α モジュレーターとしての優れた活性を有し、悪性腫瘍（例、乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌）等のE R R α 関連疾患の治療または予防薬等として有用である新規化合物の開発が望まれている。

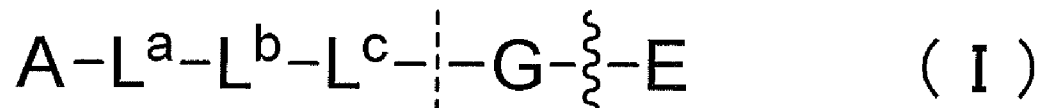
課題を解決するための手段

[0053] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、以下の式（I）で表される化合物またはその塩が、E R R α モジュレーターとしての優れた活性を有することを見出し、さらなる研究により、本発明を完成するに至った。

[0054] すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 式

[0055] [化17]



[0056] [式中、Aは、置換基を有していてもよい環状基を；

L^aは、結合手、-O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^{L1}-または-NR^{L1}-CO-を；

L^bは、結合手または置換基を有していてもよいC₁₋₃アルキレン基を；

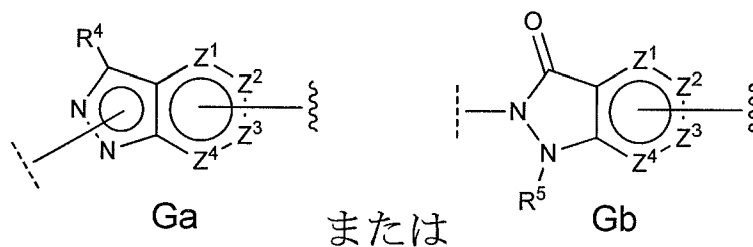
L^cは、結合手、-CO-、-O-CO-、-NR^{L2}-CO-、-SO₂-ま

たは $-NR^{L2}-SO_2-$ を；

R^{L1} および R^{L2} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはアシル基を；

G は、式

[0057] [化18]



[0058] (式中、

Z^1 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z1}-$ を；

Z^2 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z2}-$ を；

Z^3 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z3}-$ を；

Z^4 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z4}-$ を；

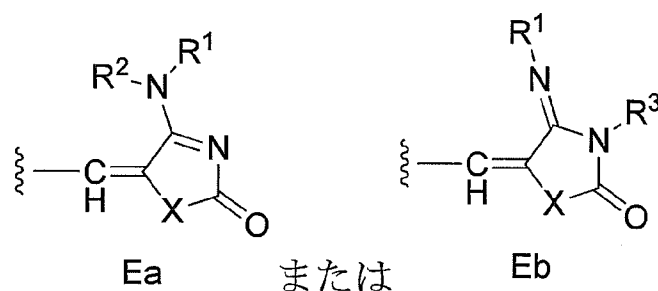
R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} および R^{Z4} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を；

R^4 は、水素原子または置換基を；

R^5 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基を；

E は、式

[0059] [化19]

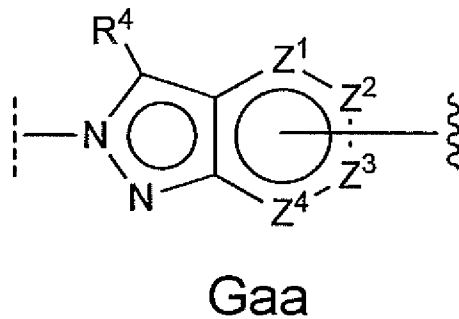


[0060] (式中、Xは、 $-S-$ 、 $-O-$ または $-NR^X-$ を； R^1 、 R^2 、 R^3 および R^X は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはアシル基を示す。 R^1 と R^2 とは、隣接する窒素原子とともに、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。)で表される基を示す。]

で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物（I）と略記することがある）。

[0061] [1 A] Gが、式

[0062] [化20]

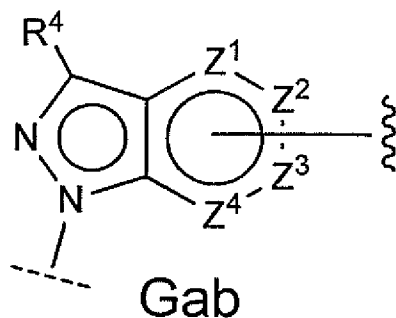


[0063] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

で表される基である前記[1]記載の化合物またはその塩。

[0064] [1 B] Gが、式

[0065] [化21]



[0066] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

で表される基である前記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0067] [2] Aが、

(1) (a) ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(b) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキル-シリル- C_{1-6} アルコキシ基および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(c) ハロゲン原子、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) カルボキシ基、

(g) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(h) カルバモイル基、

(i) ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (ここにおいて、置換されていてもよい 2 つの C_{1-6} アルキル基が、隣接する窒素原子とともにヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 6 員含窒素複素環を形成していてもよい)、

(j) C_{1-6} アルコキシカルボンイミドイル基、

(k) 1 ないし 3 個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(l) C_{6-10} アリール基、

(m) 5 または 6 員の芳香族複素環基、および

(n) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基；

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基；または

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である前記 [1] ないし [1 B] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[0068] [3] L^a が、結合手であり；

L^b が、

(1) 結合手、または

(2) (a) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、

(d) カルバモイル基、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基、および

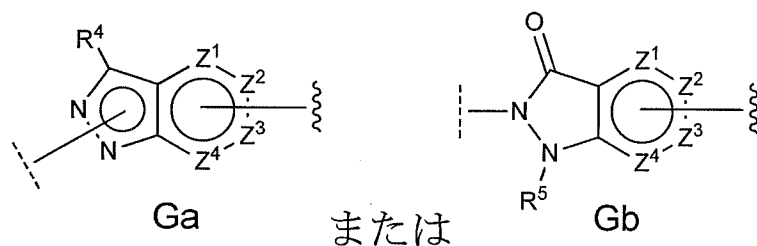
(f) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基であり；

L^c が、結合手である前記 [1] ないし [2] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[0069] [4] G が、式

[0070] [化22]



[0071] (式中、

Z^1 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z1}-$ であり；

Z^2 が、炭素原子または $-CR^{Z2}-$ であり；

Z^3 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z3}-$ であり；

Z^4 が、窒素原子または $-CR^{Z4}-$ であり；

R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} および R^{Z4} が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルコキシ基であり；

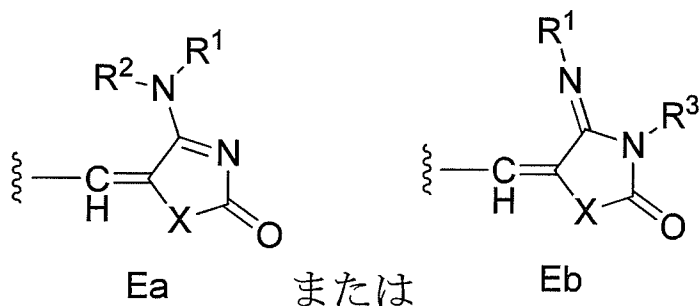
R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である。)

で表される基である前記 [1] ないし [3] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[0072] [5] Eが、式

[0073] [化23]



[0074] [式中、

Xが、 $-S-$ または $-NR^x-$ であり；

R^x が、

(1) 水素原子；または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基から選ばれる 1 ないし 7 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a) アミノ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、

(b) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびオキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 9 員の芳香族複素環基、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) ヒドロキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(i) カルバモイル基、

(j) アミノ基、

(k) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) モノー又はジ- C_{6-10} アリールアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(n) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、および

(o) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(3) C_{2-10} アルキニル基；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基；または

(5) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環基であり；

R^2 が、

(1) 水素原子；

(2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(3) C_{7-13} アラルキル基であり；

R^3 が、1ないし3個のモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

(1) シアノ基、

(2) ヒドロキシ基、

(3) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(7) カルバモイル基、

(8) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、

(9) アミノ基、

(10) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(12) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基または $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル)アミノ基、

(13) (モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基あるいは $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基、$

(14) C_{6-10} アリール基、

(15) 5または6員の芳香族複素環基、

(16) 4ないし6員の非芳香族複素環基、および

(17) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよく、スピロ環を形成していてもよい4ないし8員の含窒素複素環を形成していてもよい。]

で表される基である前記[1]ないし[4]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[0075] [6] Aが、

(1) (a) ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキル-シリル- C_{1-6} アルコキシ基および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) カルボキシ基、

(g) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(h) カルバモイル基、

(i) ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（ここにおいて、置換されていてもよい 2 つの C_{1-6} アルキル基が、隣接する窒素原子とともにヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 6 員含窒素複素環を形成していてもよい）、

(j) C_{1-6} アルコキシカルボンイミドイル基、

(k) 1 ないし 3 個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(l) C_{6-10} アリール基、

(m) 5 または 6 員の芳香族複素環基、および

(n) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基；

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基；または

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；

L^a が、結合手であり；

L^b が、

(1) 結合手；または

(2) (a) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) カルボキシ基、

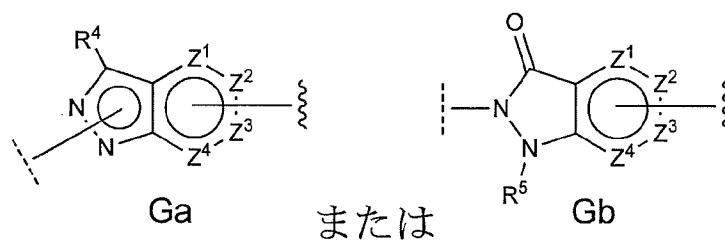
(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(d) カルバモイル基、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基、および

(f) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン
 基であり；
 L^c が、結合手であり；
 G が、式

[0076] [化24]



[0077] [式中、

Z^1 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^1}-$ であり；

Z^2 が、炭素原子または $-CR^{Z^2}-$ であり；

Z^3 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^3}-$ であり；

Z^4 が、窒素原子または $-CR^{Z^4}-$ であり；

R^{Z^1} 、 R^{Z^2} 、 R^{Z^3} および R^{Z^4} が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

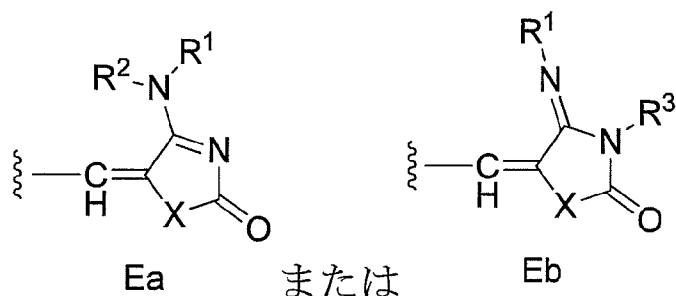
R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である。]

で表される基であり；

E が、式

[0078]

[化25]



[0079] [式中、

Xが、 $-S-$ または $-NR^x-$ であり； R^x が、

(1) 水素原子；または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) モー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、および(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい4ない

し6員の非芳香族複素環基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

であり；

 R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a) アミノ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、(b) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基、(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし9員の芳香族複素環基、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) ヒドロキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(i) カルバモイル基、

(j) アミノ基、

(k) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) モノー又はジ- C_{6-10} アリールアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(n) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、および

(o) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(3) C_{2-10} アルキニル基；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基；または

(5) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環基であり；

R^2 が、

(1) 水素原子；

(2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(3) C_{7-13} アラルキル基であり；

R^3 が、1ないし3個のモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

- (1) シアノ基、
- (2) ヒドロキシ基、
- (3) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (7) カルバモイル基、
- (8) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、
- (9) アミノ基、
- (10) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
- (11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (12) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基または $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル)アミノ基、
- (13) (モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基あるいは $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基、$
- (14) C_{6-10} アリール基、
- (15) 5または6員の芳香族複素環基、
- (16) 4ないし6員の非芳香族複素環基、および
- (17) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよく、スピロ環を形成していてもよい4ないし8員の含窒素複素環を形成していてもよい。]

で表される基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩。

[0080] 〔7〕 Aが、

(1) (a) ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキル-シリル- C_{1-6} アルコキシ基および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) カルボキシ基、

(g) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(h) カルバモイル基、

(i) ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（ここにおいて置換されていてもよい2つの C_{1-6} アルキル基が、隣接する窒素原子とともに1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいアゼチジン環を形成していてもよい）、

(j) C_{1-6} アルコキシカルボニイミドイル基、

(k) 1ないし3個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(l) フェニル基、

(m) チェニル基、および

(n) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいオキセタニル基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基；

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基またはピリジル基；または

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、さらにベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；

L^a が、結合手であり；

L^b が、

(1) 結合手、または

(2) (a) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(d) カルバモイル基、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基、および

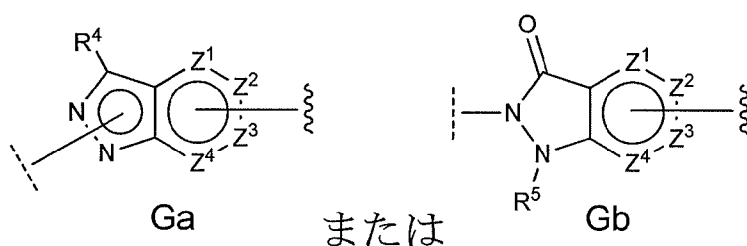
(f) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいオキセタニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基であり；

L^c が、結合手であり；

G が、式

[0081] [化26]



[0082] (式中、

Z^1 が、窒素原子、炭素原子または $-CH-$ であり；

Z^2 が、炭素原子または $-CH-$ であり；

Z^3 が、窒素原子、炭素原子または $-CH-$ であり；

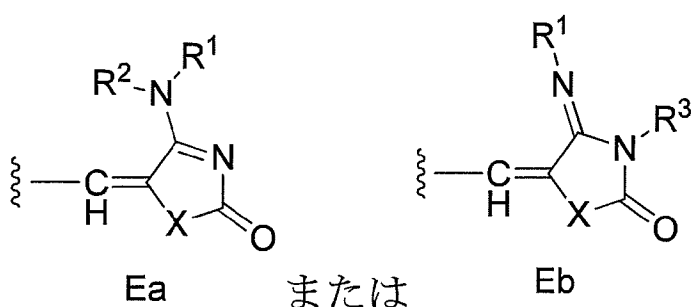
Z^4 が、窒素原子、 $-CH-$ または $-C(C_{1-6}\text{アルコキシ})-$ であり；

R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である)で表される基であり、

Eが、式

[0083] [化27]



[0084] [式中、

Xが、 $-S-$ または $-NR^x-$ であり；

R^x が、

(1) 水素原子；または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) $-C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、および

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a) アミノ基で置換されていてもよいフェニル基、

(b) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびオキ

ソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいチエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、またはインドリル基、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) ヒドロキシ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(i) カルバモイル基、

(j) アミノ基、

(k) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) モノー又はジフェニルアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(n) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、および

(o) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(3) C_{2-10} アルキニル基；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基；または

(5) C_{1-6} アルキル基、ベンジル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびオキソ基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいオキセタニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、またはアゼ

パニル基であり；

R^2 が、

(1) 水素原子；

(2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(3) ベンジル基であり；

R^3 が、1ないし3個のジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

(1) シアノ基、

(2) ヒドロキシ基、

(3) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(7) カルバモイル基、

(8) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、

(9) アミノ基、

(10) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(12) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基またはN-(C_{1-6} アルキル)-N-(C_{1-6} アルコキシ-カルボニル)アミノ基、

(13) (モノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル)アミノ基またはN-(C₁₋₆アルキル)-N-(モノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル)アミノ基、

(14) フェニル基、

(15) イミダゾリル基、

(16) ピロリジニル基、

(17) ジヒドロピラゾリル基、

(18) モルホリニル基、

(19) ピリミジニル基、および

(20) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

アゼチジン環、ピロリジン環、ピラゾリン環、ピペリジン環、ピペラジン環

、モルホリン環、チオモルホリン環、アゼパン環、ジアゼパン環、

ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール環、

1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン環、

2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン環、または

1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン環

を形成していてもよい。]

で表される基である前記[1]記載の化合物またはその塩。

[0085] [7A] Aが、

(1) (a) ハロゲン原子およびシアノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、および

(d) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

(2) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよく、さらにベンゼン環と縮合していてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基であり；

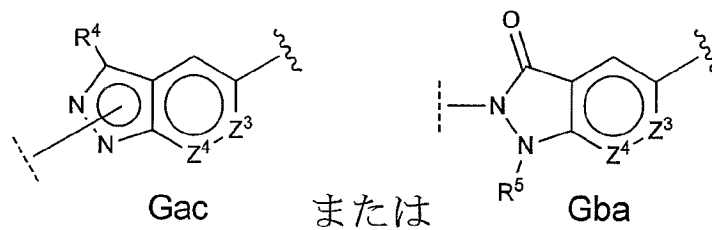
L^aが、結合手であり；

L^bが、C₁₋₆アルキル基およびカルボキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基であり；

L^cが、結合手であり；

Gが、

[0086] [化28]



[0087] [式中、

Z³が、窒素原子または—CH—であり；

Z⁴が、窒素原子または—CR^{Z4}—であり；

R^{Z4}が、水素原子またはC₁₋₆アルコキシ基であり；

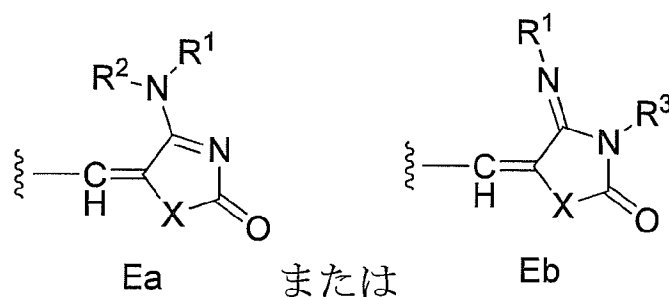
R⁴が、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であり；

R⁵が、C₁₋₆アルキル基である。]

で表される基であり；

Eが、

[0088] [化29]



[0089] [式中、

Xが、—S—または—NR^x—であり；

R^xが、

- (1) 水素原子；または
- (2) (a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) ジーC₁₋₆アルキルアミノ基、および
- (d) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいピロリ

ジニル基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R¹が、

- (1) 水素原子；
- (2) (a) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基、

- (b) ピリジニル基、

- (c) シアノ基、

- (d) ヒドロキシ基、

- (e) ヒドロキシ基およびギーC₁₋₆アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

- (f) アミノ基、

- (g) ジーC₁₋₆アルキルアミノ基、

- (h) C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、および

- (i) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

- (3) C₂₋₁₀アルキニル基；

- (4) C₃₋₁₀シクロアルキル基；または

- (5) C₁₋₆アルキル基、ベンジル基およびC₁₋₆アルキルカルボニル基か

ら選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいオキセタニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基またはピペリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 水素原子；

(2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(3) ベンジル基であり；

R^3 が、1 ないし 3 個のジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

(1) シアノ基、

(2) ヒドロキシ基、

(3) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(6) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、

(7) アミノ基、

(8) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、

(9) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(10) (C_{1-6} アルキル-カルバモイル) アミノ基または $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル) アミノ基、

(11) イミダゾリル基、

- (12) ピロリジニル基、
- (13) ジヒドロピラゾリル基、
- (14) モルホリニル基、および
- (15) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい
 アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環
 、チオモルホリン環、アゼパン環、ジアゼパン環、
 ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール環、
 1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン環、
 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環、および
 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン環
 を形成していてもよい。]

で表される基である前記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0090] [8] A が、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基か
 ら選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されたフェニル基であり；

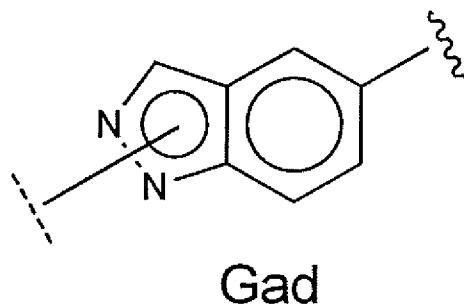
L^a が、結合手であり；

L^b が、 C_{1-3} アルキレン基であり；

L^c が、結合手であり；

G が、式

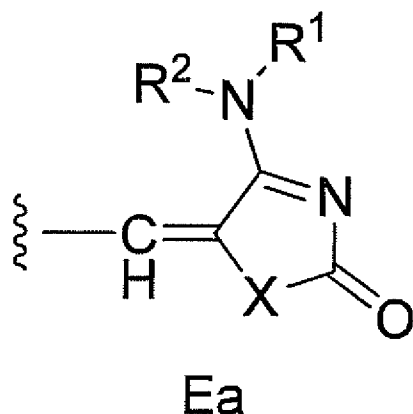
[0091] [化30]



[0092] で表される基であり；

E が、式

[0093] [化31]



[0094] [式中、

X が、 $-S-$ であり；

R^1 が、

(1) (a) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されたピロリジニル基、
および

(b) ジー C_{1-6} アルキルアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
；または

(2) C_{2-10} アルキニル基であり；

R^2 が、水素原子であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、1 ないし 3 個のヒドロキシ
シ基でそれぞれ置換されたアゼチジン環またはピロリジン環を形成していても
よい。]

で表される基である前記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0095] [9] (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オンまたはその塩。

[10] (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダ

ゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オンまたはその塩。

[11] (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オンまたはその塩。

[0096] [12] 前記 [1] ないし [11] のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[13] E R R α 逆作動薬である前記 [12] 記載の医薬。

[14] 癌の予防または治療剤である前記 [12] 記載の医薬。

[15] 哺乳動物に対して、前記 [1] ないし [11] のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、E R R α 逆作動の方法。

[16] 哺乳動物に対して、前記 [1] ないし [11] のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、癌の予防または治療方法。

[17] 癌の予防または治療薬を製造するための、前記 [1] ないし [11] のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

[18] 癌の予防または治療に使用するための、前記 [1] ないし [11] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[0097] [19] 乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌または子宮内膜癌の予防または治療剤である前記 [12] 記載の医薬。

[20] 哺乳動物に対して、前記 [1] ないし [11] のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌または子宮内膜癌の予防または治療方法。

[21] 乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌または子宮内膜癌の予防または治療薬を製造するための、前記 [1]

ないし [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

[2 2] 乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌の予防または治療に使用するための、前記 [1] ないし [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[2 3] E R R α 逆作動薬を製造するための、前記 [1] ないし [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用

発明の効果

[0098] 本発明化合物は、E R R α モジュレーター（特に、逆作動薬）としての優れた活性を有し、かつ、体内動態等の点で優れた性質を有するため、例えば、悪性腫瘍（例、乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌）等のE R R α 関連疾患の予防または治療薬として有用である。

[0099] （発明の詳細な説明）

本明細書中の「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

[0100] 本明細書中の「C₁₋₆アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。

[0101] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を意味する。

[0102] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキ

シカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等を意味する。

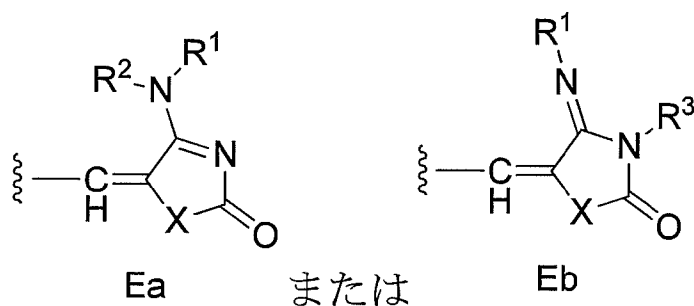
[0103] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキル-カルボニル基」は、特に断りのない限り、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等を意味する。

[0104] 本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシカルボニミドイル基」は、(C_{1-6} アルコキシ)-C(=NH)-を意味する。

[0105] 以下、式(1)中の各記号の定義について詳述する。

Eは、式

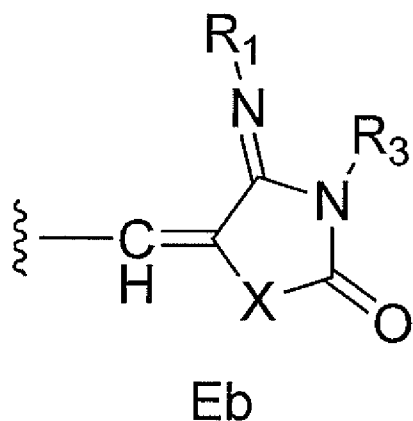
[0106] [化32]



[0107] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される基を示す。

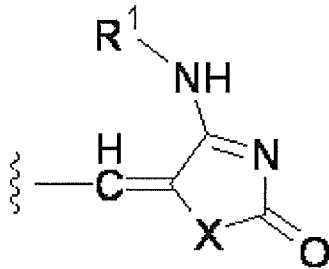
[0108] これらの基には、互変異性体が存在し得る。例えば、式

[0109] [化33]



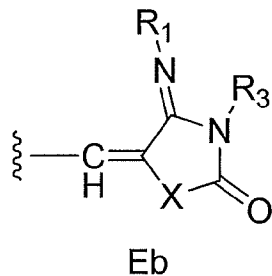
[0110] で表される基において、 R^3 が水素原子である場合、式

[0111] [化34]



[0112] で表される基のような互変異性体が存在する。本明細書において、Eが、例えば、式

[0113] [化35]



[0114] で表される基である場合、該基は上記のいずれの互変異性体をも含むものとする。同様に、Eaについても、その可能な互変異性体の全てを含むものとする。

[0115] Xは、 $-S-$ 、 $-O-$ または $-NR^x-$ を； R^1 、 R^2 、 R^3 および R^x は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはアシル基を示す。また、 R^1 と R^2 とは、隣接する窒素原子とともに、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。

[0116] R^1 、 R^2 、 R^3 または R^x で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロア

ルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

[0117] ここで、 C_{1-10} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルが挙げられる。

[0118] C_{2-10} アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルが挙げられる。

[0119] C_{2-10} アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルが挙げられる。

[0120] C_{3-10} シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 2]ノニル、ビスシクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスシクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスシクロ[4. 3. 1]デシル、アダマンチルが挙げられる。

[0121] C_{3-10} シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3

ーシクロヘキセンー1-イルが挙げられる。

[0122] C_{4-10} シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエンー1-イル、2, 4-シクロヘキサジエンー1-イル、2, 5-シクロヘキサジエンー1-イルが挙げられる。

[0123] 上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルが挙げられる。

[0124] C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルが挙げられる。

[0125] C_{7-13} アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0126] C_{8-13} アリールアルケニル基としては、例えば、スチリルが挙げられる。

[0127] C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、2-シクロヘキシルエチルが挙げられる。

[0128] 前記「炭化水素基」として例示した、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし7個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。

[0129] このような置換基としては、例えば、

(1) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) シアノ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、

(e) ハロゲン原子、および

(f) アミノ基、

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロア

ルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）；

(2) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) シアノ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、

(e) ハロゲン原子、および

(f) アミノ基、

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

(3) (a) ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) シアノ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、

(e) ハロゲン原子、および

(f) アミノ基、

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基

（例、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、インダゾリル）；

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) ハロゲン原子、

- (e) C_{7-13} アラルキル基、
- (f) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (g) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 および
- (h) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、オキセタニル、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロピラゾリル、テトラヒドロピラニル）；

- (5) (a) (i) C_{1-6} アルコキシ基、
- (ii) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、
- (iii) カルボキシ基、
- (iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 および
- (v) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

- (b) C_{1-6} アルコキシ基、
- (c) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (d) (i) ヒドロキシ基、
- (ii) ハロゲン原子、
- (iii) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミ

ノ基、 および

(iv) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、キノリル、インドリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(e) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）、

(f) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(g) (i) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル）、および

(ii) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）、

(h) C_{7-13} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）、

(i) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環-カルボニル基（例、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、ピリジルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、オキサジアゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、キノリルカルボニル、インドリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、チアジアゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル）、

(j) 芳香族複素環-カルバモイル基（例、チエニルカルバモイル、フリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、オキサゾリルカルバモイル、チアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、オキサジアゾリルカルバモイル、ピラジニルカルバモイル、キノリルカルバモイル、インドリルカルバモイル、イミダゾリルカルバモイル、ピラゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、イソオキサゾリルカルバモイル）、

(k) C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル）、

(l) C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル）、

(m) C_{7-13} アラルキル-カルバモイル基（例、ベンジルカルバモイル）

、

(n) C_{1-6} アルキルースルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）、

(o) C_{6-14} アリールースルホニル基（例、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル）、

(p) C_{7-13} アラルキルースルホニル基（例、ベンジルスルホニル）、ならびに

(q) C_{6-14} アリール基、

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) アミジノ基；

(7) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

(10) (a) (i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、

(iii) ヒドロキシ基、および

(iv) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、キノリル、インドリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(b) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(c) C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）、ならびに

(d) 芳香族複素環- C_{1-6} アルキル基（例、フルフリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(12) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(13) カルボキシ基；

(14) ヒドロキシ基；

(15) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) トリー C_{1-6} アルキル-シリル基（例、トリメチルシリル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) シアノ基、

(g) C_{3-10} シクロアルキル基、および

(h) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(16) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

(17) C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）；

(18) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；

(19) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）；

(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ）；

(21) メルカプト基；

(22) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチ

オ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；

(23) C_{7-13} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；

(24) C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；

(25) スルホ基；

(26) シアノ基；

(27) アジド基；

(28) ニトロ基；

(29) ニトロソ基；

(30) ハロゲン原子；

(31) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；

(32) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルオキシ基（例、シクロプロピルメチルオキシ）；

(33) C_{1-3} アルキレンジオキシ基；

(34) N-ヒドロキシカルバモイル基；

(35) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルホスホリル基（例、ジエチルホスホリル）；

(36) C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）；

(37) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環-カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル、モルホリニルカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、ジオキサニルカルボニル、ジオキサソラニルカルボニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニルカルボニル、チアゾリジニルカルボニル）；

が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0130] また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0131] このような置換基としては、例えば、

(1) 前記した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基として例示した基；

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) カルボキシ基、

(d) 非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、テトラヒドロピラニル）で置換されていてもよいヒドロキシ基、

(e) C_{1-6} アルコキシ基、

(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(g) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(i) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ）、

(j) カルバモイル基、

(k) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、ヒドロキシメチル）で1ないし3個置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、キノリル、インドリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル）、および

(l) 非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、テトラヒドロピラニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

- (3) (a) ハロゲン原子、
- (b) カルボキシ基、
- (c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
- (d) カルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル、1-プロペニル）；

が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0132] また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基および C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基は、置換可能な位置に 1 ないし 4 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基を有していてもよい。

[0133] このような置換基としては、例えば、

- (1) 前記した C_{6-14} アリール基等が有していてもよい置換基として例示した基；

- (2) オキソ基；

が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0134] R^1 、 R^2 、 R^3 または R^x で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

[0135] ここで、芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 4 ないし 7 員（好ましくは 5 または 6 員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら 4 ないし 7 員の単環式芳香族複素環基と、1 ないし 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1 個の硫黄原子を含

む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）、あるいはベンゼン環等とが1ないし2個縮合した基が挙げられる。

[0136] 芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4-トリアジン-3-イル、1, 2, 4-トリアジン-5-イル、1, 2, 4-トリアジン-6-イル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル）、イソキノリル（例、3-イソキノリル）、キナゾリル（例、2-キナゾリル、4-キナゾリル）、キノキサリル（例、2-キノキサリル、6-キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル）

ル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル(例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンズイソオキサゾリル(例、7-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)、ベンゾチアジアゾリル(例、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジーン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジーン-6-イル)、イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジーン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジーン-2-イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジーン-3-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジーン-2-イル)、ピラゾロピリジニル(例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジーン-3-イル)、ピラゾロチエニル(例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル(例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジーン-3-イル)等の縮合芳香族複素環基；

が挙げられる。

- [0137] 非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員(好ましくは4ないし6員)の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環(例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン)、1

個の硫黄原子を含む5員の芳香族または非芳香族複素環（例、チオフェン）、あるいはベンゼン環等とが1ないし2個縮合した基が挙げられる。

[0138] 非芳香族複素環基の好適な例としては、

オキシラニル（例、2-オキシラニル）、オキセタニル（例、2-オキセタニル、3-オキセタニル）、アジリジニル（例、1-アジリジニル、2-アジリジニル）、アゼチジニル（例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル、3-アゼチジニル）、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、ホモピペリジニル（例、ホモピペリジノ、2-ホモピペリジニル、3-ホモピペリジニル、4-ホモピペリジニル）、テトラヒドロピリジニル（例、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-2-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-2-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル）、ジオキサソリル（例、1, 3-ジオキサソール-4-イル）、ジオキサソラニル（例、1, 3-ジオキサソラン-4-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）、2-チオキサソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル、ピラニル（例、4-ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4-チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル）、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1-オキシドテトラヒドロチオピラ

ン-4-イル)、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル(例、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニ-4-イル)、テトラヒドロフリル(例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル)、テトラヒドロチオフェニル(例、テトラヒドロチオフェン-3-イル、テトラヒドロチオフェン-2-イル)、ピラゾリジニル(例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル)、ピラゾリニル(例、ピラゾリン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、テトラヒドロピリミジン-1-イル)、ジヒドロトリアゾリル(例、2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、テトラヒドロトリアゾリル(例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、オキシジヒドロオキサジアゾリル(例、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)、アゼパニル(例、アゼパン-1-イル)等の単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロインドリル(例、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)、ジヒドロイソインドリル(例、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)、ジヒドロベンゾフラニル(例、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)、ジヒドロベンゾジオキシニル(例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル)、ジヒドロベンゾジオキセピニル(例、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル)、テトラヒドロベンゾフラニル(例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)、クロメニル(例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル、2H-クロメン-7-イル)、ジヒドロキノリニル(例、1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)、テトラヒドロキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)、ジヒドロイソキノリニル(例、1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、ジヒドロフタラジニル(例、1, 4-ジヒドロフタラジン-4-イル)、テトラヒドロベンゾア

ゼピニル（例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1-イル）等の縮合非芳香族複素環基；
が挙げられる。

[0139] 前記「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0140] ここで、芳香族複素環基の置換基としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{6-14} アリール基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0141] また、非芳香族複素環基の置換基としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0142] R^1 、 R^2 、 R^3 または R^x で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

[0143] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基としては、それぞれ R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0144] 複素環基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。

- [0145] これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。
- [0146] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。
- [0147] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基および非芳香族複素環基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。
- [0148] また、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基および芳香族複素環基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{6-14} アリール基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。
- [0149] R^1 、 R^2 、 R^3 または R^x などで示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基；ならびにアシル基等から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。
- [0150] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ R^1 などで示され

る「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0151] 複素環基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。

[0152] これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0153] ここで、 C_{1-10} アルキル基および C_{2-10} アルケニル基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0154] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および非芳香族複素環基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0155] また、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基および芳香族複素環基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{6-14} アリール基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0156] R^1 、 R^2 、 R^3 または R^x で示される「アシル基」、あるいは前記「置換基を有していてもよいアミノ基」の置換基としての「アシル基」としては、例えば、式： $-COR^A$ 、 $-CO-OR^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-SOR^A$ 、 $-CO-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-SO_2-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-SO_2-NR^{A'}(COR^{B'})$ 、 $-CS-NR^{A'}R^{B'}$ [式中、 R^A は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し； $R^{A'}$ は、水素原

子、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し； $R^{B'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；あるいは $R^{A'}$ および $R^{B'}$ は、隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する。]で表される基が挙げられる。

[0157] R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、それぞれ R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0158] $R^{A'}$ および $R^{B'}$ が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい4ないし8員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール、1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカンが挙げられる。

[0159] 「スピロ環を形成していてもよい4ないし8員の含窒素複素環」とは、4ないし8員の含窒素複素環（例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい4ないし8員の含窒素複素環、好ましくは、ピロリジン、ピペリジン）が、 C_{3-6} シクロアルカン（例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン）または4ないし6員の複素環（例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有する4ないし6員の複素環、好ましくは、ピロリジン、ピペリジン）とスピロ環を形成していてもよ

い環を意味する。置換基は一方または両方の環上に存在してもよい。

[0160] 該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-1} 。シクロアルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0161] 前記「アシル基」の具体的な例としては、

- (1) ホルミル基、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルーカルボニル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルーカルボニル基、
- (5) 置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキルーカルボニル基、
- (6) 置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルケニルーカルボニル基、
- (7) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールーカルボニル基、
- (8) 置換基を有していてもよい複素環カルボニル基、
- (9) カルボキシ基、
- (10) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (11) 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル基、
- (12) 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシカルボニル基、
- (13) 置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキルオキシカルボニル基、
- (14) 置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルケニルオキシカルボニル基、
- (15) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル基、
- (16) 置換基を有していてもよい複素環オキシカルボニル基、
- (17) 置換基を有していてもよいカルバモイル、
- (18) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルースルホニル基

が挙げられる。

[0162] ここで、「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル-カルボニル基」の「 C_{2-6} アルケニル-カルボニル基」としては、例えば、エテニルカルボニル、1-プロペニルカルボニル、2-プロペニルカルボニル、2-メチル-1-プロペニルカルボニル、1-ブテニルカルボニル、2-ブテニルカルボニル、3-ブテニルカルボニル、3-メチル-2-ブテニルカルボニル、1-ペンテニルカルボニル、2-ペンテニルカルボニル、3-ペンテニルカルボニル、4-ペンテニルカルボニル、4-メチル-3-ペンテニルカルボニル、1-ヘキセニルカルボニル、2-ヘキセニルカルボニル、3-ヘキセニルカルボニル、4-ヘキセニルカルボニル、5-ヘキセニルカルボニルが挙げられる。

[0163] 「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル-カルボニル基」の「 C_{2-6} アルキニル-カルボニル基」としては、例えば、エチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル、1-ブチニルカルボニル、2-ブチニルカルボニル、3-ブチニルカルボニル、1-ペンチニルカルボニル、2-ペンチニルカルボニル、3-ペンチニルカルボニル、4-ペンチニルカルボニル、1-ヘキシニルカルボニル、2-ヘキシニルカルボニル、3-ヘキシニルカルボニル、4-ヘキシニルカルボニル、5-ヘキシニルカルボニルが挙げられる。

[0164] 「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基」の「 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルが挙げられる。

[0165] 「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルケニル-カルボニル基」の「 C_{3-6} シクロアルケニル-カルボニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イルカルボニル、2-シクロブテン-1-イルカルボニル、2-シクロペンテン-1-イルカルボニル、3-シクロペンテン-1-イルカルボニル、2-シクロヘキセン-1-イルカルボニル、3-シクロヘキセン-

1-イルカルボニルが挙げられる。

[0166] 「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールーカルボニル基」の「 C_{6-10} アリールーカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

[0167] 「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」の「複素環カルボニル基」としては、例えば、(1) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環（例、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラゾール）-カルボニル、(2) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環（例、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール）-カルボニル、(3) 3 ないし 6 員の非芳香族複素環（例、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン）-カルボニルが挙げられる。

[0168] 「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ-カルボニル基」の「 C_{2-6} アルケニルオキシ-カルボニル基」としては、例えば、エテニルオキシカルボニル、1-プロペニルオキシカルボニル、2-プロペニルオキシカルボニル、1-ブテニルオキシカルボニル、2-ブテニルオキシカルボニル、3-ブテニルオキシカルボニル、3-メチル-2-ブテニルオキシカルボニル、1-ペンテニルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ペンテニルオキシカルボニル、4-ペンテニルオキシカルボニル、1-ヘキセニルオキシカルボニル、2-ヘキセニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル、4-ヘキセニルオキシカルボニル、5-ヘキセニルオキシカルボニルが挙げられる。

[0169] 「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ-カルボニル基」の「 C_{2-6} アルキニルオキシ-カルボニル基」としては、例えば、エチニルオキシカルボニル、1-プロピニルオキシカルボニル、2-プロピニルオキシカルボニル、1-ブチニルオキシカルボニル、2-ブチニルオキシカルボニル、

3-ブチニルオキシカルボニル、1-ペンチニルオキシカルボニル、2-ペンチニルオキシカルボニル、3-ペンチニルオキシカルボニル、4-ペンチニルオキシカルボニル、1-ヘキシニルオキシカルボニル、2-ヘキシニルオキシカルボニル、3-ヘキシニルオキシカルボニル、4-ヘキシニルオキシカルボニル、5-ヘキシニルオキシカルボニルが挙げられる。

[0170] 「置換基を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキルオキシカルボニル基」の「C₃₋₆シクロアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

[0171] 「置換基を有していてもよいC₃₋₆シクロアルケニルオキシカルボニル基」の「C₃₋₆シクロアルケニルオキシカルボニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イルオキシカルボニル、2-シクロブテン-1-イルオキシカルボニル、2-シクロペンテン-1-イルオキシカルボニル、3-シクロペンテン-1-イルオキシカルボニル、2-シクロヘキセン-1-イルオキシカルボニル、3-シクロヘキセン-1-イルオキシカルボニルが挙げられる。

[0172] 「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基」の「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基」としては、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルが挙げられる。

[0173] 「置換基を有していてもよい複素環オキシカルボニル基」の「複素環オキシカルボニル基」としては、例えば、(1) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環（例、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラゾール）-オキシカルボニル、(2) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環（例、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール）-オキシカルボニル、(3) 3 ないし 6 員の非芳香族複素環（例、

オキシラン、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン) - オキシカルボニルが挙げられる。

[0174] 「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルースルホニル基」の「 C_{1-6} アルキルースルホニル基」としては、特に断りのない限り、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、1, 1-ジメチルブチルスルホニル、2, 2-ジメチルブチルスルホニル、3, 3-ジメチルブチルスルホニル、2-エチルブチルスルホニルが挙げられる。

[0175] これら C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル-カルボニル基、 C_{2-6} アルキニル-カルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基、 C_{3-6} シクロアルケニル-カルボニル基、 C_{6-10} アリール-カルボニル基、複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ-カルボニル基、 C_{2-6} アルキニルオキシ-カルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ-カルボニル基、 C_{3-6} シクロアルケニルオキシ-カルボニル基、 C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルキルースルホニル基および複素環オキシカルボニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0176] ここで、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル-カルボニル基、 C_{2-6} アルキニル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ-カルボニル基、 C_{2-6} アルキニルオキシ-カルボニル基および C_{1-6} アルキルースルホニル基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

- [0177] また、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基、 C_{3-6} シクロアルケニル-カルボニル基、複素環カルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ-カルボニル基、 C_{3-6} シクロアルケニルオキシ-カルボニル基および複素環オキシカルボニル基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等有していてもよい置換基として例示したもの（但し、複素環カルボニル基および複素環オキシカルボニル基の複素環が芳香族複素環の場合、オキソを除く）が挙げられる。
- [0178] また、 C_{6-10} アリール-カルボニル基および C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{6-14} アリール基等有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。
- [0179] 「置換基を有していてもよいカルバモイル」としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。
- [0180] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。
- [0181] 複素環基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。
- [0182] これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基

、 C_{8-13} アリールアルケニル基、芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0183] ここで、 C_{1-10} アルキル基および C_{2-10} アルケニル基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

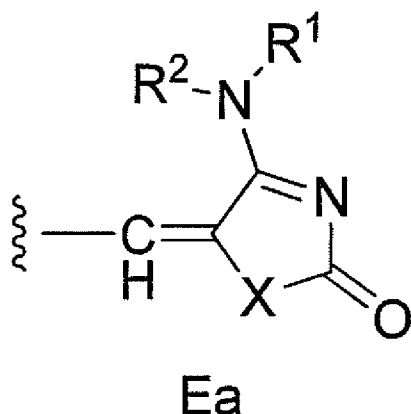
[0184] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および非芳香族複素環基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0185] また、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基および芳香族複素環基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{6-14} アリール基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0186] R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、 $R^{A'}$ および $R^{B'}$ が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

[0187] Eは、好ましくは、式

[0188] [化36]



[0189] で表される基である

Xは、好ましくは、 $-S-$ または $-NR^x-$ であり、より好ましくは $-S-$ である。

[0190] R^x は、好ましくは、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であり、より好ましくは、(1)水素原子；または

(2) (a)ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、

(b)ヒドロキシ基、

(c)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基（例、ジメチルアミノ）、および

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基（好ましくは、ピロリジニル）

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソブチル）である。

[0191] R^1 は、好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基であり、さらに好ましくは、

(1) 水素原子；

(2) (a)アミノ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（好ましくは、フェニル）、

(b) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）、 C_{7-13} アラルキル基（好ましくは、ベンジル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニル）およびオキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基（好ましくは、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル）、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）で置換されていてもよい5ないし9員の芳香族複素環基（好ましくは、チエ

ニル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル)

、

(d)シアノ基、

(e)ヒドロキシ基、

(f)ヒドロキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基（好ましくは、メチルチオ）、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(i)カルバモイル基、

(j)アミノ基、

(k)1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ）、

(l)モノー又はジ- C_{6-10} アリールアミノ基（好ましくは、フェニルアミノ）、

(m) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（好ましくは、アセチルアミノ）、

(n) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（好ましくは、メチルスルホニルアミノ）、および

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

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル、ヘキシル）；

(3) C_{2-10} アルキニル基（好ましくは、2-プロピニル）；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロペンチル、シクロヘキシル）；または

(5) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）、 C_{7-13} アラルキル基（好ましくは、ベンジル）、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（好ましくは、アセチル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニル）およびオキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくは、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、アゼパニル）；などである。

[0192] なかでも、(1) 水素原子；

(2) (a) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基（好ましくは、ピロリジニル）、および

(b) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、ジエチルアミノ）

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

(3) C_{2-10} アルキニル基（好ましくは、2-プロピニル）が好ましい。

[0193] R^2 は、好ましくは、水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基であり、さらに好ましくは、

(1) 水素原子；

(2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル）；または

(3) C_{7-13} アラルキル基（好ましくは、ベンジル）である。

[0194] なかでも、水素原子が好ましい。

[0195] また、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

(1) シアノ基、

- (2) ヒドロキシ基、
- (3) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、
- (4) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、ジエチルアミノ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル）、
- (5) カルボキシ基、
- (6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、
- (7) カルバモイル基、
- (8) C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、エチルスルホニル）、
- (9) アミノ基、
- (10) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、
- (11) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（好ましくは、アセチルアミノ、イソブタノイルアミノ）、
- (12) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニルアミノ）または $N-(C_{1-6} \text{ アルキル})-N-(C_{1-6} \text{ アルコキシカルボニル})$ アミノ基（好ましくは、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ）、
- (13) (モノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル) アミノ基（例、エチルカルバモイルアミノ）あるいは $N-(C_{1-6} \text{ アルキル})-N-(\text{モノー又はジ-}C_{1-6} \text{ アルキルカルバモイル})$ アミノ基（例、N-エチルカルバモイル-N-

メチルアミノ)、

(14) C_{6-10} アリール基 (好ましくは、フェニル)、

(15) 5 または 6 員の芳香族複素環基 (好ましくは、イミダゾリル、インダゾリル、ピリミジニル)、

(16) 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基 (好ましくは、ピロリジニル、ジヒドロピラゾリル、モルホリニル)、および

(17) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよく、スピロ環を形成していてもよい 4 ないし 8 員の含窒素複素環 (好ましくは、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール、1,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン、2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン、1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン) を形成する場合も好ましい。このような場合、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、ヒドロキシ基で置換されていてもよい 4 ないし 8 員の含窒素複素環 (好ましくは、アゼチジン、ピロリジン) を形成する場合はさらに好ましい。

[0196] R^3 は、好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基であり、さらに好ましくは、1 ないし 3 個のモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基 (好ましくは、ジエチルアミノ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル) である。なかでも、 C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル) が好ましい。

[0197] A は、置換基を有していてもよい環状基を示す。

[0198] A で示される「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」としては、例えば、芳香族基および非芳香族環状基が挙げられる。

[0199] ここで、「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基および芳香族複素環基が挙げられる。

[0200] 「芳香族炭化水素基」は、好ましくは、 C_{6-14} アリール基などである。

[0201] 「 C_{6-14} アリール基」としては、 R^1 などで示される「置換基を有していて

もよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0202] 「芳香族複素環基」としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0203] 芳香族基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0204] ここで、芳香族基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{6-14} アリール基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0205] 「非芳香族環状基」としては、非芳香族環状炭化水素基および非芳香族複素環基が挙げられる。

[0206] 「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば、それぞれベンゼン環と縮合していてもよい、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{4-10} シクロアルカジエニルが挙げられる。

[0207] C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{4-10} シクロアルカジエニルとしては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0208] 「非芳香族複素環基」としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として例示した「非芳香族複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0209] 非芳香族環状基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0210] ここで、非芳香族環状基の置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0211] Aは、好ましくは、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基（好まし

くは、フェニル、ナフチル)、置換基を有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(好ましくは、ピラゾリル、ピリジル)、または置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロヘキシル、インダニル、テトラヒドロナフチル)である。

Aは、さらに好ましくは、

(1) (a)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)(好ましくは、トリフルオロメチル)、

(b)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキル-シリル- C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、トリメチルシリルエトキシ)および C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)(好ましくは、トリフルオロメトキシ)、

(c)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(d)シアノ基、

(e)ヒドロキシ基、

(f)カルボキシ基、

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

(h)カルバモイル基、

(i)ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル)(ここにおいて、置換されていてもよい2つの C_{1-6} アルキル基が、隣接する窒素原子とともにヒドロキシ基で置換されていてもよい3ないし6員含窒素複素

環を形成していてもよい)、

(j) C_{1-6} アルコキシカルボンイミドイル基(好ましくは、エトキシカルボンイミドイル)、

(k) 1ないし3個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル)、

(l) C_{6-10} アリール基(好ましくは、フェニル)、

(m) 5または6員の芳香族複素環基(好ましくは、チエニル)、および

(n)ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基(好ましくは、オキセタニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基(好ましくは、フェニル、ナフチル)；

(2) 1ないし3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基(好ましくは、ピラゾリル、ピリジル)；または

(3) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロヘキシル、インダニル、テトラヒドロナフチル)である。

[0212] なかでも、

1ないし3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)(好ましくは、トリフルオロメチル)から選ばれる1ないし3個(好ましくは1ないし2個)の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基(好ましくは、フェニル)が好ましい。

[0213] L^a は、結合手、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1}-$ または $-NR^{L1}-CO-$ を；

L^b は、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-3} アルキレン基を；

L^c は、結合手、 $-CO-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR^{L2}-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^{L2}-SO_2-$ を；

R^{L1} および R^{L2} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはアシル基を示す。

[0214] L^b で示される「置換基を有していてもよい C_{1-3} アルキレン基」の「 C_{1-3} アルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基などが挙げられる。

[0215] 該「 C_{1-3} アルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0216] ここで、 C_{1-3} アルキレン基の置換基としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{6-14} アリール基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0217] R^{L1} または R^{L2} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」および「アシル基」としては、それぞれ R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」および「アシル基」と同様のものが挙げられる。

[0218] L^a は、好ましくは、結合手である。

[0219] L^b は、好ましくは、(1)結合手；または

(2) (a) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）、

(b)カルボキシ基、

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

ニル)、

(d)カルバモイル基、

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

(f) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基 (好ましくは、オキセタニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基 (好ましくは、メチレン、エチレン) であり、

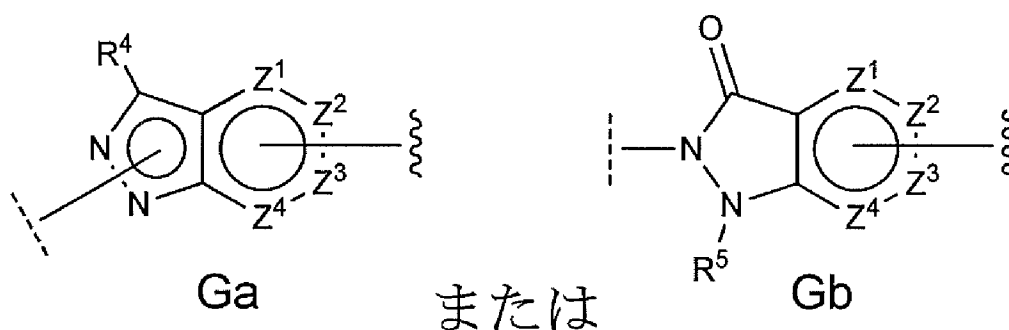
さらに好ましくは結合手または C_{1-3} アルキレン基 (好ましくは、メチレン) である。なかでも、 C_{1-3} アルキレン基 (好ましくは、メチレン) が好ましい。

[0220] L^c は、好ましくは、結合手である。

[0221] $-L^a-L^b-L^c-$ は、A と G との間を最長 6 個の原子以下で繋ぐリンカーが好ましく、より好ましくは、結合手、 C_{1-3} アルキレン基 (好ましくは、メチレン、エチレン) である。なかでも、 C_{1-3} アルキレン基 (好ましくは、メチレン) が好ましい。

[0222] G は、式

[0223] [化37]



[0224] (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される基を示す。

[0225] Z^1 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^1}-$ を ;

Z^2 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^2}-$ を ;

Z^3 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^3}-$ を ;

Z^4 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^4}-$ を；

R^{Z^1} 、 R^{Z^2} 、 R^{Z^3} および R^{Z^4} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を；

R^4 は、水素原子または置換基を；

R^5 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

[0226] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 のいずれか1つが炭素原子であり、該炭素原子とEが結合している。

すなわち、 Z^1 が炭素原子のとき、 Z^2 は窒素原子または $-CR^{Z^2}-$ であり、 Z^3 は窒素原子または $-CR^{Z^3}-$ であり、 Z^4 は窒素原子または $-CR^{Z^4}-$ である。

Z^2 が炭素原子のとき、 Z^1 は窒素原子または $-CR^{Z^1}-$ であり、 Z^3 は窒素原子または $-CR^{Z^3}-$ であり、 Z^4 は窒素原子または $-CR^{Z^4}-$ である。

Z^3 が炭素原子のとき、 Z^1 は窒素原子または $-CR^{Z^1}-$ であり、 Z^2 は窒素原子または $-CR^{Z^2}-$ であり、 Z^4 は窒素原子または $-CR^{Z^4}-$ である。

Z^4 が炭素原子のとき、 Z^1 は窒素原子または $-CR^{Z^1}-$ であり、 Z^2 は窒素原子または $-CR^{Z^2}-$ であり、 Z^3 は窒素原子または $-CR^{Z^3}-$ である。

[0227] R^{Z^1} 、 R^{Z^2} 、 R^{Z^3} 、 R^{Z^4} および R^4 で示される置換基としては、 R^1 などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0228] R^{Z^1} 、 R^{Z^2} 、 R^{Z^3} および R^{Z^4} で示される置換基は、好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

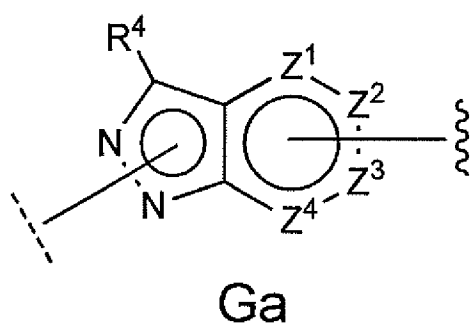
[0229] R^{Z^1} 、 R^{Z^2} 、 R^{Z^3} および R^{Z^4} は、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

[0230] Z^1 は、好ましくは、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^1}-$ であり、さらに好ましくは、窒素原子、炭素原子または $-CH-$ である。

[0231] Z^2 は、好ましくは、炭素原子または $-CR^{Z^2}-$ であり、さらに好ましくは、炭素原子または $-CH-$ である。

- [0232] Z^3 は、好ましくは、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^3}-$ であり、さらに好ましくは、窒素原子、炭素原子または $-CH-$ である。
- [0233] Z^4 は、好ましくは、窒素原子または $-CR^{Z^4}-$ であり、さらに好ましくは、窒素原子、 $-CH-$ または $-C(C_{1-6}\text{アルコキシ})-$ である。
- [0234] (Z^1, Z^2, Z^3, Z^4) は、好ましくは、($-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$ 、 $-CH-$)、($-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$ 、 $-C(OMe)-$)、($-CH-$ 、 $-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$)、($-CH-$ 、炭素原子、窒素原子、 $-CH-$)、(炭素原子、 $-CH-$ 、 $-CH-$ 、 $-CH-$)、($-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$ 、窒素原子)、または(窒素原子、炭素原子、窒素原子、 $-CH-$)である。なかでも、($-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$ 、 $-CH-$)が好ましい。
- [0235] R^4 で示される置換基は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくは、臭素原子）、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。
- [0236] R^4 は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子（好ましくは、臭素原子）、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。なかでも、水素原子が好ましい。
- [0237] R^5 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、 R^1 などとして例示したものが挙げられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）が好ましい。
- [0238] R^5 は、好ましくは C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）である。
- [0239] G は、好ましくは、式
- [0240]

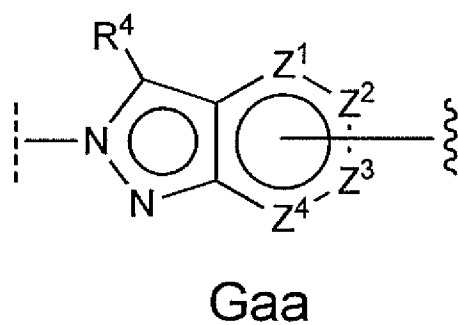
[化38]



[0241] で表される基である。ここで、 (Z^1, Z^2, Z^3, Z^4) は、好ましくは $(-CH-, \text{炭素原子}, -CH-, -CH-)$ であり、 R^4 は、好ましくは水素原子である。

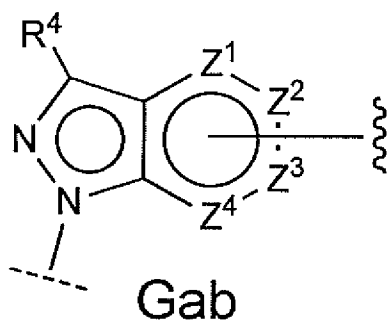
[0242] 式Gaで表される基は、式

[0243] [化39]



[0244] で表される基、および式

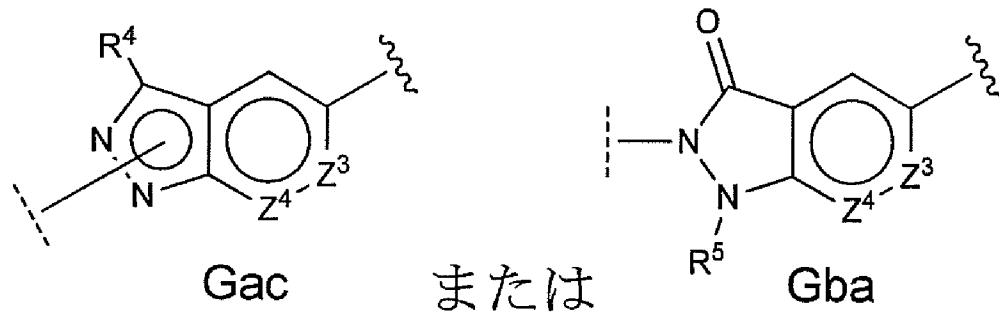
[0245] [化40]



[0246] で表される基を含む。

[0247] Gの別の好ましい態様としては、式

[0248] [化41]



[0249] [式中、

Z^3 が、窒素原子または $-CH-$ であり；

Z^4 が、窒素原子または $-CR^{Z^4}-$ であり；

R^{Z^4} が、水素原子または C_{1-6} アルコキシ基であり；

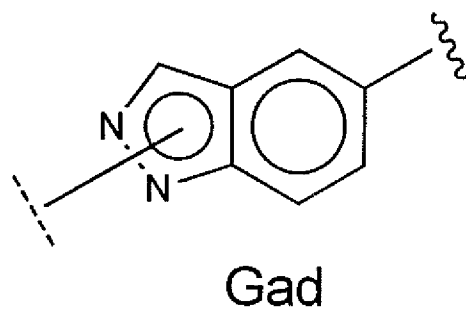
R^4 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である。]

で表される基が挙げられる。

[0250] Gは、より好ましくは、式

[化42]



[0251] で表される基である。

[0252] 化合物(1)の好適な具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

〔化合物 I - A〕

A が、

(1) (a) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル）（好ましくは、トリフルオロメチル）、

(b) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキル-シリル- C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、トリメチルシリルエトキシ）および C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）（好ましくは、トリフルオロメトキシ）、

(c) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) カルボキシ基、

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

(h) カルバモイル基、

(i) ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル）、

(j) C_{1-6} アルコキシアミノ基（好ましくは、エトキシアミノ）、

(k) 1 ないし 3 個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）、および

(l) 4 ないし 6 員の芳香族複素環基（好ましくは、チエニル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（好ましくは、フェニル、ナフチル、ビフェニル）；

- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の芳香族複素環基（好ましくは、ピラゾリル、ピリジル）；または
- (3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロヘキシル、インダニル、テトラヒドロナフチル）であり；

L^a が、結合手であり；

L^b が、

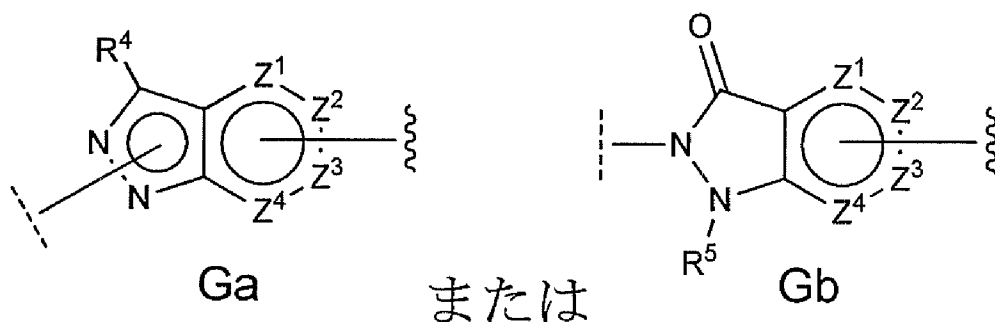
- (1) 結合手；または
- (2) (a) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）、
- (b) カルボキシ基、
- (c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、イソブトキシカルボニル）、
- (d) カルバモイル基、
- (e) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）、および
- (f) ヒドロキシ基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基（好ましくは、オキセタニル）
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基（好ましくは、メチレン、エチレン）であり；

L^c が、結合手であり；

G が、式

[0253]

[化43]



[0254] で表される基であり；

 Z^1 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z1}-$ であり； Z^2 が、炭素原子または $-CR^{Z2}-$ であり； Z^3 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z2}-$ であり； Z^4 が、窒素原子または $-CR^{Z4}-$ であり；

R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z2} および R^{Z4} が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）であり；

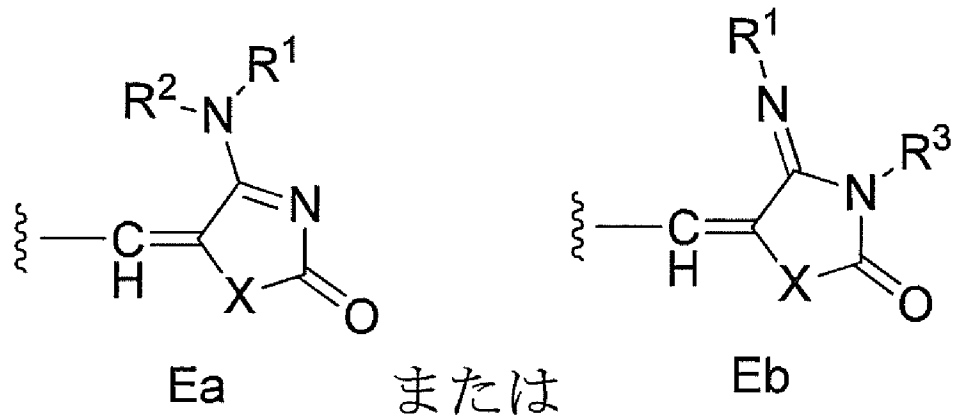
R^4 が、水素原子、ハロゲン原子（好ましくは、臭素原子）、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）であり；

 R^5 が、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）であり；

Eが、式

[0255]

[化44]



[0256] で表される基であり；

Xが、 $-S-$ または $-NR^{\times}-$ であり； $R^{\times}$ が、

(1) 水素原子；または

(2) (a)ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、

(b)ヒドロキシ基、

(c)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基（例、ジメチルアミノ）、
および(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基（好ましくは、ピロリジニル）から選ばれる1～7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソブチル）であり； R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a)アミノ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（好ましくは、フ

エニル)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル)、 C_{7-13} アラルキル基 (好ましくは、ベンジル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (好ましくは、tert-ブトキシカルボニル) およびオキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基 (好ましくは、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル)、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル) で置換されていてもよい 5 ないし 9 員の芳香族複素環基 (好ましくは、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル)、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) ヒドロキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ、エトキシ)、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基 (好ましくは、メチルチオ)、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(i) カルバモイル基、

(j) アミノ基、

(k) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ)、

(l) モノー又はジ- C_{6-10} アリールアミノ基 (好ましくは、フェニルアミノ)、

(m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（好ましくは、アセチルアミノ）、

(n) C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノ基（好ましくは、メチルスルホニルアミノ）、および

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

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル、ヘキシル）；

(3) C_{2-10} アルキニル基（好ましくは、2-プロピニル）；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロペンチル、シクロヘキシル）；または

(5) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）、 C_{7-13} アラルキル基（好ましくは、ベンジル）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（好ましくは、アセチル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、tert-ブトキシカルボニル）およびオキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくは、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、アゼパニル）であり；

R^2 が、

(1)水素原子；

(2)ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）およびモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル）；または

(3) C_{7-13} アラルキル基（好ましくは、ベンジル）であり；

R^3 が、1ないし3個のモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基（好ましくは、ジエチルアミノ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

- (1)シアノ基、
- (2)ヒドロキシ基、
- (3)1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、
- (4)ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基（好ましくは、ジエチルアミノ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル）、
- (5)カルボキシ基、
- (6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、
- (7)カルバモイル基、
- (8) C_{1-6} アルキル-スルホニル基（好ましくは、エチルスルホニル）、
- (9)アミノ基、
- (10)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基（好ましくは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、
- (11)ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（好ましくは、アセチルアミノ、イソブタノイルアミノ）、
- (12) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（好ましくは、tert-ブトキシカ

ルボニルアミノ) または $N-(C_{1-6}\text{アルキル})-N-(C_{1-6}\text{アルコキシカルボニル})$ アミノ基 (好ましくは、 N -tert-ブトキシカルボニル- N -メチルアミノ)、

(13) (モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル) アミノ基 (例、エチルカルバモイルアミノ) あるいは $N-(C_{1-6}\text{アルキル})-N-(\text{モノー又はジ-}C_{1-6}\text{アルキル-カルバモイル})$ アミノ基 (例、 N -エチルカルバモイル- N -メチルアミノ)、

(14) C_{6-10} アリール基 (好ましくは、フェニル)、

(15) 5 または 6 員の芳香族複素環基 (好ましくは、イミダゾリル、インダゾリル)、

(16) 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基 (好ましくは、ピロリジニル、ジヒドロピラゾリル、モルホリニル、ピリミジニル)、および

(17) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよく、スピロ環を形成していてもよい 4 ないし 8 員の含窒素複素環 (好ましくは、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、ヘキサヒドロピロロ[3,4-*b*]ピロール、1,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン、2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン、1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン) を形成する化合物、またはその塩。

[0257] [化合物 I-A1]

(Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4) が ($-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$ 、 $-CH-$)、($-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$ 、 $-C(OMe)-$)、($-CH-$ 、 $-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$)、($-CH-$ 、炭素原子、窒素原子、 $-CH-$)、(炭素原子、 $-CH-$ 、 $-CH-$ 、 $-CH-$)、($-CH-$ 、炭素原子、 $-CH-$ 、窒素原子)、または (窒素原子、炭素原子、窒素原子、 $-CH-$) である前記 [化合物 I-A]。

[0258] [化合物 I-A2]

A が、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換さ

れていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）（好ましくは、トリフルオロメチル）から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは 1 ないし 2 個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（好ましくは、フェニル）であり；

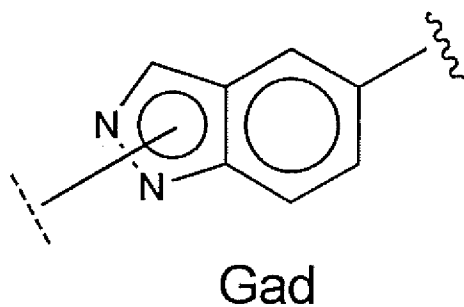
L^a が、結合手であり；

L^b が、 C_{1-3} アルキレン基（好ましくは、メチレン）であり；

L^c が、結合手であり；

G が、式

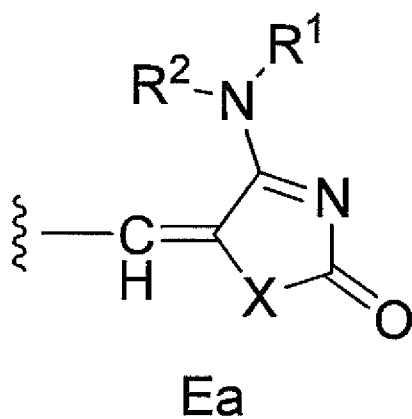
[0259] [化45]



[0260] で表される基であり；

E が、式

[0261] [化46]



[0262] で表される基であり；

Xが、 $-S-$ であり；

R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基（好ましくは、ピロリジニル）、および

(b) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（好ましくは、ジエチルアミノ）、

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

(3) C_{2-10} アルキニル基（好ましくは、2-プロピニル）であり；

R^2 が、水素原子であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい4ないし8員の含窒素複素環（好ましくは、アゼチジン、ピロリジン）を形成する前記〔化合物I-A〕。

[0263] 化合物（I）は塩であってもよく、化合物（I）の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましい。化合物（I）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

[0264] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；マグネシウム塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩が挙げられる。

[0265] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0266] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0267] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマ

ル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0268] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0269] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0270] 化合物(1)の塩は、好ましくは無機酸（好ましくは、塩酸）または有機酸（好ましくは、フマル酸）との塩である。

[0271] 化合物(1)はプロドラッグであってもよく、化合物(1)のプロドラッグとしては、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物である。化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、化合物(1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物）；化合物(1)のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、化合物(1)のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；化合物(1)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物(1)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メ

チルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(1)から製造することができる。

[0272] また、化合物(1)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(1)に変化するものであってもよい。

[0273] また、化合物(1)は、同位元素(例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{11}C 、 ^{18}F)等で標識されていてもよい。

[0274] 同位元素で標識または置換された化合物(1)は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography、PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

[0275] さらに、化合物(1)は、無水物であっても、水和物であってもよい。

[0276] また、化合物(1)は、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよい。さらに、化合物(1)は、重水素変換体であってもよい。

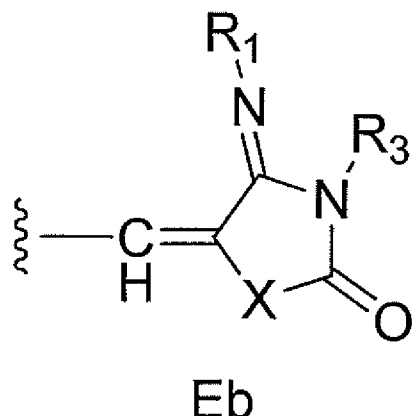
[0277] 化合物(1)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(1)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

[0278] また、化合物(1)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質(例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性および安定性)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0279] 化合物(1)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体、幾何異性体等の異性体を含有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物(1)に包含される。具体的には、化合物(1)には、Eが環Gと結合する部分の二重結合に基づく幾何異性体が存在し、当該二重結合に基づく幾何異性体(E体およびZ体)の一方およびそれらの混合物も化合物(1)

に包含される。さらに、Eが、式

[0280] [化47]



[0281] で表される基である場合、イミノ基 ($=NR^1$) 部分の二重結合に基づく幾何異性体が存在し、当該二重結合に基づく幾何異性体 (E体およびZ体) の一方およびそれらの混合物も化合物 (I) に包含されることを意味する。

[0282] また、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体あるいはその混合物も本発明の化合物 (I) に含まれる。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法 (例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶) によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

[0283] 光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いるか、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

[0284] 光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物 (例、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブル

シン)とで塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（東ソー社製）、CHIRALシリーズ（ダイセル化学工業社製）等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を、光学活性な試薬との化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例、分別再結晶法、クロマトグラフィー法）等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内に水酸基または1級もしくは2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例、MTPA〔 α -メトキシ- α -（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸）等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）が分子内にカルボキシル基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたは光学活性アルコールとを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解または塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0285] 化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、

心臓毒性、癌原性)が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物(本明細書中、「本発明の医薬」と称することがある)とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル。好ましくはヒト)に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0286] ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0287] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0288] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

[0289] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

[0290] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0291] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコ

ール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0292] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0293] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0294] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0295] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

[0296] 無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0297] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

[0298] 抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩が挙げられる。

[0299] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）等が挙げられ

る。

[0300] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0301] 本発明の医薬の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

[0302] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

[0303] 本発明の医薬は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0304] なお、本発明の医薬中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

[0305] 本発明化合物は、エストロゲン関連受容体アルファ（ $ER\alpha$ ）モジュレーター（特に、逆作動薬）として優れた活性を示す。

[0306] ここで、「 $ER\alpha$ モジュレーター」とは、 $ER\alpha$ の各種作用を調節する機能を有する化合物を意味し、 $ER\alpha$ 作動薬（アゴニスト）、 $ER\alpha$ 拮抗薬（アンタゴニスト）、 $ER\alpha$ 逆作動薬（インバースアゴニスト）等を含む。

[0307] 「 $ER\alpha$ 逆作動薬」とは、 $ER\alpha$ の本来の機能を阻害する化合物を意味する。

[0308] 本発明化合物、および本発明の医薬は、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル。好ましくはヒト）に対して、 $ER\alpha$ 関連疾患の予防・治療に有効である。

[0309] また、本発明化合物は、代謝安定性が高い。

[0310] さらに、本発明化合物は、溶解性が高く、*in vivo*で高い薬効を示す。

[0311] 「E R R α 関連疾患」としては、例えば、

(a) 悪性腫瘍（例、大腸癌（例、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍）、肺癌（例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫）、中皮腫、膵臓癌（例、膵管癌）、胃癌（例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌）、乳癌（例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌）、卵巣癌（例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍）、前立腺癌（例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌）、肝臓癌（例、原発性肝癌、肝外胆管癌）、甲状腺癌（例、甲状腺髄様癌）、腎臓癌（例、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌）、子宮癌（例、子宮内膜癌）、脳腫瘍（例、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫）、黒色腫（例、メラノーマ）、肉腫、膀胱癌、血液癌（例、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫））に関連する疾患または病態；

(b) 高血糖、インスリン非感受性、糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、高トリグリセリド血症、異常脂質血症、高血圧、高インスリン血症、高尿酸血症またはそれらの組み合わせを含む代謝性症候群に関連する疾患または病態；

(c) 関節炎、変形性関節症および慢性関節リウマチを含む骨または軟骨に関連する疾患または病態；

(d) 慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症およびアトピー性皮膚炎を含む炎症誘発性サイトカインの放出による炎症性疾患、状態または病態；
ならびに

(e) パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、不安および化学物質依存症を含む精神病および神経変性障害またはストレス関連性障害；

等が挙げられる。なかでも、上記（a）が好ましい。

[0312] 本発明化合物は、癌の予防または治療剤、特にE R R α の発現亢進が確認

されている固形癌（例、乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌）の予防または治療剤として有用である。

[0313] 本明細書中、疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明化合物を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明化合物を投与することを意味する。

[0314] 本発明化合物の哺乳動物への投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に本発明化合物を経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～10mg/kg体重、さらに好ましくは0.5～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0315] その他、例えば、成人の前立腺癌患者に本発明化合物を経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.1～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.5～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0316] 本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0317] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投

与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 100 重量部用いればよい。

[0318] なお、糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩）、PPAR γ アゴニスト、PPAR γ アンタゴニスト、PPAR γ/α デュアルアゴニスト、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物〕、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)(LAF-237)、シタグリプチン フォスフェート(Sitagliptin phosphate)(MK-431)、サクサグリプチン(Saxagliptin)(BMS-477118)）、 β 3アゴニスト、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095）、11 β -HSD1阻害薬（例、BVT-3498）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトス

タチン受容体作動薬が挙げられる。

[0319] 糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例、4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル]オキサゾール））、神経再生促進薬、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate)）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）、ALT-711、EX0-226、ピリドリノ（Pyridorin）、ピリドキサミン）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬が挙げられる。

[0320] 高脂血症治療剤としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ（Avasimibe）、エフルシマイブ（Eflucimibe））、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)）が挙げられる。

[0321] 降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシンII受容体拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[[2'-(2,5-ジ

ヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121)、クロニジンが挙げられる。

[0322] 抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925およびW001/87834に記載の化合物)；ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935)；カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778)；グレリン拮抗薬)、腓りパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL-962)、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子))、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849)、摂食抑制薬(例、P-57)が挙げられる。

[0323] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドが挙げられる。

[0324] 化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メ

ルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン)、代謝拮抗剤(例、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤(例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン)、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン)、抗癌性抗生物質(例、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン)、植物由来抗癌剤(例、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビン)が挙げられる。

[0325] 免疫療法剤としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチ

ン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体が挙げられる。

[0326] 細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤としては、例えば、抗VEGF抗体（例、Bevacizumab）、抗HER2抗体（例、Trastuzumab、Pertuzumab）、抗EGFR抗体（例、Cetuximab、Panitumumab、Matuzumab、Nimotuzumab）、抗VEGFR抗体、抗HGF抗体、Imatinib mesylate、Erlotinib、Gefitinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Lapatinib、Vatalanib、4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]キナゾリン（AZD-2171）、Lestaurtinib、Pazopanib、Canertinib、Tandutinib、3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-[4-(1-ピロリジニル)ブチル]ウレイド]イソチアゾール-4-カルボキサミド（CP-547632）、Axitinib、N-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミド（AMG-706）、Nilotinib、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（AEE-788）、Vandetanib、Temosinolimus、Everolimus、Enzastaurin、N-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルスルファニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド（VX-680）、リン酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロピル]-N-エチルアミノ]エチル エステル（AZD-1152）、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸（MLN-8054）、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシン ナトリウム塩（ON-1910Na）、4-[8-シクロペンチル-7(R)-エチル-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド（BI-2536）、5-(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-4-フルオロ

-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボヒドロキサム酸 2-ヒドロキシエチルエステル (AZD-6244)、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド (PD-0325901)、エベロリムス (RAD001) が挙げられる。

[0327] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン (例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム (dalteparin sodium))、ワルファリン (例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬 (例、アルガトロバン (argatroban))、血栓溶解薬 (例、ウロキナーゼ (urokinase)、チソキナーゼ (tisokinase)、アルテプラナーゼ (alteplase)、ナテプラナーゼ (nateplase)、モンテプラナーゼ (monteplase)、パミテプラナーゼ (pamiteplase))、血小板凝集抑制薬 (例、塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール (cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム (beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート (sarpogrelate hydrochloride)) が挙げられる。

[0328] 骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール (alfacalcidol)、カルシトリオール (calcitriol)、エルカトニン (elcatonin)、サケカルシトニン (calcitonin salmon)、エストリオール (estriol)、イプリフラボン (ipriflavone)、リセドロン酸二ナトリウム (risedronate disodium)、パミドロン酸二ナトリウム (pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム (incadronate disodium) が挙げられる。

[0329] 抗痴呆剤としては、例えば、タクリン (tacrine)、ドネペジル (donepezil)、リバスチグミン (rivastigmine)、ガランタミン (galanthamine) が挙げられる。

[0330] さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体 (例、メゲステロールアセテート)、糖質ステロイド (例、デキサメサゾン)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤

、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸）、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等も本発明化合物と併用することができる。

[0331] 上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

[0332] 本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。

[0333] 本発明化合物は、非薬剤療法と併用することもできる。ここで、非薬剤療法の具体例としては、（１）手術；（２）アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法；（３）遺伝子療法；（４）温熱療法；（５）凍結療法；（６）レーザー焼灼法；（７）放射線療法；（８）免疫療法が挙げられる。

[0334] 次に、化合物（１）の製造方法について述べる。

化合物（１）は、例えば以下の反応式で示される方法またはこれに準ずる方法等により製造することができる。

なお、反応式中の化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば前述の化合物（１）の塩と同様のものが挙げられる。

また、反応式における各工程で得られた化合物は、反応混合物のままあるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から、濃縮、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離、精製して用いても良い。

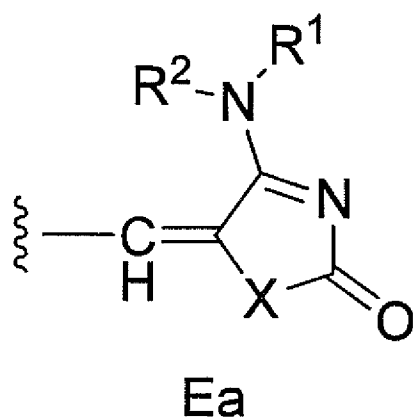
以下にその反応式の略図を示すが、略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。

[0335] [製造法１]

化合物（１）において、Eが

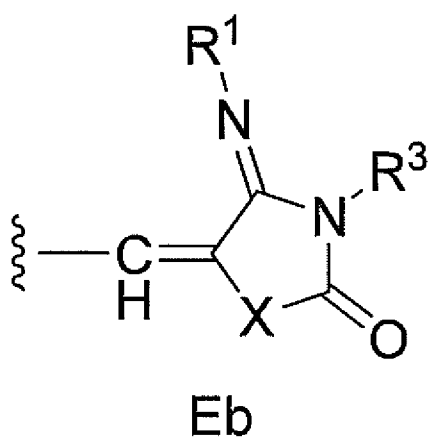
[0336]

[化48]



[0337] (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される基である化合物 (本明細書中、化合物 (I a) と略記することがある)、および E が

[0338] [化49]

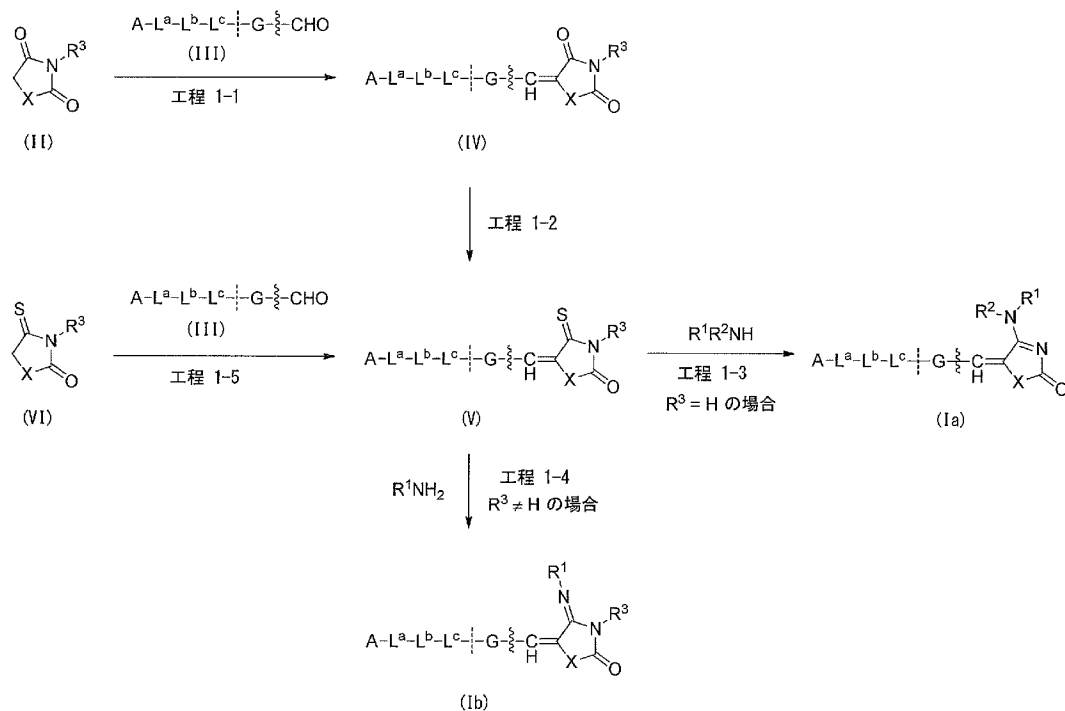


[0339] (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される基である化合物 (本明細書中、化合物 (I b) と略記することがある) は、下記製造法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0340]

[化50]

製造法 1



[0341] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0342] [工程 1 - 1]

本工程は、化合物 (I I) と化合物 (I I I) とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (I V) を製造する工程である。

原料化合物 (I I) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば、Journal of the Chemical Society, 1644(1956); Journal of the Chemical Society, 389(1954); Journal of the American Chemical Society, 81, 6498(1959); Journal of the American Chemical Society, 57, 2627(1935)に記載の方法] またはこれらに準じた方法で製造することができる。

原料化合物 (I I I) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock著)に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物 (I I) の使用量は、化合物 (I I I) に対して、通常 0.1 ~ 1

0モル当量である。

塩基としては、1級アミン、2級アミン（例、ピペリジン）、3級アミンなどの有機塩基、およびそれらの塩；またはフッ化カリウム、フッ化セシウム、酢酸アンモニウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（I I I）に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.5～5モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0343] [工程1-2]

本工程は、化合物（I V）とLawesson試薬または P_2S_5 とを反応させることにより、化合物（V）を製造する工程である。

Lawesson試薬または P_2S_5 の使用量は、化合物（I V）に対して、通常1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは

0.5～72時間である。

[0344] [工程1-3]

化合物(V)の R^3 が水素原子である場合、化合物(V)と式： R^1R^2NH (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表されるアミンまたはその塩とを反応させることにより、化合物(Ia)を製造することができる。

式： R^1R^2NH で表されるアミンまたはその塩の使用量は、化合物(V)に対して、通常1～20モル当量、好ましくは1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応は、必要によりマイクロウェーブ照射下で行われる。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

式： R^1R^2NH で表されるアミンの塩を使用する場合には、反応系中に水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基を加えることで、反応の進行を加速できる。

このような無機塩基の使用量は、式： R^1R^2NH で表されるアミンの塩に対して、通常1モル当量以上である。

式： R^1R^2NH で表されるアミンまたはその塩は、市販のものをを用いるか、または自体公知の方法で製造することができる。

[0345] [工程1-4]

化合物(V)の R^3 が水素原子でない場合、化合物(V)と式： R^1NH_2 (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表されるアミンまたはその塩とを反応させることにより、化合物(Ib)を製造することができる。

本反応は、前述の工程 1 - 3 と同様の方法により行うことができる。

式： R^1NH_2 で表されるアミンまたはその塩は、市販のものを用いるか、または自体公知の方法で製造することができる。

[0346] [工程 1 - 5]

本工程は、化合物 (V I) と化合物 (I I I) とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (V) を製造する工程である。

原料化合物 (V I) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば、European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 2038(2009); European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 3272(2009) に記載の方法] またはこれらに準じた方法で製造することができる。

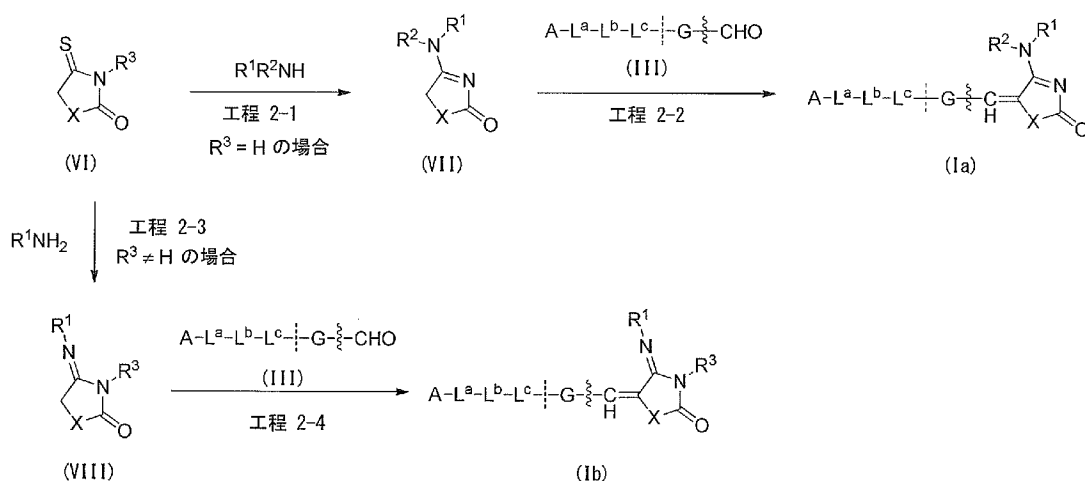
本反応は、前述の工程 1 - 1 と同様の方法により行うことができる。

[0347] [製造法 2]

化合物 (I a) および化合物 (I b) は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0348] [化51]

製造法 2



[0349] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0350] [工程 2 - 1]

化合物 (V I) の R^3 が水素原子である場合、化合物 (V I) と式： R^1R^2NH で表されるアミンまたはその塩とを反応させることにより、化合物 (V

ⅠⅠ)を製造することができる。

本反応は、前述の製造法 1 の工程 1-3 と同様の方法により行うことができる。

[工程 2-2]

本工程は、化合物 (VⅠⅠ) と化合物 (ⅠⅠⅠ) とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (Ⅰa) を製造する工程である。

本反応は、前述の製造法 1 の工程 1-1 と同様の方法により行うことができる。

[工程 2-3]

化合物 (VⅠ) の R^3 が水素原子でない場合、化合物 (VⅠ) と式: $R^1N H_2$ で表されるアミンまたはその塩とを反応させることにより、化合物 (VⅠⅠⅠ) を製造することができる。

本反応は、前述の製造法 1 の工程 1-3 と同様の方法により行うことができる。

[工程 2-4]

本工程は、化合物 (VⅠⅠⅠ) と化合物 (ⅠⅠⅠ) とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (Ⅰb) を製造する工程である。

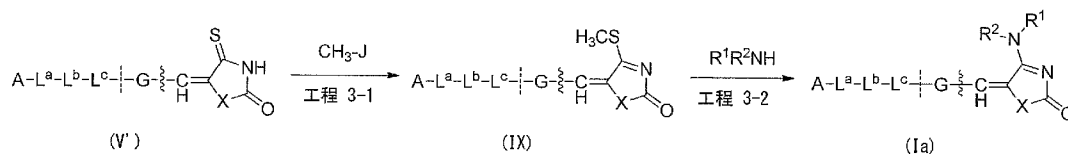
本反応は、前述の製造法 1 の工程 1-1 と同様の方法により行うことができる。

[0351] [製造法 3]

化合物 (Ⅰa) は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0352] [化52]

製造法 3



[0353] (式中、J は脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

Jで示される脱離基としては、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、（1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキルまたは（1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい） C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基）、2,2,2-トリクロロエタンイミダート基等が挙げられる。

[0354] [工程3-1]

本工程は、化合物（V'）と式： CH_3-J で表される化合物とを反応させることにより、化合物（IX）を製造する工程である。

原料化合物（V'）は、例えば、前述の製造法1（ $R^3=H$ ）により製造することができる。

式： CH_3-J で表される化合物の使用量は、化合物（V'）に対して、通常1～20モル当量、好ましくは1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中、塩基の存在下で行われる。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、3級アミン、または水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基が使用できるが、なかでも、炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は、化合物（V'）に対して、通常1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}C$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

式： CH_3-J で表される化合物は、市販のものをを用いるか、または自体公知の方法で製造することができる。

[工程 3-2]

本工程は、化合物 (IX) と式： R^1R^2NH で表されるアミンまたはその塩とを反応させることにより、化合物 (Ia) を製造する工程である。

式： R^1R^2NH で表されるアミンまたはその塩の使用量は、化合物 (IX) に対して、通常 1～20 モル当量、好ましくは 1～10 モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応は、必要によりアクリル酸メチル存在下で行われる。アクリル酸メチルの使用量は、化合物 (IX) に対して、通常 1～20 モル当量、好ましくは 1～10 モル当量である。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常 0.1～100 時間、好ましくは 0.5～72 時間である。

式： R^1R^2NH で表されるアミンの塩を使用する場合には、反応系中に水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基を加えることで、反応の進行を加速できる。

このような無機塩基の使用量は、式： R^1R^2NH で表されるアミンの塩に対して、通常 1 モル当量以上である。

式： R^1R^2NH で表されるアミンまたはその塩は、市販のものをを用いるか、または自体公知の方法で製造することができる。

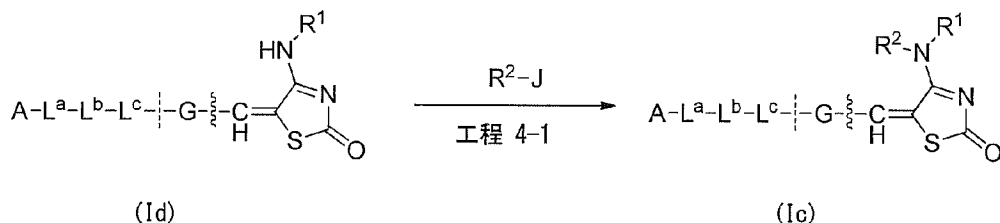
[0355] [製造法 4]

化合物 (Ia) のうち、 $X=S$ である化合物 (Ic) は、下記製造法またはこれに準ずる方法によっても製造することができる。

[0356]

[化53]

製造法 4



[0357] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

〔0358〕 〔工程4-1〕

本工程は、化合物（１ｄ）と式： R^2-J で表される化合物とを反応させることにより、化合物（１ｃ）を製造する工程である。

式：R²-Jで表される化合物の使用量は、化合物（I d）に対して、通常1～20モル当量、好ましくは1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中、塩基の存在下で行われる。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基が使用できるが、なかでも、炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は、化合物（I d）に対して、通常1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

原料化合物 (1 d) は、例えば、前述の製造法 1 ($X=S$ 、 $R^3=H$ 、 $R^2=H$)、製造法 2 ($X=S$ 、 $R^3=H$ 、 $R^2=H$)、または製造法 3 ($X=S$

、 $R^2=H$)により製造することができる。

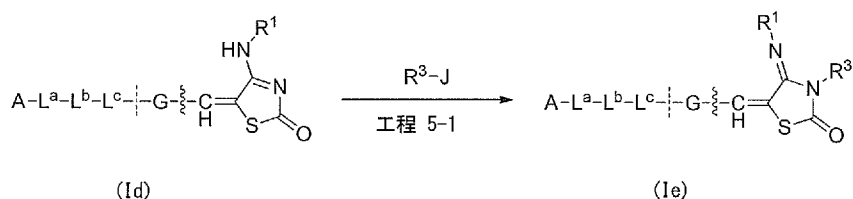
式： R^2-J で表される化合物は、市販のものを用いるか、または自体公知の方法で製造することができる。

[0359] [製造法 5]

化合物 (I b) のうち、 $X=S$ である化合物 (I e) は、下記製造法またはこれらに準ずる方法によっても製造することができる。

[0360] [化54]

製造法 5



[0361] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0362] [工程 5 - 1]

本工程は、化合物 (I d) に式： R^3-J で表される化合物を反応させることにより、化合物 (I e) を製造する工程である。

本反応は、前述の製造法 4 の工程 4 - 1 と同様の方法により行うことができる。

式： R^3-J で表される化合物は、市販のものを用いるか、または自体公知の方法で製造することができる。

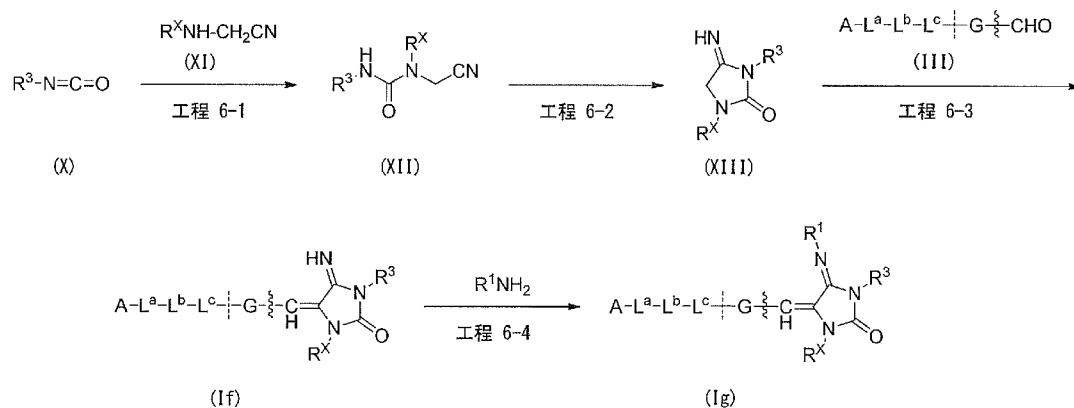
[0363] [製造法 6]

化合物 (I b) のうち、 X が $-NR^x-$ である化合物 (I g)、化合物 (I b) のうち、 X が $-NR^x-$ かつ R^1 が水素原子である化合物 (I f) は、下記製造法またはこれらに準ずる方法によっても製造することができる。

[0364]

[化55]

製造法 6



[0365] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0366] [工程 6-1]

本工程は、イソシアナート誘導体 (X) とアミノアセトニトリル誘導体 (XI) またはその塩とを反応させることにより化合物 (XII) を製造する工程である。

イソシアナート誘導体 (X) およびアミノアセトニトリル誘導体 (XI) は市販のものを用いるか、または自公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著) に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

アミノアセトニトリル誘導体 (XI) またはその塩の使用量は、イソシアナート誘導体 (X) に対して、通常 1～10 モル当量、好ましくは 1～5 モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

アミノアセトニトリル誘導体(X1)の塩を使用する場合には、反応系中に有機塩基(例：トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカー7-エン)、無機塩基(例：炭酸カリウム、炭酸セシウム)などの塩基を加えることで、反応の進行を加速できる。

このような塩基の使用量は、アミノアセトニトリル誘導体(X1)の塩に対して、通常0.5～10モル当量であり、好ましくは1～5モル当量である。

[0367] [工程6-2]

本工程は、化合物(X11)と塩基とを反応させることにより化合物(X111)を製造する工程である。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカー7-エン、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等が使用できるが、なかでも水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドが好ましい。

塩基の使用量は、化合物(X11)に対して、通常1～20モル当量、好ましくは1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

化合物 (X I I I) は、化合物 (X I I) を経ることなく、化合物 (X) から 1 段階で製造することもできる。

その場合、反応は、前述の工程 6-1 と同様の方法により行うことができる。

[工程 6-3]

本工程は、化合物 (X I I I) と化合物 (I I I) とを塩基の存在下で反応させることにより化合物 (I f) を製造する工程である。

本反応は、前述の製造法 1 の工程 1-1 と同様の方法により行うことができる。

[工程 6-4]

本工程は、化合物 (I f) に式: R^1NH_2 で表されるアミンまたはその塩を作用させることにより、化合物 (I g) を製造する工程である。

本反応は、前述の製造法 1 の工程 1-3 と同様の方法により行うことができる。

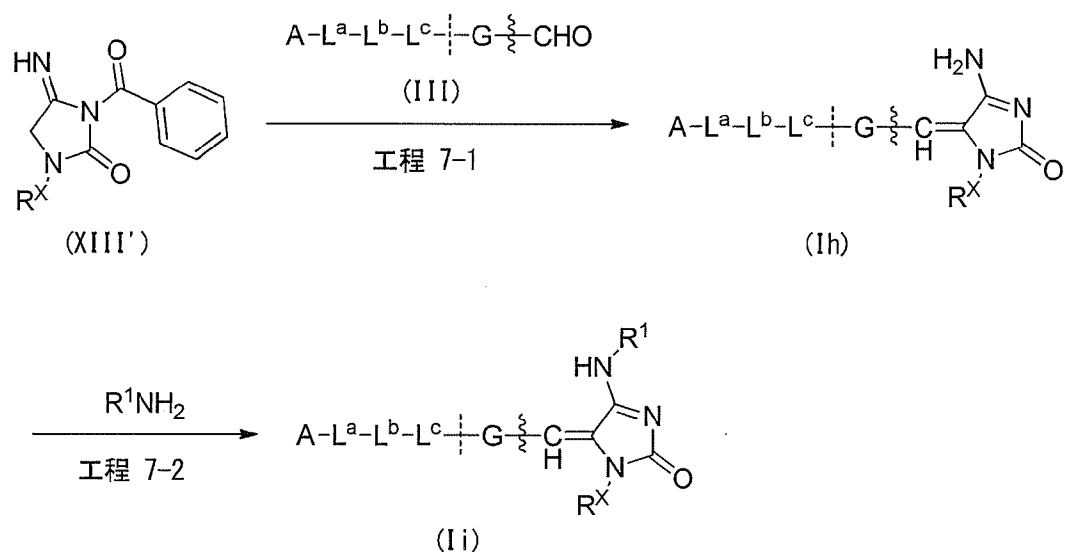
[0368] [製造法 7]

化合物 (I a) のうち、X が $-NR^x-$ かつ R^2 が水素原子である化合物 (I i)、化合物 (I a) のうち、X が $-NR^x-$ かつ R^1 および R^2 が水素原子である化合物 (I h) は、下記製造法またはこれらに準ずる方法によっても製造することができる。

[0369]

[化56]

製造法 7



[0370] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0371] [工程 7 - 1]

本工程は、化合物 (XIII') と化合物 (III) とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (Ih) を製造する工程である。

原料化合物 (XIII') は、前述の製造法 6 の工程 6 - 1 においてイソシアナート誘導体 (X) としてベンゾイルイソシアナートを用い、工程 6 - 2 を経て製造することができる。

本反応は、前述の製造法 1 の工程 1 - 1 と同様の方法により行うことができる。

[工程 7 - 2]

本工程は、化合物 (Ih) と式: R¹NH₂ で表されるアミンまたはその塩とを反応させることにより、化合物 (Ii) を製造する工程である。

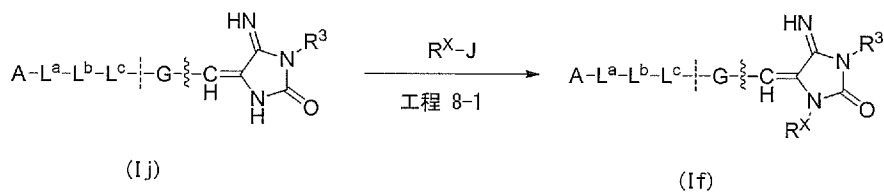
本反応は、前述の製造法 1 の工程 1 - 3 と同様の方法により行うことができる。

[0372] [製造法 8]

製造法 6 に記載の化合物 (If) は、下記製造法またはこれらに準ずる方法によっても製造することができる。

[0373] [化57]

製造法 8



[0374] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0375] [工程 8-1]

本工程は、化合物 (Ij) に式：R^x-J で表される化合物を作用させることにより、化合物 (If) を製造する工程である。

本反応は、前述の製造法 4 の工程 4-1 と同様の方法により行うことができる。

原料化合物 (Ij) は、前述の製造法 6 の工程 6-1 においてアミノアセトニトリル誘導体 (XI) として H₂NCH₂CN を用い、工程 6-2、工程 6-3 を経て製造することができる。

式：R^x-J で表される化合物は、市販のものを用いるか、または自体公知の方法で製造することができる。

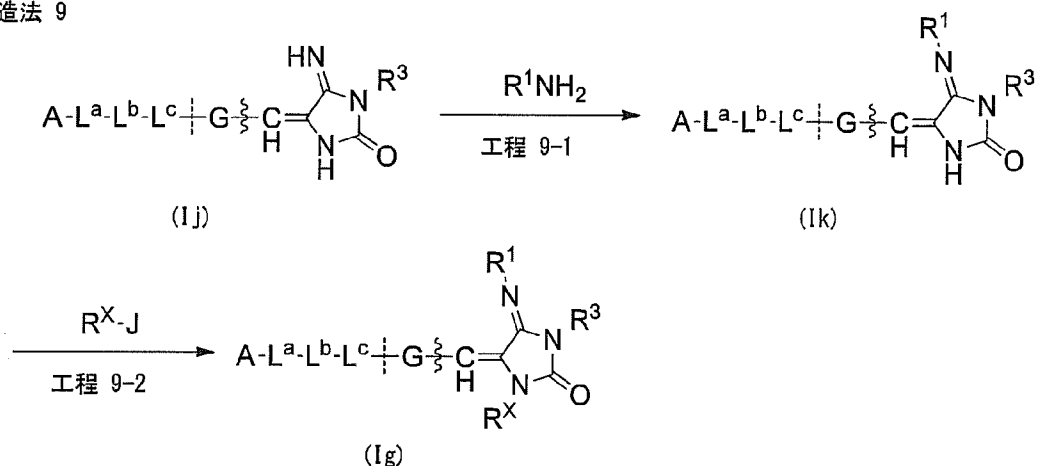
[0376] [製造法 9]

化合物 (Ib) のうち、X が -NH- である化合物 (Ik)、および X が -NR^x- である化合物 (Ig) は、下記製造法またはこれらに準ずる方法によっても製造することができる。

[0377]

[化58]

製造法 9



[0378] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0379] [工程 9-1]

本工程は、化合物 (Ij) と式: R^1NH_2 で表されるアミンまたはその塩とを反応させることにより、化合物 (Ik) を製造する工程である。

原料化合物 (Ij) は、前述の製造法 6 の工程 6-1 においてアミノアセトニトリル誘導体 (XI) として $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CN}$ を用い、工程 6-2、工程 6-3 を経て製造することができる。

本反応は、前述の製造法 1 の工程 1-3 と同様の方法により行うことができる。

[工程 9-2]

本工程は、化合物 (Ik) と式: $\text{R}^x\text{-J}$ で表される化合物とを反応させることにより、化合物 (Ig) を製造する工程である。

本反応は、前述の製造法 4 の工程 4-1 と同様の方法により行うことができる。

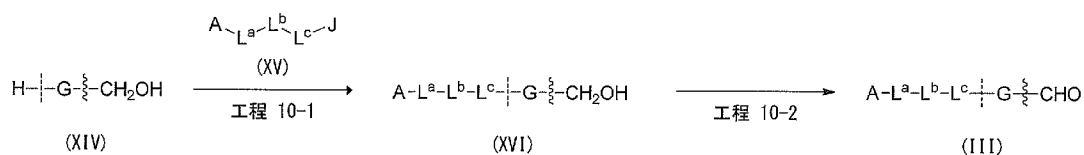
[0380] [製造法 10]

化合物 (III) は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0381]

[化59]

製造法 10



[0382] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0383] [工程 10-1]

本工程は、化合物(XIV)と化合物(XV)とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物(XVI)を製造する工程である。

化合物(XIV)および化合物(XV)は市販のものを用いるか、または自体公知の方法[例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)等に記載の方法]またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物(XV)の使用量は、化合物(XIV)に対して、通常0.1～10モル当量である。

塩基としては、1級アミン、2級アミン(例、ピペリジン)、3級アミンまたはそれらの塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、酢酸アンモニウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド等の無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(XIV)に対して、通常0.1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0384] [工程10-2]

本工程は、化合物(XV I)を酸化反応に付すことにより、化合物(II I)を製造する工程である。

酸化反応は、ジメチルスルホキシド、活性化剤および塩基の存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

活性化剤としては、例えば、三酸化硫黄ピリジン錯体、オキサリルクロリド、無水トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

活性化剤の使用量は、化合物(XV I)に対して、通常1～10モル当量である。

塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(XV I)に対して、通常1～50モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

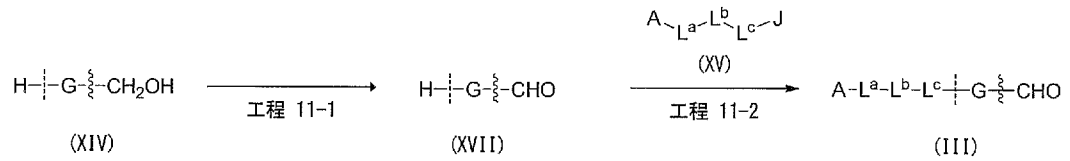
反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0385] [製造法11]

化合物(II I)は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0386] [化60]

製造法 11



[0387] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0388] [工程 11-1]

本工程は、化合物(XIV)を酸化反応に付すことにより、化合物(XVII)を製造する工程である。

本反応は、前述の製造法10の工程10-2と同様の方法により行うことができる。

[工程 11-2]

本工程は、化合物(XVII)と化合物(XV)とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物(III)を製造する工程である。

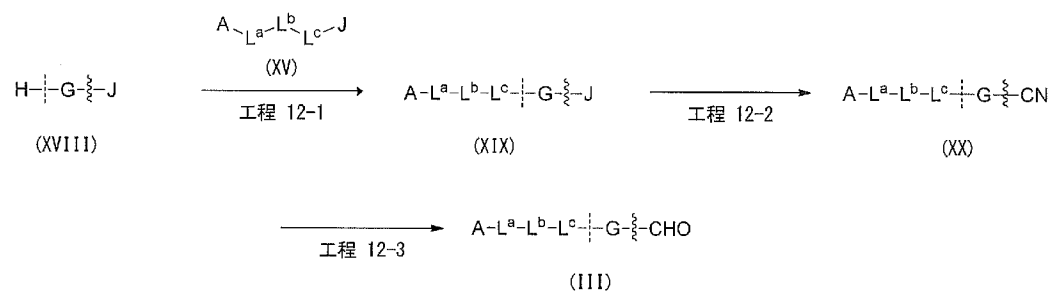
本反応は、前述の製造法10の工程10-1と同様の方法により行うことができる。

[0389] [製造法 12]

化合物(III)は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0390] [化61]

製造法 12



[0391] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0392] [工程 12-1]

本工程は、化合物（X V I I I）と化合物（X V）とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物（X I X）を製造する工程である。

化合物（X V I I I）は市販のものを用いるか、または自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）等に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、前述の製造法 10 の工程 10-1 と同様の方法により行うことができる。

[工程 12-2]

本工程は、化合物（X I X）を金属シアノ化合物と反応させることにより、化合物（X X）を製造する工程である。

金属シアノ化合物としては、例えばシアン化銅等が挙げられるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも製造することができる。

金属シアノ化合物の使用量は、化合物（X I X）に対して、通常 0.5 ～ 50 モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常 0.1～100 時間、好ましくは 0.5～72 時間である。

[工程 12-3]

本工程は、化合物（X X）を還元反応に付すことにより、化合物（I I I）を製造する工程である。

還元反応は、水素化ジイソブチルアルミニウムの存在下、もしくは蟻酸中、酸化白金の存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

水素化ジイソブチルアルミニウムの使用量は、化合物（X X）に対して、通常1～10モル当量である。

水素化ジイソブチルアルミニウムを使用する場合、還元反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

酸化白金の使用量は、化合物（X X）に対して、通常0.01～100モル当量である。

蟻酸の使用量は、通常1～1000モル当量である。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

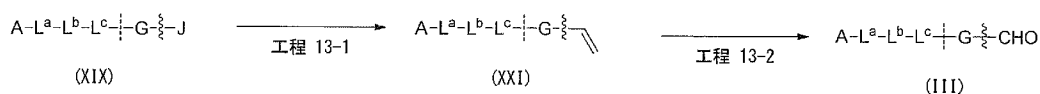
[0393] [製造法13]

化合物（I I I）は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0394]

[化62]

製造法 13



[0395] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0396] [工程 13-1]

本工程は、化合物 (XIX) をビニル基カップリング反応に付すことにより、化合物 (XXI) を製造する工程である。

化合物 (XIX) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著) 等に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

ビニル基カップリング反応は、トリブチル (エテニル) スタナン、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの存在下で行うことができるが、自体公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著) に記載の方法] またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

トリブチル (エテニル) スタナンの使用量は、化合物 (XIX) に対して、通常 1 ~ 10 モル当量である。

テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの使用量は、化合物 (XIX) に対して、通常 0.01 ~ 10 モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の

割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0397] [工程13-2]

本工程は、化合物(XXI)を酸化的開裂反応に付すことにより、化合物(III)を製造する工程である。

酸化的開裂反応は、四酸化オスミウム、および過ヨウ素酸ナトリウムの存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

四酸化オスミウムの使用量は、化合物(XXI)に対して、通常0.01～10モル当量である。

過ヨウ素酸ナトリウムの使用量は、化合物(XXI)に対して、通常1～100モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

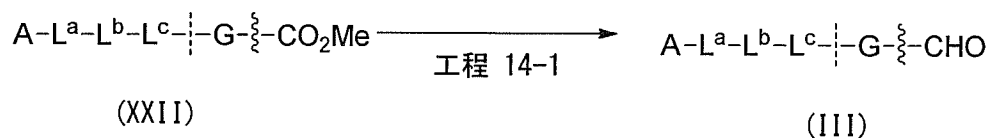
反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0398] [製造法14]

化合物(III)は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0399] [化63]

製造法 14



[0400] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0401] [工程 14-1]

本工程は、化合物 (XXII) を還元反応に付すことにより、化合物 (III) を製造する工程である。

化合物 (XXII) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著)等に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

還元反応は、水素化ジイソブチルアルミニウムの存在下で行うことができるが、自体公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著)に記載の方法] またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

水素化ジイソブチルアルミニウムの使用量は、化合物 (XXII) に対して、通常 1 ～ 10 モル当量である。

水素化ジイソブチルアルミニウムを使用する場合、通常、不活性溶媒中で行われる。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

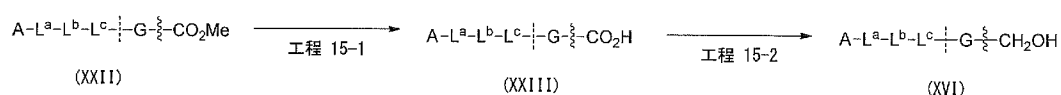
反応時間は、特に限定されないが、通常 $0.1 \sim 100$ 時間、好ましくは $0.5 \sim 72$ 時間である。

[0402] [製造法15]

化合物(XV I)は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0403] [化64]

製造法 15



[0404] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0405] [工程15-1]

本工程は、化合物(XX I I)を加水分解反応に付すことにより、化合物(XX I I I)を製造する工程である。

加水分解反応は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

塩基の使用量は、化合物(XX I I)に対して、通常 $1 \sim 100$ モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0406] [工程15-2]

本工程は、化合物(XXIII)を還元反応に付すことにより、化合物(XVI)を製造する工程である。

還元反応は、イソブチルクロロホルマート、塩基、および水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法]またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

イソブチルクロロホルマートの使用量は、化合物(XXIII)に対して、通常1～10モル当量である。

塩基としては、1級アミン、2級アミン(例、ピペリジン)、3級アミンまたはそれらの塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、酢酸アンモニウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド等の無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(XXIII)に対して、通常1～100モル当量である。

水素化ホウ素ナトリウムの使用量は、化合物(XXIII)に対して、通常1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

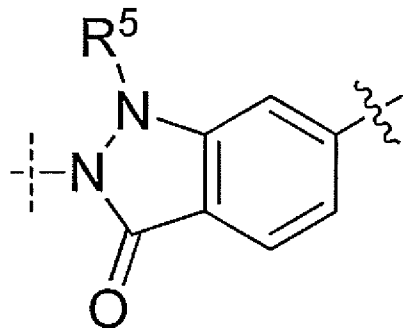
反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは

0. 5 ～ 7 2 時間である。

[0407] [製造法 1 6]

前述の化合物 (X X) において、G が

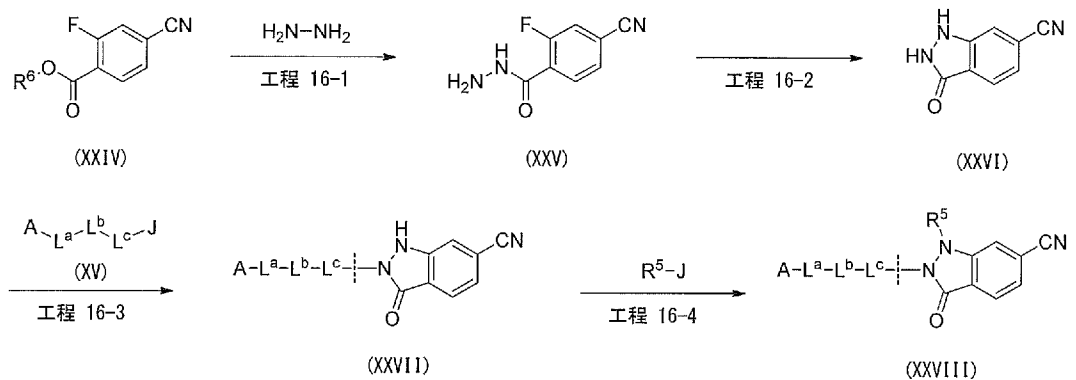
[0408] [化65]



[0409] で表される基である化合物 (X X V I I I) は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0410] [化66]

製造法 16



[0411] (式中、R⁶は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。その他各記号は前記と同意義を示す。)

[0412] [工程 1 6 - 1]

本工程は、化合物 (X X I V) をヒドラジンもしくはヒドラジン-水和物と反応させることにより、化合物 (X X V) を製造する工程である。

化合物（X X I V）は市販のものをを用いるか、または自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）等に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

ヒドラジンもしくはヒドラジン－水和物の使用量は、化合物（X X I V）に対して、通常1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタン、1，4－ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、－100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0413] [工程16－2]

本工程は、化合物（X X V）を環化反応に付すことにより、化合物（X X V I）を製造する工程である。

本反応は、塩基の存在下、マイクロ波を照射することで行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

塩基としては、1級アミン、2級アミン（例、ピペリジン）、3級アミン

、ピリジンまたはそれらの塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、酢酸アンモニウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（XXV）に対して、通常1～1000モル当量である。

本反応は、通常、無溶媒下、もしくは不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0414] [工程16-3]

本工程は、化合物（XXVI）と化合物（XV）とを反応させることにより、化合物（XXVII）を製造する工程である。

化合物（XV）は市販のものをを用いるか、または自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）等に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物（XV）の使用量は、化合物（XXVI）に対して、通常1～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の

割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[工程16-4]

本工程は、化合物(XXVII)と式： R^5-J で表される化合物とを反応させることにより、化合物(XXVIII)を製造する工程である。

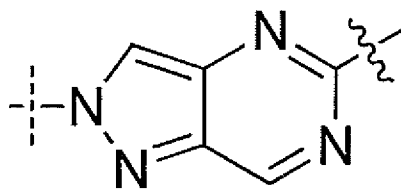
R^5-J で表される化合物は市販のものを用いるか、または自体公知の方法[例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)等に記載の方法]またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、前述の製造法4の工程4-1と同様の方法により行うことができる。

[0415] [製造法17]

前述の化合物(XIX)において、Gが

[0416] [化67]

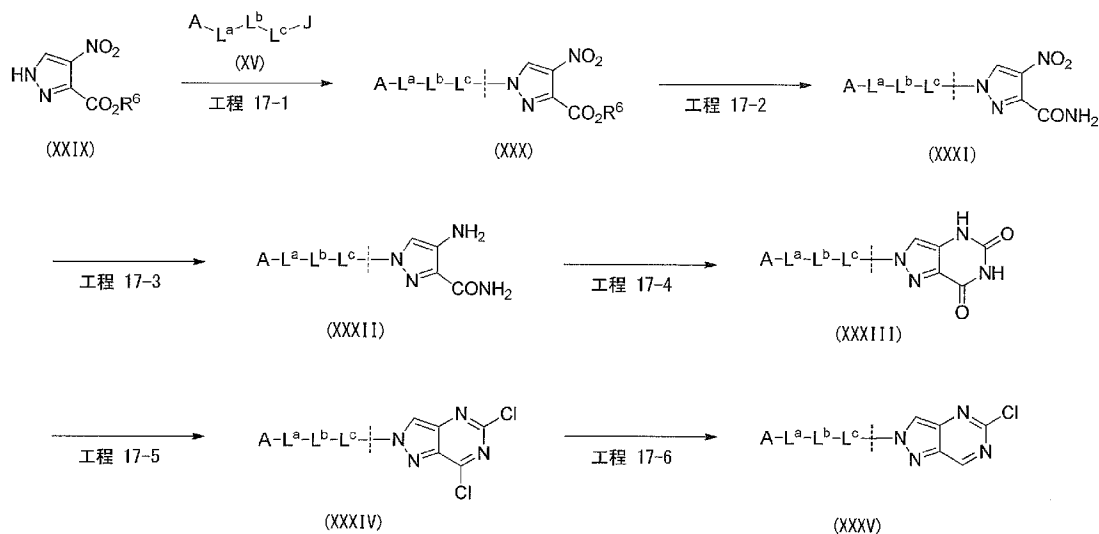


[0417] で表される基かつJが塩素原子である化合物(XXXV)は、下記製造法またはこれに準ずる方法でも製造することができる。

[0418]

[化68]

製造法 17



[0419] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

[0420] [工程 17-1]

本工程は、化合物 (XXIX) と化合物 (XV) とを、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (XXX) を製造する工程である。

化合物 (XXIX) は市販のものをを用いるか、または自体公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著)等に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、前述の製造法 10 の工程 10-1 と同様の方法により行うことができる。

[0421] [工程 17-2]

本工程は、化合物 (XXX) をアミド化反応に付すことにより、化合物 (XXXI) を製造する工程である。

アミド化反応は、アンモニアの存在下で行うことができるが、自体公知の方法 [例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著)に記載の方法] またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

アンモニアの使用量は、化合物（XXX）に対して、通常1～1000モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタン、1，4－ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、－100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0422] [工程17－3]

本工程は、化合物（XXXI）を還元反応に付すことにより、化合物（XXXII）を製造する工程である。

還元反応は、水素雰囲気下、パラジウム炭素の存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

パラジウム炭素の使用量は、化合物（XXXI）に対して、通常0.01～10モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタン、1，4－ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、－100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0423] [工程17-4]

本工程は、化合物(XXXII)を環化反応に付すことにより、化合物(XXXIII)を製造する工程である。

本反応は、尿素の存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

尿素の使用量は、化合物(XXXII)に対して、通常1～1000モル当量である。

本反応は、通常、無溶媒下、もしくは不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-100～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0424] [工程17-5]

本工程は、化合物(XXXII)をオキシ塩化リンと反応させて、化合物(XXXIV)を製造する工程である。

本反応は、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

オキシ塩化リンの使用量は、化合物(XXXII)に対して、通常1～

1000モル当量である。

本反応は、通常、無溶媒下、もしくは不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0425] [工程17-6]

本工程は、化合物(XXXIV)を還元反応に付すことにより、化合物(XXXV)を製造する工程である。

還元反応は、水素雰囲気下、パラジウム炭素、および塩基の存在下で行うことができるが、自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法でも行うことができる。

パラジウム炭素の使用量は、化合物(XXXIV)に対して、通常0.01～10モル当量である。

塩基の使用量は、化合物(XXXIV)に対して、通常1～100モル当量である。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

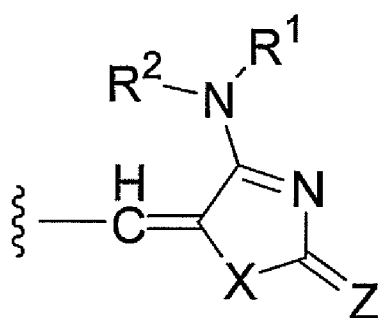
反応温度は、通常、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0426] 化合物(1) (例えば、上記の方法により得られた化合物(1a)～(1k))に、自体公知の手段を適用してさらに置換基の導入や官能基変換を行い、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。置換基変換は公知の一般的方法が用いられるが、例えばハロゲン化、エステルの加水分解によるカルボキシ基への変換、カルボキシ基のアミド化によるカルバモイル基への変換、カルボキシ基の還元によるヒドロキシメチル基への変換、カルボニル基の還元やアルキル化によるアルコール体への変換、カルボニル基の還元的アミノ化、カルボニル基のオキシム化、アミノ基のアシル化・ウレア化・スルホニル化・アルキル化、アミンによる活性ハロゲンのアミノ化、ニトロ基の還元によるアミノ基への変換、ヒドロキシ基のアシル化・カルバマー化・スルホニル化・アルキル化があげられる。この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性置換基が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性置換基に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

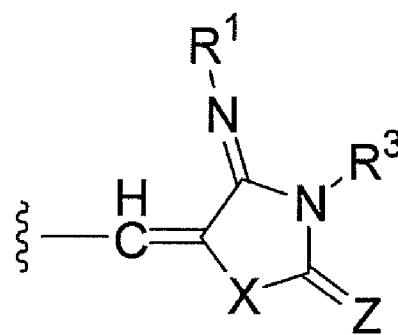
[0427] 式(1)において、Eが

[0428] [化69]



Ea'

または



Eb'

[0429] (式中、Zは、=Sまたは=NR^a (R^aは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはアシル基を示す。)を示し、他の記号は、前記と同義である。)で表される基である化合物またはその塩も、本発明化合物と同様に、ERR α モジュレーター (特に、逆作動薬) として優れた活性を示すため、ERR α 関連疾患の予防・治療に有効である。

[0430] R^aで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」および「アシル基」としては、それぞれR¹などで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」および「アシル基」と同様のものが挙げられる。

実施例

[0431] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

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

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC (高速液体クロマトグラフィー) において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

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

MS（マスペクトル）は、LC/MS（液体クロマトグラフ質量分析計）により測定した。イオン化法としては、ESI（ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化）法、または、APCI（Atomospheric Pressure Cheimcal Ionization、大気圧化学イオン化）法を用いた。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基（-Boc）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基（-OH）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

THF：テトラヒドロフラン

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

[0432] 実施例1

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

A) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

B) 1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド（41.8 g）のDMF（600 mL）溶液に炭酸カリウム（47.6 g）および1-(ブromoメチル)-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン（95.0 g）のDMF（100 mL）溶液を加えた。反応混合物を60 °Cで5時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶して1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダ

ゾール-5-カルバルデヒド (26.7 g) を得た。さらに、ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (32.6 g) を得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.05 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67-7.76 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.00 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.02 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.07 (1H, s).

[0433] C) 4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (13.8 g) のメタノール (520 mL) 溶液に、40%メチルアミンメタノール溶液 (40.4 mL) を加え、室温で終夜時間撹拌した。反応混合液を濃縮し、残留物を酢酸エチルから再結晶して標題化合物 (11.1 g) を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.88 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.96 (1H, brs).

[0434] D) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (8.85 g) と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (3.71 g) をエタノール (90 mL) に懸濁し、カリウム tert-ブトキシド (3.20 g) を加えた。反応混合液を70 °Cで4時間撹拌した後、室温まで冷却し、水を加えた。沈殿物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、THF) で精製し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた黄色の固体 (4.45 g) をエタノール/水で再結晶して標題化合物 (3.87 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.07 (3H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.01 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 9.1, 1.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.00–8.15 (3H, m), 8.76 (1H, s), 9.42 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

[0435] 実施例2

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (3.48 g) と 2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エタンアミン (3.35 g) のエタノール (150 mL) 溶液を室温で2時間攪拌後、2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (9.71 g) とカリウム tert-ブトキシド (2.93 g) を加えた。反応混合物を還流条件下で5時間攪拌後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。減圧下で濃縮した後、酢酸エチル/THF混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、THF) で精製後、ジエチルエーテルで洗浄し、酢酸エチル/THFから再結晶して標題化合物 (3.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36–1.76 (4H, m), 1.82–2.19 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.89–3.04 (1H, m), 3.54 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.01 (2H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.98–8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.43 (1H, brs).

[0436] 実施例3

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

A) 2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (8.76 g) と炭酸カリウム (9.94 g) の DMF (59.9 mL) に溶解し、1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (17.19 g) を加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (4.25 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 305.1.

[0437] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (8.35 g) と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (4.00 g) のエタノール (100 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (3.70 g) を加えた。反応混合液を加熱還流下4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル) で精製し、メチルエチルケトン/ヘプタンから再結晶して標題化合物 (3.6 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.06 (3H, s), 5.89 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.49-7.69 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.78-7.90 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.39 (1H, brs).

[0438] 実施例4

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ブromo-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン
A) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ブromo-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバル

デヒド (1.49 g) のDMF (6.8 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (783 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エタノール/水より再結晶して標題化合物 (1.46 g) を得た。
MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 451.0.

[0439] B) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ブromo-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0440] 実施例5

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (3.38 g) とN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミン (2.95 g) のエタノール (200 mL) 溶液を室温で2時間攪拌後、2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (9.47 g) とカリウム tert-ブトキシド (2.85 g) を加えた。反応混合物を還流条件下で終夜攪拌後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。減圧下で濃縮した後、酢酸エチル/THF混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄OH、THF) で精製後、ジエチルエーテルで洗浄し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (4.0 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.51-2.59 (4H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.01 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 9.1, 1.5 Hz), 7.74 (1H,

d, $J = 9.1$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.98–8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.34 (1H, brs).

[0441] 実施例6

(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

A) 1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-6-カルバルデヒド

B) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-6-カルバルデヒド

1H-インダゾール-6-カルバルデヒド (1.27 g) のDMF (9 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.44 g) および1-(ブロモメチル)-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.79 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-6-カルバルデヒド (1.27 g)と2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-6-カルバルデヒド (1.38 g)を得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.97 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 10.09 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz), 7.70–7.80 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 10.09 (1H, s).

[0442] C) (5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0443] 実施例7

4-(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

A) 4-(5-ホルミル-1H-インダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

B) 4-(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (1.46 g) と4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.66 g)のDMSO (100 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.66 g)を加えた。反応混合物を80 °Cで4時間攪拌後、反応混合物を水に加えた。析出物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、4-(5-ホルミル-1H-インダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.8 g)および4-(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.0 g)を得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.03-8.10 (1H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.39-8.45 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 10.15 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.89 (1H, m), 7.89-7.97 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.27-8.37 (2H, m), 8.50 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 10.07 (1H, s).

[0444] C) 4-(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル
実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.08 (3H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.30 - 8.47 (3H, m), 8.72 (1H, s), 9.51 (1H, brs).

[0445] 実施例8

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-

イル}メチリデン)-4-(ジメチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(275.0 mg)のDMF(2.8 mL)溶液に炭酸カリウム(157.6 mg)およびヨウ化メチル(0.0706 mL)を加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物(26.9 mg)と(4E,5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-3-メチル-4-(メチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-2-オン(19.8 mg)を得た。

[0446] 実施例9

(4E,5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-3-メチル-4-(メチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-2-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(275.0 mg)のDMF(2.8 mL)溶液に炭酸カリウム(157.6 mg)およびヨウ化メチル(0.0706 mL)を加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(ジメチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(26.9 mg)と標題化合物(19.8 mg)を得た。

[0447] 実施例10

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0448] A) 1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルバルデヒ

ド

B) 2-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例1の工程AおよびBと同様の方法により、標題化合物をそれぞれ得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.86 (2H, s), 7.39–7.73 (4H, m), 7.81–8.04 (2H, m), 8.45 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 10.04 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.83 (2H, s), 7.56–7.76 (5H, m), 7.79 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0449] C) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0450] 実施例11

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0451] A) 1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルバルデヒド

B) 2-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例1の工程AおよびBと同様の方法により、標題化合物をそれぞれ得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.79 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.25–7.55 (3H, m), 7.78–8.00 (2H, m), 8.40 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.47 (1H, s), 10.04 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.81 (2H, s), 7.22–7.59 (4H, m), 7.59–7.79 (2H, m), 8.41–8.62 (1H, m), 8.86 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0452] C) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.06 (3H, s), 5.75 (2H, s), 7.09 (1H, dd,

J = 7.6, 1.3 Hz), 7.32 (1H, td, J = 7.3, 1.6 Hz), 7.36–7.50 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.9, 1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.43 (1H, brs).

[0453] 実施例12

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0454] A) メチル 1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート

B) メチル 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により、メチル 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート (W02005/103003 A2, 2005) から標題化合物を得た。

A) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.91 (1H, s).

B) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0455] C) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド

メチル 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート (3.3 g) のテトラヒドロフラン (1200 mL) 溶液を-78 °Cに冷却し、1M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (21.0 mL) を滴下した。反応混合物を-78 °Cで3時間攪拌した後、メタノールを加えた。反応混合物を、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液に注ぎ、溶媒を減圧下留去した。残渣に水/酢酸エチルを加え、有機層を分離した。抽出液を

、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製して標題化合物を（1.89 g）得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (2H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.38 (1H, s), 10.19 (1H, s).

[0456] D) (5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0457] 実施例13

(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0458] A) 1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド

実施例12の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 0.4$ Hz), 8.96 (1H, s), 10.22 (1H, s).

[0459] B) (5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0460] 実施例14

(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0461] A) 1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-カルバ

ルデヒド

B) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-4-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.95 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53–7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.25 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz), 7.64–7.77 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.06 (1H, dt, $J = 8.7, 0.8$ Hz), 8.72 (1H, s), 10.10 (1H, s).

[0462] C) (5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0463] 実施例15

(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0464] A) 1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-5-カルバルデヒド

B) 2-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (326.5 mg) のDMF (11 mL) 溶液に炭酸カリウム (616.4 mg) および1-(ブromoエチル)-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン (753.1 mg)を加えた。反応混合物を80 °Cで11時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (359.8 mg)と2-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-イン

ダゾール-5-カルバルデヒド (124.0 mg)を得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.49 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.67 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.9, 1.1$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.26 (1H, s), 10.03 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.71 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80–7.87 (2H, m), 7.92–7.99 (2H, m), 8.19 (1H, t, $J = 1.3$ Hz), 10.01 (1H, s).

[0465] C) (5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0466] 実施例16

(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-4-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0467] A) 1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-4-カルバルデヒド

B) 2-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-4-カルバルデヒド

実施例15の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

A) ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.43 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.83 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.56–7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.90–8.00 (3H, m), 8.52 (1H, s), 10.21 (1H, s).

B) ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.54 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.84 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.97–8.03 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.84 (1H, s), 10.08 (1H, s).

[0468] C) (5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-4-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0469] 実施例17

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(17 mg)のメタノール(3 mL)溶液に2-(メチルアミノ)エタノール(8 mg)を加え、還流条件下で1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製して標題化合物(3 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (3H, s), 4.05 (4H, t, $J = 3.4$ Hz), 5.91 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.71-7.83 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.14 (1H, s).

[0470] 実施例18

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(ジエチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(102 mg)のTHF(3 mL)溶液にジエチルアミン(292 mg)を室温に加え、反応混合物を50 °Cで2時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(30 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.83 (4H, q, $J =$

7.0 Hz), 5.91 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35–7.47 (2H, m), 7.68–7.84 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.16 (1H, s).

[0471] 実施例19

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0472] A) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-ブromo-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (2H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, s), 7.97 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0473] B) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-ブromo-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1.11 g) のN-メチルピロリドン (13.1 mL) 溶液に、シアン化銅(I) (352 mg) を加えた。反応混合液を180 °Cで終夜攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。水を加えた後、不溶物をセライトでろ別し、ろ液の有機相を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (507.7 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.08 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.95 (1H, s), 9.03 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[0474] C) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

-5-カルボニトリル (507.7 mg) のトルエン (6.6 mL) 溶液に、氷冷下、1M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (2.06 mL) を滴下した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、クエン酸水溶液を滴下し、さらに30分間攪拌後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物を (99.2 mg) 得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (2H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.23 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.12 (1H, s).

[0475] D) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0476] 実施例20

4-(4-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

1H-インダゾール-4-カルバルデヒド (692.2 mg) のDMSO (5 mL) 溶液に炭酸リチウム (700.5 mg) および4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.34 g) を加えた。反応混合物を100 °Cで6時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、4-(4-ホルミル-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-(4-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの混合物 (751.2 mg) を得た。

本混合物 (369.7 mg) と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (229.0 mg) のエタノール (5.9 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (197.5

mg)を加えた。反応混合液を加熱還流下、30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物（59.5 mg）、4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル（14.7 mg）および4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミド酸 エチル（74.0 mg）を得た。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.15 (3H, s), 7.47–7.57 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.27 (1H, s), 8.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.74 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.65 (1H, brs).

[0477] 実施例21

4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

1H-インダゾール-4-カルバルデヒド（692.2 mg）のDMSO（5 mL）溶液に炭酸リチウム（700.5 mg）および4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル（1.34 g）を加えた。反応混合物を100 °Cで6時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、4-(4-ホルミル-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-(4-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの混合物（751.2 mg）を得た。

本混合物（369.7 mg）と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン（229.0 mg）のエタノール（5.9 mL）溶液に、カリウム tert-ブトキシド（197.5 mg）を加えた。反応混合液を加熱還流下、30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサ

ン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物 (14.7 mg)、4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (59.5 mg) および4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミド酸 エチル (74.0 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.11 (3H, s), 7.42 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 7.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.06-8.16 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.93 (1H, s), 9.52 (1H, brs).

[0478] 実施例22

4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミド酸 エチル

1H-インダゾール-4-カルバルデヒド (692.2 mg) のDMSO (5 mL) 溶液に炭酸リチウム (700.5 mg) および4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.34 g)を加えた。反応混合物を100 °Cで6時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、4-(4-ホルミル-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-(4-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの混合物 (751.2 mg)を得た。

本混合物 (369.7 mg) と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (229.0 mg) のエタノール (5.9 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (197.5 mg)を加えた。反応混合液を加熱還流下、30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物 (74.0 mg)

、4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (59.5 mg) および 4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (14.7 mg) を得た。

[0479] 実施例23

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0480] A) 1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J = 6.7, 2.8 Hz), 7.33-7.38 (2H, m), 7.48-7.61 (2H, m), 7.69-7.76 (2H, m), 8.79 (1H, d, J = 0.8 Hz), 10.25 (1H, s).

[0481] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0482] 実施例24

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0483] A) 1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-4-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (2H, s), 6.90-6.98 (1H, m), 7.19 (1H, td, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 6.9 Hz), 7.68 (1H, td, J = 8.4, 0.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 6.9, 0.8 Hz), 8.76 (1H, d, J = 0.9 Hz), 10.25 (1H, s).

[0484] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-

インダゾール-4-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0485] 実施例25

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-{[2-(ナフタレン-1-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0486] A) 2-(ナフタレン-1-イルメチル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (307.1 mg) と炭酸カリウム (348.3 mg) のDMF (2.1 mL) 溶液に、1-(クロロメチル)ナフタレン(0.378 mL)を加えた。反応混合液を80 °Cで3時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (182.0 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (2H, s), 7.43–7.58 (4H, m), 7.81–7.83 (2H, m), 7.89–7.98 (4H, m), 8.08 (1H, s), 9.94 (1H, s).

[0487] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-{[2-(ナフタレン-1-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0488] 実施例26

(5Z)-5-{[2-(2-クロロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0489] A) 2-(2-クロロベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例25の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (2H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz), 7.24–7.37 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 9.0, 0.6$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.21 (1H, dd, $J = 1.1, 1.1$ Hz), 10.00 (1H, s).

[0490] B) (5Z)-5-{[2-(2-クロロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0491] 実施例27

(5Z)-5-{[2-(2-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0492] A) 2-(2-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例25の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (2H, s), 7.09–7.20 (2H, m), 7.28–7.44 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 8.20 (2H, s), 9.99 (1H, s).

[0493] B) (5Z)-5-{[2-(2-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0494] 実施例28

2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル

[0495] A) 2-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.3$ Hz), 7.72–7.80 (2H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 1.3, 0.8$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 10.02 (1H, s).

[0496] B) 2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0497] 実施例29

3-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル

[0498] A) 3-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.67 (2H, s), 7.46–7.56 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, ddd, $J = 7.0, 1.7, 1.6$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 9.0, 0.6$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz), 10.02 (1H, s).

[0499] B) 3-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0500] 実施例30

(5Z)-5-{[2-(2,3-ジクロロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0501] A) 2-(2,3-ジクロロベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (2H, s), 7.03 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0, 7.7$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz), 8.16–8.29 (2H, m), 10.01 (1H, s).

[0502] B) (5Z)-5-{[2-(2,3-ジクロロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0503] 実施例31

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-ピロリジン-1-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0504] A) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (10.3 g) の酢酸 (80 mL) 溶液に4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (4.05 g) およびピペリジン (2.73 mL) を加えた。反応混合物を100 °Cで

6時間攪拌後、室温に冷却した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (10.2 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.02 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 9.1, 1.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.25–8.27 (1H, m), 8.82 (1H, s), 13.82 (1H, brs).

[0505] B) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (10.1 g) のDMF (150 mL) 溶液に炭酸カリウム (4.32 g) およびヨウ化メチル (2.05 mL) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (10.0 g) を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502.1.

[0506] C) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-ピロリジン-1-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (1.5 g) のTHF (50 mL) 溶液にピロリジン (213 mg) を加え、室温下で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して標題化合物 (770 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.81–2.15 (4H, m), 3.59–3.87 (2H, m), 3.97–4.16 (2H, m), 6.00 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 9.1, 1.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.77 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (2H, d, J = 4.7 Hz), 8.78 (1H, s).

[0507] 実施例32

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-

イル}メチリデン)-4-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(40 mg)のTHF(1 mL)溶液にモルホリン(28 mg)を加え55 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を60 °Cで空気を吹き付けて濃縮し得られた残渣をDMSOに溶解させ分取HPLCに付し精製した(カラム:YMC combiprep pro C18 RS、溶媒:10 mM NH₄HCO₃/MeCN)。得られた標題化合物を含む溶出液を60 °Cで空気を吹き付けて濃縮し標題化合物(7.9 mg)を得た。

[0508] 実施例33

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(4.50 g)のTHF(30 mL)溶液にピロリジン-3-オール(0.86 g)のTHF(10 mL)溶液を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、およびNH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄し、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物(2.14 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86-2.19 (2H, m), 3.62-4.57 (5H, m), 5.23 (1H, d, J = 10.6 Hz), 6.01 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.61 (1H, m), 7.69-7.86 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.15 (1H, brs), 8.79 (1H, s).

[0509] 実施例34

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5

-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(1.50 g) の DMF (25 mL) とピリジン(5.00 mL) 溶液にアゼチジン-3-オール塩酸塩 (2.78 g) を加え、室温下で3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物をろ取し、エタノールで洗浄し、固体を得た。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/メタノール) で精製し、アセトン/水から再結晶して標題化合物 (935 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.11 (1H, m), 4.39-4.86 (3H, m), 4.90-5.25 (1H, m), 6.00 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 9.3, 1.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (2H, m), 8.79 (1H, s).

[0510] 実施例35

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (11 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液に3-アミノプロパン-1-オール (6 mg) およびトリエチルアミン (8 mg) を加え室温で6時間攪拌した後、2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (30 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液およびカリウムtert-ブトキシド (9 mg) を加え80 °Cで5日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (3 mL) および50%塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を加えて抽出し、有機層を上層フェーズセップチューブ (和光純薬製) により分取した。有機層を60 °Cで空気を吹き付けて濃縮し得られた残渣をDMSOに溶解させ分取HPLCに付し精製した (カラム: YMC combiprep pro C18 RS、溶媒: 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$)。得られた標題化合物を含む溶出液を60 °Cで空気を吹き付けて濃縮し標題化合物 (8.4 mg) を得た。

[0511] 実施例36

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ]-1,3-チア

ゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(1.50 g)のTHF(50 mL)溶液に2-(2-アミノエトキシ)エタノール(314 mg)を加え、室温下で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチルとヘプタンから再結晶して標題化合物(1.21 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.44-3.60 (4H, m), 3.67 (4H, s), 4.64 (1H, brs), 6.01 (2H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 9.1$, 1.7 Hz), 7.74 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.00-8.10 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.44 (1H, brs).

[0512] 実施例37

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(1.5 g)をTHFに溶解し、プロパ-2-イン-1-アミン(0.958 mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して標題化合物(0.901 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.37 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 4.34 (2H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.01 (2H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 9.0$, 1.7 Hz), 7.75 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.03-8.10 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.78 (1H, s).

[0513] 実施例38

(5Z)-5-[(2-ベンジル-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0514] A) 2-ベンジル-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.63 (2H, s), 7.30–7.43 (5H, m), 7.74–7.86 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, dd, $J = 1.1, 1.1$ Hz), 9.99 (1H, s).

[0515] B) (5Z)-5-[(2-ベンジル-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0516] 実施例39

4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[0517] A) 4-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74–7.82 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 9.2, 1.3$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.26 (2H, s), 10.03 (1H, s).

[0518] B) 4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (187.4 mg) と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (111.1 mg) のエタノール (2.8 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (93.6 mg) を加えた。反応混合液を加熱還流下で30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エタノール/水から再結晶して、標題化合物 (81.2 mg)、酢酸エチル/メタノール/水から再結晶して、4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル

)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミド酸 エチル (56.5 mg) を得た。

[0519] 実施例40

4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミド酸 エチル

4-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (187.4 mg) と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (111.1 mg) のエタノール (2.8 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (93.6 mg) を加えた。反応混合液を加熱還流下で30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/メタノール/水から再結晶して、標題化合物 (56.5 mg)、エタノール/水から再結晶して、4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (81.2 mg) を得た。

[0520] 実施例41

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0521] A) 2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 319.1.

[0522] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0523] 実施例42

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オ

ン

[0524] A) 5-ブロモ-7-メトキシ-1H-インダゾール

4-ブロモ-2-メトキシ-6-メチルアニリン (4.86 g) を酢酸 (220 mL) に溶解し、亜硝酸ナトリウム (1.55 g) 水溶液 (5.5 mL) をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣を1M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.01 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.99 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.97 (1H, s), 10.23 (1H, brs).

[0525] B) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-ブロモ-7-メトキシ-2H-インダゾール

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 5.87 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.95 (1H, s).

[0526] C) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-メトキシ-2H-インダゾール-5-カルボニトリル

実施例19の工程Bと同様の方法で標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1.

[0527] D) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-メトキシ-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-メトキシ-2H-インダゾール-5-カルボニトリル (439.3 mg) のトルエン (5.5 mL) 溶液を -78°C に冷却し、1M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (1.65 mL) を滴下した。反応混合物を -78°C で30分間攪拌した後、1M塩酸をゆっくりと加え、さらに5分間攪拌後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで

抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物を（264.8 mg）得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.10 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, s), 9.95 (1H, s).

[0528] E) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0529] 実施例43

(5Z)-5-{{2-(ビフェニル-2-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0530] A) 2-(ビフェニル-2-イルメチル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (2H, s), 7.25-7.30 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz), 7.41-7.49 (4H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 8.15 (1H, s), 9.99 (1H, s).

[0531] B) (5Z)-5-{{2-(ビフェニル-2-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0532] 実施例44

(5Z)-5-{{2-(2-ブromoベンジル)-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0533] A) 2-(2-ブromoベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz)

), 7.20–7.37 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 8.18–8.23 (2H, m), 10.00 (1H, s).

[0534] B) (5Z)-5-{[2-(2-ブロモベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0535] 実施例45

(5Z)-5-({2-[(4'-メトキシビフェニル-2-イル)メチル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-{[2-(2-ブロモベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (77.8 mg)、(4-メトキシフェニル)ボロン酸 (33.2 mg) および炭酸セシウム (118.6 mg) をジメトキシエタン (0.73 mL) / 水 (0.18 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下で[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (1:1) (14.9 mg) を加えた。反応混合液を加熱還流下で2.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。さらに、HPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、酢酸エチル/メタノール/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (33.1 mg) を得た。

[0536] 実施例46

(5Z)-5-{[2-(2-tert-ブチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0537] A) 2-(2-tert-ブチルベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 5.94 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.20–7.28 (1H, m), 7.36 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.5$

Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 7.74–7.87 (3H, m), 8.14 (1H, dd, $J = 1.0$ Hz), 9.97 (1H, s).

[0538] B) (5Z)-5-{[2-(2-tert-ブチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0539] 実施例47

(5Z)-5-[(2-{2-ヒドロキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (10.2.4 mg,) の THF (1.11 mL) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (0.0465 mL) およびイソブチル クロロホルマート (0.0433 mL) を滴下した。反応混合物を 0 °C で5分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (25.2 mg) を加えた。さらに、0 °C で1時間攪拌した後、メタノールを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物 (3.5 mg) および 2-メチルプロピル(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセタート (16.0 mg) を得た。

[0540] 実施例48

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0541] A) メチル 3-({[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-4-ニトロベンゾアート

メチル 3-ホルミル-4-ニトロベンゾアート (860 mg) と1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン (1 g) のアセトニトリル (10 mL) 溶

液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 g) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、酢酸エチル/水を加え、有機層を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.5 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.99 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.15 (2H, s), 7.76–7.86 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.93–8.00 (1H, m), 8.03–8.18 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

[0542] B) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メトキシ-2H-インダゾール-5-カルボン酸

メチル 3-([2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-4-ニトロベンゾアート (1.5 g) のメタノール (50 mL) 溶液に水酸化カリウム (2.5 g) を加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌後、酢酸エチル/飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (181 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.40 (3H, s), 5.69 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 9.3, 0.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.58 (1H, s), 12.70 (1H, brs).

[0543] C) {2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メタノール

実施例47と同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.27 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.13 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 5.67 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J = 9.1, 1.3$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 8.09 (1H, s).

[0544] D) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メトキシ-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メタノール (50 mg) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、デスーマーチン試薬 (79 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、酢酸エチル/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/飽和チオ硫酸ナトリウムを加え、有機層を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (40 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.47 (3H, s), 5.70 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40–7.54 (1H, m), 7.55–7.67 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.92 (1H, s).

[0545] E) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0546] 実施例49

(5Z)-5-({2-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0547] A) 2-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (2H, q, $J = 2.1$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.24 (1H, dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz), 10.02 (1H, s).

[0548] B) (5Z)-5-({2-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0549] 実施例50

2-メチル-2-{2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}プロパンニトリル

[0550] A) 2-メチル-2-(2-メチルフェニル)プロパンニトリル

(2-メチルフェニル)アセトニトリル(14.6 g) をDMF (250 mL) に溶解し、氷冷下、カリウム-tert-ブトキシド (31.2 g) を加えた後、ヨウ化メチル (17.4 mL) を滴下した。反応混合物を0 °Cで3時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物(14.5g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.79 (6H, s), 2.65 (3H, s), 7.20–7.25 (3H, m), 7.28–7.33 (1H, m).

[0551] B) 2-(2-(ブロモメチル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル

2-メチル-2-(2-メチルフェニル)プロパンニトリル (14.4 g) とN-ブロモスクシンイミド (19.3 g) を(トリフルオロメチル)ベンゼン (452 mL) に溶解し、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (0.743 g) を加えた。反応混合液を80 °Cで2時間攪拌した後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (21.4 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (6H, s), 4.94 (2H, s), 7.31–7.38 (3H, m), 7.52–7.59 (1H, m).

[0552] C) 2-{2-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド(10.9 g) と炭酸カリウム (12.4 g) を

DMF (74.6 mL) 溶解し、2-(2-(ブロモメチル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル (21.3 g) を加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した後、反応混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (2.94 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 304.2.

[0553] D) 2-メチル-2-{2-[5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}プロパンニトリル

2-{2-[5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル (2.34 g) と 4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (1.51 g) をエタノール (38.6 mL) に溶解し、カリウム tert-ブトキシド (1.30 g) を加えた。反応混合液を加熱還流下40分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エタノール/水から再結晶して標題化合物 (1.56 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 (6H, s), 3.07 (3H, s), 6.07 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.32 (1H, ddd, J = 7.9, 7.6, 1.3 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.40 (1H, s).

[0554] 実施例51

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0555] A) 3-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例50の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.64 (2H, s), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 4.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 4.6, 1.0 Hz).

[0556] B) 2-{{2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}メチル}-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (2H, s), 7.42–7.56 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 8.21–8.28 (2H, m), 8.67 (1H, dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz), 10.02 (1H, s).

[0557] C) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-{{2-{{2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}メチル}-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0558] 実施例52

メチル 2-{{5-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル}メチル}ベンゾアート

[0559] A) メチル 2-{{5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル}メチル}ベンゾアート

実施例25 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (3H, s), 6.09 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.3$ Hz), 7.50 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.5$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 9.0, 0.6$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 1.3, 0.6$ Hz), 8.31 (1H, s), 10.00 (1H, s).

[0560] B) メチル 2-{{5-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル}メチル}ベンゾアート

メチル 2-{{5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル}メチル}ベンゾアート (960.0 mg) と4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(517.4 mg) のメタノール (14 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (445.5 mg) を加えた。反応混合液を加熱還流下3時間攪拌後、水を滴下後、沈殿物をろ取し、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄して標題化合物の粗生成物 (835.0 mg) を得た。粗生成物 (61.7 mg) を酢酸エチル/メタノール/ヘキサンから再結晶して

、標題化合物 (50.5 mg) を得た。

[0561] 実施例53

2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]
メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]安息香酸

メチル 2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-
イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾアート (344.1 mg
)のメタノール (4.23 mL) 溶液に2M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.847 mL) を
加えた。反応混合物を50 °Cで7時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣
に1M 塩酸を加えて酸性とした。沈殿物をろ取し、酢酸エチル/メタノール/ヘ
キサンで洗浄して標題化合物 (245.6 mg) を得た。

[0562] 実施例54

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラ
ゾール-4-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾ
ール-2(5H)-オン

[0563] A) 2-[[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-2
H-インダゾール-5-カルバルデヒド

[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (5
86.1 mg, W02008/141020 A1, 2008) のTHF (16 mL) 溶液を氷冷し、塩化チオ
ニル (1.19 mL) をゆっくりと滴下した。反応混合液を室温までゆっくりと昇
温した後、室温で終夜攪拌し、溶媒および過剰の塩化チオニルを減圧下留去
して粉末 (616.8 mg) を得た。得られた粉末 (302.6 mg) を用いて、実施例25
の工程Aと同様の方法により標題化合物 (249.8 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7
.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.0, 1.5 Hz), 8.18 (1H, s)
, 8.21 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.00 (1H, s).

[0564] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-
ピラゾール-4-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チア
ゾール-2(5H)-オン

実施例3 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0565] 実施例55

(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

[0566] A) メチル (5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセタート

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (2.36 g) のDMF (81 mL) 溶液を氷冷し、60%水素化ナトリウム (776 mg) を加えた。反応混合物を0 °Cで10分間撹拌した後、ブromo[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 メチル (5.75 g, US6048893 A1, 2000、US6124343 A1, 2000) を滴下した。反応混合物を0 °Cで20分間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (858 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.57–7.66 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.3 Hz), 7.76–7.86 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.17 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0567] B) (5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

実施例52 の工程Bと同様の方法により、(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 メチルから標題化合物を得た。

[0568] 実施例56

(5E)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (74.2 mg) をメタノール (80 mL) / アセトニトリル (80 mL) に溶解し、太陽光照射下

に3日間静置した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣 (68 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA (商品名)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール/アセトニトリル = 700/150/150) で遮光下分取し、保持時間の小さい方の標題化合物(16.0 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.84 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.23 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.65–7.73 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.67 (1H, s).

[0569] 実施例57

2-メチルプロピル (5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセタート

(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (10.2.4 mg,) の THF (1.11 mL) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (0.0465 mL) およびイソブチル クロロホルマート (0.0433 mL) を滴下した。反応混合物を0 °Cで5分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (25.2 mg) を加えた。さらに、0 °Cで1時間攪拌した後、メタノールを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物(16.0 mg) および(5Z)-5-[2-{2-ヒドロキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (3.5 mg) を得た。

[0570] 実施例58

2-(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (19

0 mg)および1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール アンモニウム塩 (94 mg)を DMF (2.07 mL)に溶解し、N¹-((エチルイミノ)メチレン)-N³, N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン 塩酸塩 (119 mg)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、1M 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/メタノール/ヘキサンから再結晶して、標題化合物 (80 mg) を得た。

[0571] 実施例59

2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンズアミド

[0572] A) メチル 2-[[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2H-インダゾール-2-イル]メチル]ベンゾアート

2-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]安息香酸 メチル (1.05 g) のトルエン (5 mL) 溶液にエチレングリコール (0.275 mL) とトシル酸1水和物 (34.0 mg)を加えた。反応混合物をDean-Starkトラップを用いて加熱還流下、終夜攪拌した後、さらにエチレングリコール(0.549 mL)を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.765 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (3H, s), 4.03-4.10 (2H, m), 4.14-4.22 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.07 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.32-7.47 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 0.8, 0.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 0.8 Hz).

[0573] B) 2-[[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2H-インダゾール-2-イル]メチル]安息香酸

実施例53と同様の方法により標題化合物を得た。

[0574] C) 2-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンズアミド

2-{[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2H-インダゾール-2-イル]メチル}安息香酸 (284 mg) および 1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール アンモニウム塩 (200 mg) を DMF (4.38 mL) に溶解し、N¹-((エチルイミノ)メチレン)-N³,N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン 塩酸塩 (252 mg) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、1M 塩酸を加え、さらに30分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (80.4 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (2H, s), 7.28-7.34 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.64-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 9.0, 1.5 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 1.1 Hz), 8.42 (1H, s), 10.00 (1H, s).

[0575] D) 2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンズアミド

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0576] 実施例60

(5Z)-5-({2-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0577] A) 2-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

メチル 2-{[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2H-インダゾール-2-イル]メチル}ベンゾアート (416.6 mg) の THF (6.16 mL) 溶液を氷冷し、1M 臭化メチルマグネシウム THF 溶液 (3.08 mL) を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、さらに、1M 臭化メチルマグネシウム THF 溶液 (3.08 mL) を加えた。反応混合物を 1 時間かけて室温まで昇温した後、1M 臭化メチルマグネシウム THF 溶液 (3.08 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下で 1M 塩酸を加えた後、室温で 30 分攪拌し、THF を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (302.0 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 295.1.

[0578] B) (5Z)-5-({2-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0579] 実施例61

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{{(1S)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オンのラセミ体 (110 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA (商品名)、20 mmID×250 mm L、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール/アセトニトリル = 750/125/125) で遮光下分取し、保持時間の小さい方の化合物をエタノール/水より再結晶して、標題化合物 (34.3 mg) を得た。保持時間の大きい方の化合物をエタノール/水より再結晶して、(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{{(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (36.7 mg) を得た。

[0580] 実施例62

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{{(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オンのラセミ体 (110 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA (商品名)、20 mmID×250 mm L、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール/アセトニトリル = 750/125/125) で遮光下で分取し、保持時間の小さい方の化合物をエタノール/水より再結晶して、(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{{(1S)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)]-1,3-チ

アゾール-2(5H)-オン (34.3 mg) を得た。保持時間の大きい方の化合物をエタノール/水より再結晶して、標題化合物 (36.7 mg) を得た。

[0581] 実施例63

(5Z)-5-({2-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0582] A) 2-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により、4-ブromo-1-(ブromoメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(W02006/18725 A1, 2006) から標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 383.0.

[0583] B) (5Z)-5-({2-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0584] 実施例64

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)-4-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メトキシ}ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0585] A) 2-(トリフルオロメチル)-4-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メトキシ}安息香酸 メチル

4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 メチル (6.98 g, EP2243 779 A1, 2010) および炭酸セシウム (11.4 g) のアセトニトリル (70 mL) 溶液に{2-[(クロロメトキシ)メトキシ]エチル}(トリメチル)シラン (6.17 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (10.7 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (9H, s), 0.95 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.92 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0586] B) [2-(トリフルオロメチル)-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}フェニル]メタノール

水素化リチウムアルミニウム (2.90 g) のTHF (153 mL) 懸濁液を -78°C に冷却し、2-(トリフルオロメチル)-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}安息香酸 メチル (10.7 g) のTHF (30 mL) 溶液を20分間かけてゆっくりと滴下した。反応混合物を2時間かけて室温までゆっくりと昇温した後、室温で30分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、氷冷下で水 (3 mL) をゆっくりと滴下した後、4M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL)、さらに、水 (9 mL) を滴下した。得られた反応混合物を室温で2時間激しく攪拌した後、沈殿物をろ別し、母液を減圧下濃縮して標題化合物 (6.83 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (9H, s), 0.96 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 1.76 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 4.81 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.25 (2H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0587] C) (2-{[4-(ブromoメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メトキシ}エチル)(トリメチル)シラン

[2-(トリフルオロメチル)-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}フェニル]メタノール (6.83 g) とトリフェニルホスフィン (6.67 g) のDMF (106 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (4.52 g) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (6.23 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.02 (9H, s), 0.93 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 4.59 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

[0588] D) 2-[2-(トリフルオロメチル)-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.2.

[0589] E) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0590] 実施例65

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (300 mg) のDMF (10 mL) とピリジン (1 mL) の混合溶液にピペリジン-3-オール塩酸塩 (826 mg) を室温に加え、60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ取した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶することにより標題化合物 (65 mg) を得た。

[0591] 実施例66

(5Z)-4-アゼチジン-1-イル-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5

-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(300 mg)とトリエチルアミン(61 mg)のTHF(5 mL)溶液にアゼチジン(34 mg)を室温下で加えた。室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製後、ヘプタン/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(170 mg)を得た。

[0592] 実施例67

4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

[0593] A) 4-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により、4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(WO2010/92489 A1, 2010)から標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 363.1.

[0594] B) 4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

実施例52の工程Bと同様の方法により、標題化合物(269.8 mg)および4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(119.7 mg)を得た。

[0595] 実施例68

4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

実施例52の工程Bと同様の方法により、標題化合物(119.7 mg)および4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

チルを得た。

[0596] 実施例69

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0597] A) 2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (552.0 mg) と炭酸カリウム (1.31 g) のDMF (3.78 mL) 溶液に、3-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン 塩酸塩 (964 mg, US5756497 A1, 1998) を加えた。反応混合液を80 °C で2時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (331 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 306.0.

[0598] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0599] 実施例70

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (300 mg)、トリエチルアミン (134 mg) および3-メチルピロリジン-3-オール (121 mg) のTHF (5 mL) 溶液にヨウ素 (168 mg) を室温下に加えた。反応混合物を60 °Cで終夜反応させた後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製後、ヘプタン/酢酸エチルから再結晶して標題化合物（69 mg）を得た。

[0600] 実施例71

1-{2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}シクロプロパンカルボニトリル

[0601] A) 1-(2-メチルフェニル)シクロプロパンカルボニトリル

(2-メチルフェニル)アセトニトリル(2.06 g) のDMSO (79 mL) 溶液を氷冷し、65%水素化ナトリウム (1.50 g) を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下で20分間攪拌し、1,2-ジブromoエタン(3.45 g) を加え、室温までゆっくりと昇温し、2時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (0.215 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.37 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 2.55 (3H, s), 7.09-7.42 (4H, m).

[0602] B) 1-[2-(ブromoメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル

実施例50の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.54 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 4.82 (2H, s), 7.10-7.65 (4H, m).

[0603] C) 1-{2-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}シクロプロパンカルボニトリル

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1.

[0604] D) 1-{2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}シクロプロパンカルボニトリル

ルボニトリル

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0605] 実施例72

(5Z)-5-({2-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0606] A) 2-[4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

2-[2-(トリフルオロメチル)-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (2.57 g) のTHF (173 mL) / メタノール (173 mL) 溶液に濃硫酸 (6.4 mL) のメタノール (173 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (0.839 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 321.0.

[0607] B) 2-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例31の工程Bと同様の方法により、2-[4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒドから標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 335.0.

[0608] C) (5Z)-5-({2-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0609] 実施例73

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチ

ル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (90.9 mg)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (26.4 mg) および1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール (40.0 mg)を DMA (0.987 mL)に溶解し、N¹-((エチルイミノ)メチレン)-N³, N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩 (56.8 mg)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水を滴下して生じた沈殿物をろ取し、酢酸エチル/メタノール/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (78 mg)を得た。

[0610] 実施例74

(5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0611] A) 2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 323.0.

[0612] B) (5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0613] 実施例75

(5Z)-5-({2-[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0614] A) 2-[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

2-[4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (92.3 mg)および炭酸カリウム (80.0 mg) のDMF (1.44 mL) 溶液に(ブromoメチル)シクロプロパン(0.028 mL)を加えた。反応混合物を80

℃で終夜攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (103.2 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 375.1.

[0615] B) (5Z)-5-({2-[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0616] 実施例76

(5Z)-5-({2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0617] A) 2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例75の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 365.1.

[0618] B) (5Z)-5-({2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0619] 実施例77

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[4-(1-メチルエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-イミダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0620] A) 2-[4-(1-メチルエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例75の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 363.1.

[0621] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[4-(1-メチルエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0622] 実施例78

{4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ}アセトニトリル

[0623] A) {4-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ}アセトニトリル

実施例75の工程Aと同様の方法により、クロロアセトニトリルから標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 360.1.

[0624] B) {4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ}アセトニトリル

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0625] 実施例79

(5Z)-5-({2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0626] A) 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 339.1.

[0627] B) (5Z)-5-({2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0628] 実施例80

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-{[2-(2-メチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]
メチリデン}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0629] A) 2-(2-メチルベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.17–7.19 (1H, m), 7.23–7.27 (2H, s), 7.31–7.33 (1H, m), 7.77–7.83 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0630] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-{[2-(2-メチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]
メチリデン}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0631] 実施例81

(5Z)-5-{[2-(2-エチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(
メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0632] A) 2-(2-エチルベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.67 (2H, s), 7.18–7.39 (4H, m), 7.77–7.82 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.97 (1H, s).

[0633] B) (5Z)-5-{[2-(2-エチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(
メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0634] 実施例82

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}
メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0635] A) 2-[2-(1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.13–3.16 (1H, m), 5.70 (2H, s), 7.20–7.26 (2H, m), 7.40–7.41 (2H, m), 7.77–7.83 (2H, s), 8.15 (1H, s), 9.98 (1H, s).

m), 7.90 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.97 (1H, s).

[0636] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0637] 実施例83

(5Z)-5-{[2-(2-メトキシベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0638] A) 2-(2-メトキシベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.93-6.98 (2H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.77-7.78 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.18 (1H, s), 9.97 (1H, s).

[0639] B) (5Z)-5-{[2-(2-メトキシベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0640] 実施例84

(5Z)-5-({2-[3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0641] A) 1-ブromo-3-(ブromoメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

実施例50の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (2H, q, $J = 1.5$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9, 7.7$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0642] B) 2-[3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.0.

[0643] C) (5Z)-5-({2-[3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0644] 実施例85

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[3-チオフェン-2-イル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0645] A) 2-[3-チオフェン-2-イル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例45と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 387.0.

[0646] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[3-チオフェン-2-イル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0647] 実施例86

3-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[0648] A) 3-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

2-[3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (218.2 mg) のN-メチルピロリドン (2.85 mL) 溶液に、シアン化銅(I) (61.2 mg) を加えた。反応混合液を200 °Cで1.5時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をアンモニア水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (122.9 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 330.1.

[0649] B) 3-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデ

ン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例50の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0650] 実施例87

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-4-(メチルスルファニル)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (200 mg) とアクリル酸 メチル (172 mg) のTHF (5 mL) 溶液に(3R)-ピロリジン-3-オール (35 mg) を室温に加え、60 °Cで2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (99 mg) を得た。

[0651] 実施例88

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オンのラセミ体 (15 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL OJH (商品名)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/2-プロパノール = 700/300) にて遮光下で分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (7 mg) を得た。

[0652] 実施例89

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5

-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(200 mg) およびアクリル酸 メチル (172 mg)のDMF (5 mL)とピリジン (1 mL)の混合溶液に3-メトキシピロリジン 塩酸塩 (165 mg)を加え、室温下で終夜反応させた。酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (49 mg)を得た。

[0653] 実施例90

8-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

[0654] A) 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン 塩酸塩

tert-ブチル 1,3-ジオキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (200 mg) と4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (2 mL)の混合溶液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (151 mg)を得た。

MS (ESI+): [M-Cl]⁺ 169.1.

[0655] B) 8-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

実施例65と同様の方法により標題化合物を得た。

[0656] 実施例91

N-{(3S)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}アセトアミド

[0657] A) (5Z)-4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

N-{(3S)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-イ

ンダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (260 mg) のTHF (3 mL) 溶液にメタノール (1 mL) および炭酸カリウム (170 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (29 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 540.1.

[0658] B) N-{(3S)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}アセトアミド

(5Z)-4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (29 mg) のTHF (3 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.075 mL) および塩化アセチル (0.012 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (12 mg) を得た。

[0659] 実施例92

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0660] A) メチル 1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート

メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (4.28 g) のDMF (50 mL) 溶液に炭酸セシウム (9.8 g) および1-(ブロモメチル)-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン (7.6 g) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、水、ジエチルエーテルを加えた。水層を分離した後、ジエチルエー

テルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (10.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.86 (3H, s), 5.77 (2H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.12 (1H, s), 9.18 (1H, s).

[0661] B) 4-アミノ-1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

メチル 1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (5.1 g) と8Nアンモニア/メタノール溶液 (80 mL)

の混合溶液を室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、得られた粉末をメタノール (50 mL) に溶解し、10% Pd/C (392 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、セライトを用いてろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液の溶媒を減圧下留去して標題化合物 (3.6 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.79 (2H, s), 5.55 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (1H, brs), 7.19 (1H, brs), 7.30 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0662] C) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,7-ジクロロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン

4-アミノ-1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (43.0 g) と尿素 (44.5 g) の混合物を180 °Cで1.5時間攪拌した後、室温まで冷却した。析出物を水で洗浄した後、オキシ塩化リンに溶解した。反応混合物を100 °Cで1日攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルおよび1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (22.0 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.95 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.21 (1H, s).

[0663] D) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-クロロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,7-ジクロロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン(1.10 g) のTHF (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.374 mL) および5% Pd/C (110 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、セライトを用いてろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液の溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製して標題化合物 (596 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.11 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.53 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0664] E) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-エテニル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-クロロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン(1.0 g) のトルエン (10 mL) 溶液にトリブチル(エテニル)スタンナン (1.8 g) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (329 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、4時間加熱還流した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製して標題化合物 (750 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (1H, dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 5.95 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.45 (1H, s).

[0665] F) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-カルバルデヒド

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-エテニル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン(500 mg) の1,4-ジオキサン (40 mL) 溶液に水 (30 mL)、過ヨウ素酸ナトリウム (1.15 g) および四酸化オスミウム (34 mg) を加えた。反

応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (370 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.00 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.59 (1H, s), 10.15 (1H, s).

[0666] G) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例2と同様の方法により、標題化合物を得た。

[0667] 実施例93

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0668] A) 2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (2H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 9.2, 1.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz), 10.01 (1H, d, $J = 0.6$ Hz).

[0669] B) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0670] 実施例94

(5Z)-4-[(3-アミノプロピル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン 塩酸塩

tert-ブチル (3-{[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-

2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}プロピル)カルバマート (670 mg) と4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) の混合溶液を室温で3時間攪拌した後、析出物をろ過し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (598 mg) を得た。

[0671] 実施例95

N-(3-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}プロピル)メタンスルホンアミド

(5Z)-4-[(3-アミノプロピル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン 塩酸塩 (150 mg) のTHF (4 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.187 mL) および塩化メタンスルホン (0.031 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (105 mg) を得た。

[0672] 実施例96

(5Z)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0673] A) (5Z)-4-チオキソ-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾリジン-2-オン

2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (3.12 g) と4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (1.37 g) を酢酸 (20 mL) に溶解し、ピペリジン (1.01 mL) を加えた。反応混合物を100 °Cで終夜攪拌した後、0 °Cに冷却後、ジイソプロピルエーテルを加えた。沈殿物をろ取り、少量の酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (3.47 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 420.0.

[0674] B) (5Z)-4-(メチルスルファニル)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-4-チオキソ-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾリジン-2-オン(3.45 g)と炭酸カリウム(1.71 g)をDMF(80 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.771 mL)を加えた。反応混合液を室温にて終夜攪拌した後、水を加え、沈殿物をろ取し、THF/ヘキサンにて洗浄して標題化合物(2.66 g)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 434.0.

[0675] C) (5Z)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-4-(メチルスルファニル)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(1.48 g)をTHFに溶解し、アクリル酸メチル(0.307 mL)およびN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミン(0.48 mL)を加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エタノール/水から再結晶して標題化合物(1.25 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.53-2.61 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.89 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.7, 7.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.5, 7.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.1, 0.9 Hz), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.34 (1H, brs).

[0676] 実施例97

(5Z)-5-{[2-(2-シクロプロピルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0677] A) 2-(2-シクロプロピルベンジル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.65–0.68 (2H, m), 0.90–0.93 (2H, m), 1.81–1.85 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.11–7.35 (4H, m), 7.76–7.83 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.16 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0678] B) (5Z)-5-{[2-(2-シクロプロピルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0679] 実施例98

(5Z)-5-({2-[2-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0680] A) 1-(ブromoメチル)-2-(ジフルオロメチル)ベンゼン

実施例64の工程Cと同様の方法により、[2-(ジフルオロメチル)フェニル]メタノール (US2009/270369 A1, 2009)から標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.61 (2H, s), 6.97 (1H, t, $J = 55.0$ Hz), 7.37–7.49 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0681] B) 2-[2-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1.

[0682] C) (5Z)-5-({2-[2-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0683] 実施例99

N-(3-{[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル](メチル)アミノ}プロピル)アセトアミド

N-(3-{[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}プロピル)アセトアミド (220 mg) のTHF (2 mL) 溶液に炭酸カリウ

ム (80 mg) およびヨウ化メチル (0.025 mL) のTHF (2 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (25 mg) およびN-(3-[(4Z, 5Z)-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-3-メチル-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-4-イリデン]アミノ}プロピル)アセトアミド (65 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.79 (3H, s), 1.87 (2H, tt, $J = 7.5, 7.2$ Hz), 3.13 (2H, td, $J = 7.2, 5.4$ Hz), 3.52 (3H, s), 3.78 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.00 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.78 (1H, s).

[0684] 実施例100

(5Z)-4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1, 3-チアゾール-2(5H)-オン

tert-ブチル {(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}カルバマート (500 mg) と4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (5 mL) の混合溶液を室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加えた後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製した後、THF/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (237 mg) を得た。

[0685] 実施例101

メチル 3-[5-({[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}メチル)-1H-テトラゾール-1-イル]プロパノアート

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (200 mg) のDMF (5 mL) およびピリジン (1 mL) 溶液に1-(1H-テトラゾール-5-イル)メタンアミン 臭化水素酸塩 (72 mg) およびアクリル酸 メチル (687 mg) を室温に加え、60 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、析出物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、ヘプタン/酢酸エチルから再結晶して標題化合物 (127 mg) を得た。

[0686] 実施例102

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-6-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1,2-ジヒドロ-3H-インダゾール-3-オン

[0687] A) 3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニトリル

4-シアノ-2-フルオロ安息香酸(13.6 g) のメタノール (150 mL) 溶液を0 °Cに冷却し、塩化チオニル(12.1 mL) を加えた。反応混合物を60 °Cで3時間撹拌後、溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体のメタノール (160 mL) 溶液に、ヒドラジン 1 水和物 (16.0 mL) を加えた。反応混合液を1時間加熱撹拌後、室温まで冷却し、析出物をろ取し、メタノールで洗浄した。得られた固体のピリジン (60 mL) 溶液を、マイクロウェーブ照射下200 °Cで70分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル/水を加え、有機層を分離した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.55 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz), 7.81 (1H,

dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz), 7.89 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 10.91 (1H, brs), 12.19 (1H, brs).

[0688] B) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニトリル

3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニトリル (100 mg) と 1-(ブromoメチル)-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン (193 mg) のDMF (1 mL) 溶液を、150 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル/水を加え、有機層を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (115 mg) を得た。

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 386.0.

[0689] C) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニトリル

実施例31の工程Bと同様の方法により、2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニトリルから標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.91-8.05 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.29 (1H, s).

[0690] D) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルバルデヒド

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニトリル (818 mg) の蟻酸 (10 mL) 溶液に、酸化白金 (200 mg) を加えた。反応混合物を60 °Cで終夜攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル/飽和炭酸水素ナトリウムを加え、有機層を分離した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化

合物 (500 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 403.1.

[0691] E) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-6-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1,2-ジヒドロ-3H-インダゾール-3-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0692] 実施例103

(5Z)-4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) にtert-ブチル {1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アゼチジン-3-イル}カルバマート (220 mg)を加え、60 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/メタノール) で精製して標題化合物 (7 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.12-3.61 (3H, m), 3.73-4.02 (2H, m), 5.89 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 1.7 Hz), 7.68-7.88 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[0693] 実施例104

N-{(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-N²,N²-ジメチルグリシンアミド

(5Z)-4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (200 mg) のTHF (2 mL) 溶液にN,N-ジメチルグリシン (48 mg)、

ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL) および2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (169 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。THF/酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (50.6 mg) を得た。

[0694] 実施例105

N-{(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

(5Z)-4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (200 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(47 mg) および4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム 塩化物 n-水和物 (127 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (67.9 mg) を得た。

[0695] 実施例106

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0696] A) 4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン (8.64 g) のエタノール (250 mL) 溶液に4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (8.55 g) を加えた。反応混合物を

室温で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、THF) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (10.5 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 228.1.

[0697] B) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (5.00 g) の2-プロパノール (65 mL) 溶液に4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (6.11 g) およびピペリジン酢酸塩 (1.99 g) を加えた。反応混合物を60 °Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/水に溶かし、有機層を分離した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄し、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (4.29 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55-1.72 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.43-2.47 (1H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 4.40-4.52 (2H, m), 6.00 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 9.1, 1.7 Hz), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.03-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.77 (1H, s).

[0698] 実施例107

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0699] A) 2-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例50の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 239.9.

[0700] B) 2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2H-インダゾール-

5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 306.1.

[0701] C) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0702] 実施例108

2-{2-[5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

[0703] A) 2-メチル-2-[2-({5-[(Z)-(2-オキソ-4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2H-インダゾール-2-イル}メチル)フェニル]プロパンニトリル

実施例96の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 419.1.

[0704] B) 2-メチル-2-{2-[5-{(Z)-[4-(メチルスルファニル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}プロパンニトリル

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 433.2.

[0705] C) 2-{2-[5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0706] 実施例109

1-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピ

ロリジン-3-イル}-3-エチル-1-メチルウレア

イソシアン酸エチル (0.025 mL) のTHF (4 mL) 溶液に(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (150 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (43.3 mg) を得た。

[0707] 実施例110

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0708] A) 4-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン 塩酸塩

[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]メタノール (408.3 mg) のTHF (11.5 mL) 溶液を氷冷し、塩化チオニル (0.841 mL) をゆっくりと滴下した。反応混合液を0 °Cで1時間攪拌し、溶媒および過剰の塩化チオニルを減圧下留去して標題化合物 (436.5 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (2H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.16 (1H, s), 8.85 (1H, s).

[0709] B) 2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (249 mg) と炭酸カリウム (706 mg) のDMF (8.5 mL) 溶液に、4-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン 塩酸塩 (435 mg) を加えた。反応混合液を50 °Cで終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (37.4 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 306.1.

[0710] C) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イ

ル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0711] 実施例111

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-インダゾール-3-オン

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-カルバルデヒド (264 mg) とピペリジン (0.065 mL) の酢酸 (3 mL) 溶液に、4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (87 mg) を加えた。反応混合物を100 °Cで1時間攪拌後、室温まで冷却し、酢酸エチル/水を加え、有機層を分離した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣のDMF (3 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.109 g) およびヨウ化メチル (0.041 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、酢酸エチル/水を加え、有機層を分離した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のTHF (5 mL) 溶液にピロリジン-3-オール (0.042 mL) とアクリル酸メチル (0.854 mL) を加え、室温下で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製し、ジメチルスルホキシド/水から再結晶して標題化合物 (75 mg) を得た。

[0712] 実施例112

(5Z)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-({2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0713] A) (5Z)-4-チオキソ-5-({2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾリジン-2-オン

実施例96の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 420.1.

[0714] B) (5Z)-4-(メチルスルファニル)-5-({2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 434.1.

[0715] C) (5Z)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-({2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0716] 実施例113

(5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0717] A) (5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン

実施例96の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 438.1.

[0718] B) (5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 452.1.

[0719] C) (5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0720] 実施例114

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-

イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン 1/2フマル酸塩

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (100 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、フマル酸 (20.4 mg) を加えた。反応混合物を80℃で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をエタノールで再結晶して標題化合物 (73 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (6H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (4H, q, J = 7.1 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.00 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.1, 1.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.98-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.43 (1H, brs).

[0721] 実施例115

(5Z)-5-{[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0722] A) 3-クロロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (0.5 g, J. Chem. Soc. C, 1970, 1879-1883.) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (0.65 mL) および メタンスルホニルクロリド (0.28 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、1M 塩酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して標題化合物 (550 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.24-2.29 (1H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 5.39-5.42 (1H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.39-7.42 (1H, m).

[0723] B) 2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (733 mg) と3-クロロ-1,1-ジメチル-2

, 3-ジヒドロ-1H-インデン (1.0 g) のDMF (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (690 mg) を加えた。反応混合液を室温にて終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、標題化合物 (340 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.44–2.49 (1H, m), 2.71–2.76 (1H, m), 6.20–6.24 (1H, m), 7.09–7.11 (1H, m), 7.26–7.29 (1H, m), 7.32–7.34 (1H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.76–7.83 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.17 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0724] C) (5Z)-5-{[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (340 mg) をエタノール (5 mL) に溶解し、4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (168 mg) およびカリウム tert-ブトキシド (605 mg) を加えた。反応混合液を55 °Cで終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、不溶物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (165 mg) を得た。

[0725] 実施例116

(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0726] A) 1-(1-ブロモプロピル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノール (1 g, Eur. J. Med. Chem., 1995, 30, 85–94.) のジクロロメタン (15 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (2.1 g) とトリフェニルホスフィン (3.1 g) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して標題化合物 (0.72 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91–0.95 (3H, m), 1.84–1.85 (1H, m), 2.04–2.11 (1H, m), 5.16–5.20 (1H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.51–7.54 (2H, m), 7.72–7.74 (1H, m).

[0727] B) 2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例6の工程AおよびBと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91–0.95 (3H, m), 2.29–2.35 (1H, m), 2.72–2.78 (1H, m), 5.84–5.88 (1H, m), 7.38–7.42 (1H, m), 7.54–7.58 (1H, m), 7.67–7.69 (1H, m), 7.80–7.81 (2H, m), 8.03–8.05 (1H, m), 8.17–8.19 (2H, m), 9.57 (1H, s).

[0728] C) (5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例115の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0729] 実施例117

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-({2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0730] A) tert-ブチル {2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}カルバマート

2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エトキシ}エチル 4-メチルベンゼンスルホナート (US6171520 B2, 2001) (500 mg) のTHF (5 mL) 溶液に2.0 Mのジメチルアミン/THF溶液 (3.48 mL) を加えた。反応混合物を室温で1週間攪拌した後、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (306 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.37 (9H, s), 2.14 (6H, s), 2.36 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.05 (2H, td, $J = 5.9, 5.3$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 5.3$ Hz).

[0731] B) 2-(2-アミノエトキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン 二塩酸塩

実施例90の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.76 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.92–3.06 (2H, m), 3.22–3.36 (2H, m), 3.64–3.70 (2H, m), 3.70–3.76 (2H, m), 8.30 (3H, brs), 10.30 (1H, brs).

[0732] C) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-({2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

2-(2-アミノエトキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン 二塩酸塩 (158 mg) のTHF (4 mL) 溶液に(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(400 mg) およびトリエチルアミン (1.12 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (126 mg) を得た。

[0733] 実施例118

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-エトキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

tert-ブチル 3-エトキシピロリジン-1-カルボキシレート (230 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (3 mL) を氷冷下に加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (5 mL) に溶解させ、(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(200 mg) とトリエチルアミン (2 mL) を室温下に加え、3時間攪拌した。反応混合物を室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (NH

、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して標題化合物 (96 mg)を得た。

[0734] 実施例119

(5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0735] A) ベンジル 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

無水塩化セリウム (III) (14.05 g, 57.02 mmol) のTHF (90 mL) 懸濁液を-78 °Cに冷却した後、3M 臭化メチルマグネシウム ジエチルエーテル溶液 (16.72 mL) を-70 °C以下となる速度で滴下し、滴下終了後、反応混合物を-78 °Cでさらに30分間攪拌した。ベンジル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシラート (5 g) のTHF (20 mL) 溶液を-70 °C以下となる速度で滴下し、滴下終了後、-78 °Cでさらに30分間攪拌した。反応混合物を0 °Cまで1時間かけて昇温した後、水を加え、1M 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1M 塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製して、標題化合物 (3.46 g)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 236.1.

[0736] B) (5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

ベンジル 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシラート (605.9 mg)と10%パラジウム炭素 (274 mg)のメタノール (12.9 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ別し、ろ液にシュウ酸 (232 mg)を加え、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して3-メチルピロリジン-3-オール シュウ酸塩 (204 mg)を得た。3-メチルピロリジン-3-オール シュウ酸塩 (110 mg)を(5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-

5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(258.6 mg)とピリジン (0.868 mL) のDMF (8.68 mL) 溶液に加えた。反応混合物を60 °Cにて終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1M 塩酸、水、および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、エタノール/水から再結晶して標題化合物 (55.8 mg) を得た。

[0737] 実施例120

2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

[0738] A) 2-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロパンニトリル

実施例50の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.80 (6H, s), 2.63 (3H, s), 6.96 (1H, ddd, J = 8.2, 8.1, 2.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 10.9, 2.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.2, 6.3 Hz).

[0739] B) 2-[2-(ブロモメチル)-5-フルオロフェニル]-2-メチルプロパンニトリル

実施例50の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (6H, s), 4.90 (2H, s), 7.00-7.11 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 6.0 Hz).

[0740] C) 2-{5-フルオロ-2-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

実施例50の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 322.1.

[0741] D) 2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0742] 実施例121

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (400 mg) の THF (4 mL) 溶液にアクリル酸メチル (0.366 mL)、トリエチルアミン (0.334 mL) および 4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン 塩酸塩 (150 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (62 mg) を得た。

[0743] 実施例122

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メチル-2H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0744] A) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ブromo-2H-インダゾール-6-カルバルデヒド

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-6-カルバルデヒド (4.0 g) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に N-ブromosuccinimide (1.91 g) を加えた。反応混合物を 70 °C で 1 日攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.50 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.08 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 1.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, s), 8.45 (1H, s), 10.10 (1H, s).

[0745] B) 2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メチル-2H-インダゾール-6-カルバルデヒド

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ブromo-2H-インダゾール-6-カルバルデヒド (200 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (20 mg)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (42 mg)、メチルボロン酸 (53 mg)、炭酸カリウム (184 mg) のテトラヒドロフラン (3.2 mL) / 水 (0.8 mL) の混合溶液を、マイクロウェーブ照射下 100 °C で 1 時間反応を行った。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル/飽和炭酸水素ナトリウムを加え、有機層を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (120 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 387.1.

[0746] C) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メチル-2H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0747] 実施例123

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0748] A) 4-[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

N,N-ジエチルピペリジン-4-アミン (16.5 g) のエタノール (400 mL) 溶液に4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-2-オン (13.4 g) を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (17.0 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 256.2.

[0749] B) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (5.00 g) の2-プロパノール (65 mL) 溶液に4-[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (6.86 g) およびピペリジン酢酸塩 (1.99 g) を加えた。反応混合物を60 °Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/水に溶かし、有機層を分離した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄し、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶して標題化合物 (1.35 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.57-1.77 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.54 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.83-2.96 (1H, m), 3.38-3.54 (2H, m), 4.45-4.57 (2H, m), 6.00 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.77 (1H, s).

[0750] 実施例124

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-({2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0751] A) tert-ブチル {2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}カルバマート

実施例117の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.52-2.67 (6H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 3.48-3.58 (4H, m), 5.43 (1H, brs).

[0752] B) 2-(2-アミノエトキシ)-N,N-ジエチルエタンアミン 二塩酸塩

実施例90の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

[0753] C) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-

5-イル}メチリデン)-4-({2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例117の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0754] 実施例125

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{{2-(ジエチルアミノ)エチル}アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン 二塩酸塩

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{{2-(ジエチルアミノ)エチル}アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (208 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、6N塩酸(0.094 mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をエタノール/酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (180 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (6H, t, J = 7.2 Hz), 3.02-3.33 (4H, m), 3.40 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.90 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.01 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.97-8.10 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.11 (1H, brs).

[0755] 実施例126

N-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルアセトアミド

[0756] A) N-メチル-N-ピペリジン-4-イルアセトアミド 塩酸塩

実施例90の工程Aと同様の方法によりtert-ブチル 4-[アセチル(メチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートから標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52-1.80 (2H, m), 1.87-2.10 (5H, m), 2.63-2.83 (3H, m), 2.87-3.07 (2H, m), 3.22-3.36 (2H, m), 3.83-4.62 (1H, m), 9.00 (2H, brs).

[0757] B) N-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダ

ゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル
]ピペリジン-4-イル}-N-メチルアセトアミド

実施例121と同様の方法により標題化合物を得た。

[0758] 実施例128

(5Z)-5-{[1-(シクロヘキシルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-
 4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0759] A) 1-(シクロヘキシルメチル)-1H-インダゾール-5-カルバルデヒド

B) 2-(シクロヘキシルメチル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例1の工程AおよびBと同様の方法により、標題化合物をそれぞれ得た。

A) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91-1.34 (5H, m), 1.34-1.76 (5H, m), 1.81-1.98 (1H, m), 4.31 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.85 (2H, s), 8.34 (1H, s), 8.43 (1H, s), 10.03 (1H, s).

B) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84-1.33 (5H, m), 1.38-1.77 (5H, m), 1.85-2.16 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.47-7.82 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.97 (1H, s).

[0760] C) (5Z)-5-{[1-(シクロヘキシルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0761] 実施例129

(5Z)-5-[(2-{シクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0762] A) シクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール

2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.9 g) のTHF (10 mL) 溶液を70 °Cに加温し、0.5M 臭化シクロプロピルマグネシウム/THF溶液 (50 mL) を滴下した。反応混合物を70 °Cで1時間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1M 塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物 (1.8 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.44–0.65 (4H, m), 1.24–1.30 (1H, m), 4.52–4.54 (1H, m), 7.35–7.39 (1H, m), 7.53–7.63 (2H, m), 7.82–7.84 (1H, m)

.

[0763] B) シクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル 2,2,2-トリクロロエタンイミダート

水素化ナトリウム (190 mg) のTHF (15 mL) 懸濁液を氷冷し、シクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール (1.37 g) のTHF (5 mL) 溶液を滴下した。溶液が透明に変化した後、トリクロロアセトニトリル (553 mg) のTHF (2 mL) 溶液を加えた。反応混合物を0 °Cで2時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。メタノール (5 mL) および石油エーテル (5 mL) を加え、さらに3時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣に石油エーテル (20 mL) を加えた後、不溶物をろ別し、母液を減圧下濃縮して標題化合物の粗精製物 (1.0 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.44–0.65 (4H, m), 1.36–1.43 (1H, m), 6.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43–7.50 (1H, m), 7.59–7.80 (3H, m).

[0764] C) 2-{シクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (400 mg) およびシクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル 2,2,2-トリクロロエタンイミダートの粗精製物 (1.3 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に触媒量のピリジン パラトルエンスルホン酸塩を加えた。反応混合物を終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物 (260 mg) 得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.52–0.61 (2H, m), 0.74–0.78 (1H, m), 0.85–0.88 (1H, m), 2.06–2.08 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.41–7.45 (1H, m), 7.58–7.62 (1H, m), 7.68–7.70 (1H, m), 7.79 (2H, s), 8.02–8.04 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.97 (1H, s).

[0765] D) (5Z)-5-[(2-{シクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例115の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0766] 実施例130

(5Z)-5-{[2-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0767] A) 4-クロロ-1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

実施例115の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.17-2.83 (4H, m), 5.28 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 7.01-7.34 (4H, m).

[0768] B) 2-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド

実施例115の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.59-1.69 (2H, m), 2.38-2.44 (1H, m), 2.52-2.56 (1H, m), 5.85 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.77-7.83 (2H, dd, $J = 8.8$ Hz, 7.2 Hz), 8.13 (1H, s), 9.96 (1H, s).

[0769] C) (5Z)-5-{[2-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例115の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0770] 実施例131

2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

[0771] A) 2-[5-フルオロ-2-({5-[(Z)-(2-オキソ-4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2H-インダゾール-2-イル}メチル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル

実施例96の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 437.1.

[0772] B) 2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(メチルスルファニル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 451.1.

[0773] C) 2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0774] 実施例132

2-{4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

[0775] A) 2-メチル-2-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンニトリル

実施例50の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (6H, s), 2.49 (3H, d, J = 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[0776] B) 2-[4-(ブromoメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル

実施例50の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.77 (6H, s), 4.64 (2H, s), 7.62-7.75 (3H,

m).

[0777] C) 2-{4-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

実施例50の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 372.1.

[0778] D) 2-メチル-2-[4-({5-[(Z)-(2-オキソ-4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2H-インダゾール-2-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンニトリル

実施例96の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 487.1.

[0779] E) 2-メチル-2-{4-[(5-{(Z)-[4-(メチルスルファニル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}プロパンニトリル

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 501.1.

[0780] F) 2-{4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-メチルプロパンニトリル

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0781] 実施例133

(5Z)-5-[(2-[(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(201.7 mg)のTHF(2.04 mL)溶液を-78℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(16.29 mg)を加えた。反応混合物を-78℃で10分攪拌した後、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(0.305 mL)を10分間かけてゆっくりと滴下した。さらに1

0分間攪拌した後、オキセタン-3-オン(44.0 mg)を加え、室温まで昇温した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、1M 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製し、さらに、HPLC(C18、移動相:水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))で分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(6.5 mg)および(5Z)-5-[(2-{[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル](3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(3.2 mg)を得た。

[0782] 実施例134

(5Z)-5-[(2-{[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル](3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(201.7 mg)のTHF(2.04 mL)溶液を-78℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(16.29 mg)を加えた。反応混合物を-78℃で10分攪拌した後、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(0.305 mL)を10分間かけてゆっくりと滴下した。さらに10分間攪拌した後、オキセタン-3-オン(44.0 mg)を加え、室温まで昇温した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、1M 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製し、さらに、HPLC(C18、移動相:水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))で分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(3.2 mg)およ

び(5Z)-5-[(2-[(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (6.5 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.05 (3H, s), 4.44 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.50-4.59 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.35 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 9.1, 1.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.01-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.47 (1H, s), 9.39 (1H, brs).

[0783] 実施例135

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (1.872 g) のTHF (50 mL) 溶媒にカリウム tert-ブトキシド (1.122 g) およびをオキシラン (1.1 mol/L THF溶液) (27.3 mL) を室温下に加え、反応混合物を60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にTHFを加え、不溶物をろ取し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。得られた混合物の酢酸エチル (10 mL) 溶液に4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (5 mL) を氷冷下に加え、1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をDMF (5 mL) とピリジン (5 mL) に溶解させ、アクリル酸 メチル (1.717 g) および (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(500 mg) を室温下に加え、60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶することにより標題化合物 (27 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01–2.38 (2H, m), 3.51 (4H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.66–4.87 (6H, m), 6.01 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.64–7.89 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.14 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 8.79 (1H, s).

[0784] 実施例136

メチル 4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

[0785] A) メチル 4-[(5-{(Z)-(2-オキソ-4-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

実施例96の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1.

[0786] B) メチル 4-[(5-{(Z)-[4-(メチルスルファニル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.1.

[0787] C) メチル 4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0788] 実施例137

N-(3-[(4Z, 5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-3-メチル-2-オキソ-1,3-チアゾリジン-4-イリデン]アミノ}プロピル)アセトアミド

N-(3-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル

]アミノ}プロピル)アセトアミド (220 mg) のTHF (2 mL) 溶液に炭酸カリウム (80 mg) およびヨウ化メチル (0.025 mL) のTHF (2 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンで再結晶してN-(3-{[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル](メチル)アミノ}プロピル)アセトアミド (25 mg) および標題化合物 (65 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.79 (3H, s), 1.84 (2H, tt, $J = 7.2, 6.3$ Hz), 3.09 (3H, s), 3.24 (2H, td, $J = 7.2, 5.4$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.01 (2H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 8.01-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.75 (1H, s).

[0789] 実施例138

(5Z)-4-アミノ-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

[0790] A) 5-イミノ-1-(フェニルカルボニル)イミダゾリジン-2-オン

ベンゾイルイソシアナート (14.7 g) のTHF (300 mL) 溶液にアミノアセトニトリル (5.6 g) を0 °Cで加え、室温下24時間攪拌した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより標題化合物 (12 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.27 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.45-7.58 (2H, m), 7.58-7.68 (1H, m), 7.87-8.06 (2H, m), 9.05 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 11.01 (1H, s).

[0791] B) (5Z)-4-アミノ-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0792] 実施例139

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

(5Z)-4-アミノ-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン (80 mg) のメタノール (5 mL) 溶液にN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミン (31 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、140 °Cで1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製した後、酢酸エチル/THFから再結晶して標題化合物 (35 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.61 (4H, q, J = 7.1 Hz), 2.72 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.88 (2H, s), 6.13 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.66-7.80 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, brs).

[0793] 実施例140

(5Z)-4-アミノ-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

[0794] A) 4-イミノ-1-メチル-3-(フェニルカルボニル)イミダゾリジン-2-オン

(メチルアミノ)アセトニトリル (3.50 g) の無水THF (200 mL) 溶液にベンゾイルイソシアナート (7.35 g) を氷冷下加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (10.7 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.03 (3H, s), 4.49 (2H, s), 7.47-7.55 (2H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.87 (2H, d, J = 7.7 Hz), 10.42 (1H, brs).

[0795] B) (5Z)-4-アミノ-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0796] 実施例141

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

(Z)-4-アミノ-5-((2-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-2H-インダゾール-5-イル)メチレン)-1-メチル-1H-イミダゾール-2(5H)-オン (28 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液にメチルアミン 塩酸塩 (4 mg) およびピリジン (10 mg) を加え、封管内でマイクロ波を照射し55 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を60 °Cで空気を吹き付けて濃縮し得られた残渣をDMSOに溶解させ分取HPLCに付し精製した (カラム : L-カラム2 ODS、溶媒 : 10 mM NH₄HCO₃ / MeCN) 。得られた標題化合物を含む溶出液を60 °Cで空気を吹き付けて濃縮し標題化合物 (15.8 mg) を得た。

[0797] 実施例142

(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン

1-(シアノメチル)-3-エチル尿素 (187.8 mg) のエタノール (6.7 mL) 溶液を氷冷し、カリウム tert-ブトキシド (180.4 mg) を加え、0 °Cで1.5時間攪拌した。1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (500.0 mg) とカリウム tert-ブトキシド (180.4 mg) を反応混合物に加え、加熱還流下5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。水層を再度酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (251.8 mg) を得た。

[0798] 実施例143

(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノ-3-メチルイミダゾリジン-2-オン

(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン (218.9 mg) と炭酸カリウム (94.3 mg) のDMF (2.3 mL) 溶液にヨウ化メチル (0.14 mL) を加えた。反応混合物を60 °Cで3時間攪拌し、さらに、ヨウ化メチル (0.14 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (16.3 mg) を、ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶して (4Z,5E)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-3-メチル-5-(メチルイミノ)イミダゾリジン-2-オン (26.4 mg) を得た。

[0799] 実施例144

(4Z,5E)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-3-メチル-5-(メチルイミノ)イミダゾリジン-2-オン

(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン (218.9 mg) と炭酸カリウム (94.3 mg) のDMF (2.3 mL) 溶液にヨウ化メチル (0.14 mL) を加えた。反応混合物を60 °Cで3時間攪拌し、さらに、ヨウ化メチル (0.14 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (26.4 mg) を、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して (4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノ-3-メチルイミダゾリジン-2-オン (16.3 mg) を得た。

[0800] 実施例145

(4Z)-4-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-

イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン

[0801] A) 1-(シアノメチル)-3-エチル尿素

イソシアナトエタン (7.18 g) とトリエチルアミン (60 g) のTHF (200 mL) 溶液にアミノアセトニトリル硫酸塩 (21 g) を加え、60 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ取し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた固体をヘキサンで洗浄することにより、標題化合物 (8.6 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.95–3.11 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.29 (1H, t, J = 4.9 Hz), 6.41 (1H, t, J = 5.5 Hz).

[0802] B) (4Z)-4-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン

1-(シアノメチル)-3-エチル尿素 (190 mg) のエタノール (10 mL) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (168 mg) を加え、室温下30分撹拌した。2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (186 mg) とカリウム *tert*-ブトキシド (168 mg) を反応混合物に加え、還流条件下5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶し、標題化合物 (70 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.00–1.16 (3H, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.98 (2H, s), 6.67 (1H, brs), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.78 (1H, brs), 10.22 (1H, brs).

[0803] 実施例146

(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン

(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン(963 mg)と炭酸カリウム(829 mg)のDMF(20 mL)溶液に室温下で、3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン 塩酸塩(474 mg)を加え室温で終夜反応させた。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物(100 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.33 (5H, m), 1.71 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.87 (6H, s), 3.45-3.57 (2H, m), 3.74 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.89 (2H, s), 6.68 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.24-7.35 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.15 (1H, s).

[0804] 実施例147

4-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノ-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾリジン-2-オン

(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン(481 mg)と炭酸カリウム(331 mg)のDMF(5 mL)溶液に室温下で、1-(2-クロロエチル)ピロリジン 塩酸塩(204 mg)を加え80 °Cで終夜反応させた。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製して標題化合物(120 mg)を得た。

[0805] 実施例148

(4Z)-4-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-イミノイミダゾリジン-2-オン

4-ニトロフェニルクロロホルマート (4.70 g) のTHF (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (3.04 g) とアミノアセトニトリル (1.68 g) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。析出物をろ取した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶した。得られた固体 (600 mg) のエタノール (10 mL) 溶液にN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミン (352 mg) とトリエチルアミン (304 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にカリウム tert-ブトキシド (340 mg) を加えて室温で1時間攪拌した後、2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (540 mg) とカリウム tert-ブトキシド (340 mg) を加え、還流条件下4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、ヘプタン/酢酸エチルから再結晶して標題化合物 (82 mg) を得た。

[0806] 実施例149

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2S,3S)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0807] A) tert-ブチル (2S,3S)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

2-[(2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル]プロパン-2-オール1/2シュウ酸塩 (2.00 g, W0200715567, A1, 2007) のTHF (30 mL) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した後、ジ-tert-ブチル ジカルボナート (2.78 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.36 g）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.18 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.27 (1.5H, s), 1.28 (1.5H, s), 1.32 (1.5H, s), 1.33 (1.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.47 (4.5H, s), 1.83–2.16 (3H, m), 3.16–3.35 (1H, m), 3.36–3.50 (1H, m), 3.86–4.01 (0.5H, m), 4.03–4.14 (0.5H, m).

[0808] B) (2S, 3S)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチルピロリジン 塩酸塩
実施例90の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

[0809] C) (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2S, 3S)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルスルファニル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (400 mg) のDMF (3 mL) とピリジン (1 mL) の混合溶液に (2S, 3S)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチルピロリジン 塩酸塩 (143 mg) を加え、室温で終夜攪拌し、70 °Cで1日攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ取した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶することにより標題化合物 (86 mg) を得た。

[0810] 上記の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表1に示す。表中のMSは実測値を示す。

なお、実施例150～355の化合物は、表1の参考実施例の欄に記載の実施例と同様にして製造した。

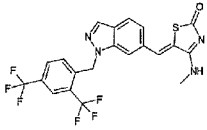
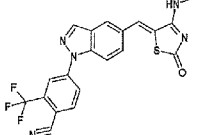
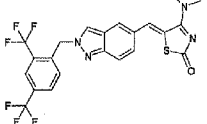
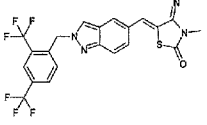
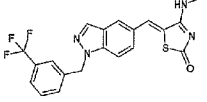
[0811]

[表1-1]

実施例番号	化合物名	構造式	塩	MS	参考実施例
1	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			485.1	
2	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
3	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			417.1	
4	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ブromo-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			563.0	
5	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				

[0812]

[表1-2]

6	(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			485.1	
7	4-(5-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル			428.1	
8	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(ジメチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			499.1	
9	(4E, 5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-3-メチル-4-(メチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-2-オン			499.1	
10	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			417.1	

[0813]

[表1-3]

11	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
12	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			486.1	
13	(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			486.0	
14	(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			485.1	
15	(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			499.1	

[0814]

[表1-4]

16	(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-4-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			499.1	
17	(5Z)-5-[(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
18	(5Z)-5-[(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(ジエチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
19	(5Z)-5-[(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			486.1	
20	4-(4-[(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル]-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル			428.1	

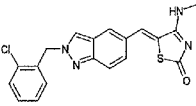
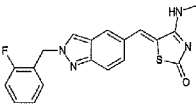
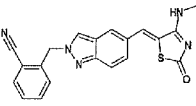
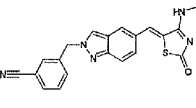
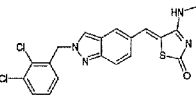
[0815]

[表1-5]

21	4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル			428.1	
22	エチル 4-(4-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドアート			474.1	
23	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			417.1	
24	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			433.1	
25	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-{{2-(ナフタレン-1-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			399.1	

[0816]

[表1-6]

26	(5Z)-5-([2-(2-クロロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			383.1	
27	(5Z)-5-([2-(2-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			367.1	
28	2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル			374.1	
29	3-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル			374.1	
30	(5Z)-5-([2-(2,3-ジクロロベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			417.0	

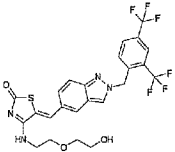
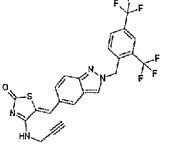
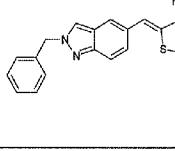
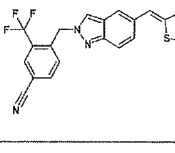
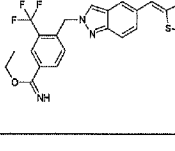
[0817]

[表1-7]

31	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-ピロリジン-1-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
32	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			541.0	
33	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			541.2	
34	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			527.0	
35	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			528.9	

[0818]

[表1-8]

36	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			559.1	
37	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			509.1	
38	(5Z)-5-[(2-ベンジル-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			349.1	
39	4-[(5-((2)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル)-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル			442.1	
40	エチル 4-[(5-((Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル)-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドアート			488.1	

[0819]

[表1-9]

41	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			431.1	
42	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			515.1	
43	(5Z)-5-([2-(ビフェニル-2-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			425.1	
44	(5Z)-5-([2-(2-ブロモベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			427.0	
45	(5Z)-5-({2-[(4'-メトキシビフェニル-2-イル)メチル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			455.1	

[0820]

[表1-10]

46	(5Z)-5-{[2-(2-tert-ブチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			405.1	
47	(5Z)-5-{[2-{2-ヒドロキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			447.0	
48	(5Z)-5-{[2-{[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			515.1	
49	(5Z)-5-{[2-{[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			451.0	
50	2-メチル-2-{2-[5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル]メチル]フェニル}プロパンニトリル			416.2	

[0821]

[表1-11]

51	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			418.1	
52	メチル 2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンゾアート			407.1	
53	2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]安息香酸			393.1	
54	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[2-{[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			421.1	
55	(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸			461.1	

[0822]

[表1-12]

56	(5E)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
57	2-メチルプロピル (5-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル}[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセタート			517.0	
58	2-(5-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド			460.1	
59	2-[[5-{{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]ベンズアミド			392.1	
60	(5Z)-5-({2-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			407.0	

[0823]

[表1-13]

61	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-[(1S)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			431.1	
62	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-[(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			431.1	
63	(5Z)-5-[(2-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			495.0	
64	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-[2-(トリフルオロメチル)-4-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			563.2	
65	(5Z)-5-[(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			555.1	

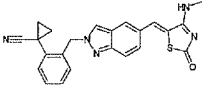
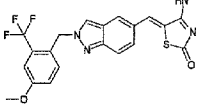
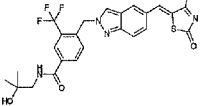
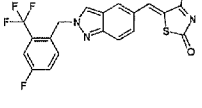
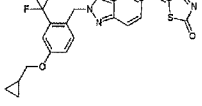
[0824]

[表1-14]

66	(5Z)-4-アゼチジン-1-イル-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			511.1	
67	メチル 4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート			475.1	
68	4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸			461.1	
69	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[2-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			418.0	
70	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			555.1	

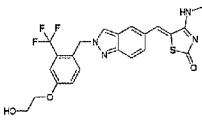
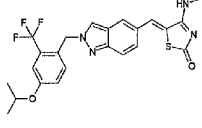
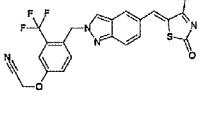
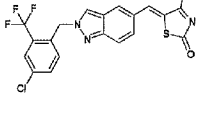
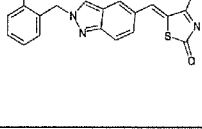
[0825]

[表1-15]

71	1-{2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキシ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}シクロプロパンカルボニトリル			414.1	
72	(5Z)-5-({2-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			447.0	
73	N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキシ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			532.1	
74	(5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			435.1	
75	(5Z)-5-({2-[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			487.1	

[0826]

[表1-16]

76	(5Z)-5-({2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			477.1	
77	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[4-(1-メチルエトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			475.1	
78	{4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ}アセトニトリル			472.1	
79	(5Z)-5-({2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			451.0	
80	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-(2-メチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			363.1	

[0827]

[表1-17]

81	(5Z)-5-([2-(2-エチルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			377.1	
82	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-([2-[2-(1-メチルエチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			391.1	
83	(5Z)-5-([2-(2-メトキシベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			379.1	
84	(5Z)-5-([2-[3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			495.0	
85	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-([2-[3-チオフェン-2-イル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			499.1	

[0828]

[表1-18]

86	3-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル			442.1	
87	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			541.1	
88	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			541.1	
89	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			555.1	
90	8-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン			622.1	

[0829]

[表1-19]

91	N-[(3S)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド			582.1	
92	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			572.2	
93	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			417.0	
94	(5Z)-4-[(3-アミノプロピル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		塩酸塩	528.1	
95	N-(3-{[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}プロピル)メタンサルホンアミド			606.1	

[0830]

[表1-20]

96	(5Z)-4-{{2-(ジエチルアミノ)エチル}アミノ}-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			502.2	
97	(5Z)-5-{{2-(2-シクロプロピルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			389.0	
98	(5Z)-5-({2-[2-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			399.1	
99	N-(3-{{(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル}(メチル)アミノ}プロピル)アセトアミド			584.2	
100	(5Z)-4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			540.1	

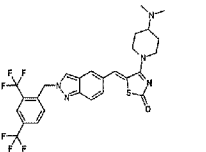
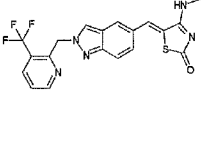
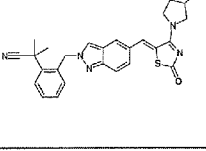
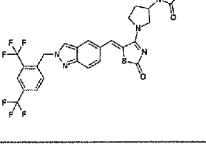
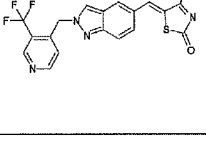
[0831]

[表1-21]

101	メチル 3-[5-({[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}メチル)-1H-テトラゾール-1-イル]プロパノアート			639.2	
102	2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-6-[(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-インダゾール-3-オン			515.1	
103	(5Z)-4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-5-({[2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
104	N-{(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-N ² ,N ² -ジメチルグリシンアミド			625.2	
105	N-{(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド			626.2	

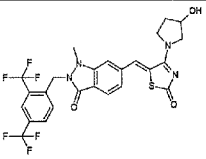
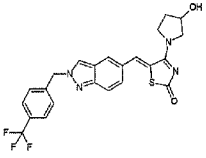
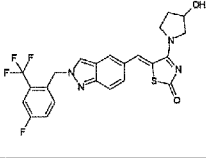
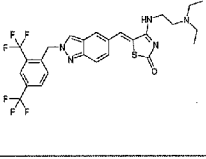
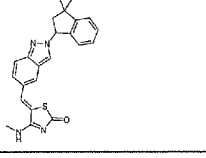
[0832]

[表1-22]

106	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			582.2	
107	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			418.1	
108	2-{2-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル			472.2	
109	1-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-3-エチル-1-メチル尿素			625.3	
110	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			418.1	

[0833]

[表1-23]

111	2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-インダゾール-3-オン			571.2	
112	(5Z)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-[(2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			473.2	
113	(5Z)-5-[(2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			491.2	
114	(5Z)-5-[(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		1/2 フマル酸 塩	570.2	
115	(5Z)-5-[[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			403.2	

[0834]

[表1-24]

116	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[(2-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			445.2	
117	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-({2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			586.2	
118	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-エトキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			569.2	
119	(5Z)-5-({2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			505.2	
120	2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル			434.2	

[0835]

[表1-25]

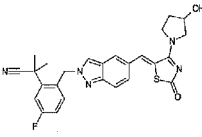
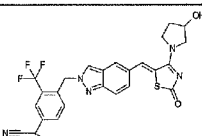
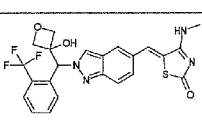
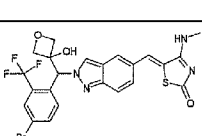
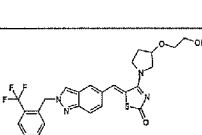
121	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			605.2	
122	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メチル-2H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			499.2	
123	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			610.2	
124	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-({2-[2-(ジエチルアミノ)エチル]エチル}アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			614.3	
125	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		2 塩酸塩	570.3	

[0836] [表1-26]

126	N-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルアセトアミド			610.3	
128	(5Z)-5-{{1-(シクロヘキシルメチル)-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			355.2	
129	(5Z)-5-[[2-(シクロプロピル[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			457.1	
130	(5Z)-5-{{2-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン}-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			417.1	

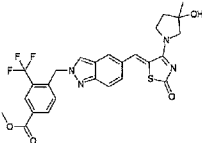
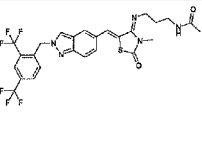
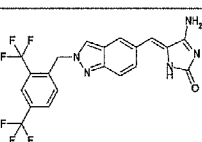
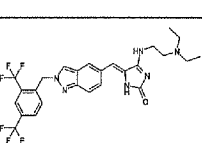
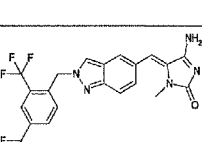
[0837]

[表1-27]

131	2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル			490.2	
132	2-{4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-メチルプロパンニトリル			540.2	
133	(5Z)-5-[(2-{(3-ヒドロキシオキサセタン-3-イル)[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			489.1	
134	(5Z)-5-[(2-{[4-プロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](3-ヒドロキシオキサセタン-3-イル)メチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				
135	(5Z)-5-[(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				

[0838]

[表1-28]

136	メチル 4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート			545.2	
137	N-(3-[(4Z,5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン}-3-メチル-2-オキソ-1,3-チアゾリジン-4-イリデン]アミノ)プロピル)アセトアミド			584.2	
138	(5Z)-4-アミノ-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			454.2	
139	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン				
140	(5Z)-4-アミノ-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			468.1	

[0839]

[表1-29]

141	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			482.2	
142	(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン			482.2	
143	(4Z)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノ-3-メチルイミダゾリジン-2-オン			496.2	
144	(4Z,5E)-4-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-3-メチル-5-(メチルイミノ)イミダゾリジン-2-オン			510.2	
145	(4Z)-4-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン				

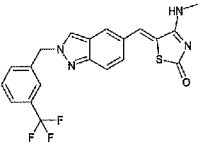
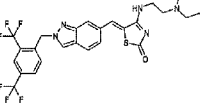
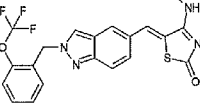
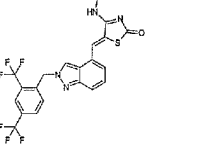
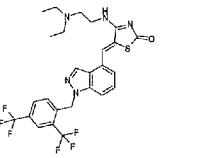
[0840]

[表1-30]

146	(4Z)-4-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-エチル-5-イミノイミダゾリジン-2-オン				
147	(4Z)-4-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-エチル-5-イミノ-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾリジン-2-オン			579.2	
148	(4Z)-4-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-イミノイミダゾリジン-2-オン			553.2	
149	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[(2S,3S)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			597.3	
150	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-6-イル)メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			485.1	実施例3工程B

[0841]

[表1-31]

151	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			417.1	実施例3工程B
152	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-{{2-(ジエチルアミノ)エチル}アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			570.2	実施例2
153	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン				実施例3工程B
¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.06 (3H, s), 5.77 (2H, s), 7.23-7.32 (1H, m), 7.33-7.57 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.39 (1H, brs).					
154	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			485.1	実施例3工程B
155	(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}メチリデン)-4-{{2-(ジエチルアミノ)エチル}アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			570.2	実施例2

[0842]

[表1-32]

156	(5Z)-5-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル)メチリデン)-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			543.2	実施例2
157	(5Z)-5-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			571.2	実施例2
158	(5Z)-5-[(2-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			499.1	実施例3工程B
159	(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			557.2	実施例2
160	(5Z)-5-[(2-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			557.2	実施例2

[0843]

[表1-33]

161	(5Z)-5-[(2-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2H-インダゾール-4-イル)メチリデン]-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			499.1	実施例3工程B
162	(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-インダゾール-4-イル)メチリデン]-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			557.2	実施例2
163	(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ペンジル]-1H-インダゾール-4-イル)メチリデン]-4-[[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			582.1	実施例2
164	(5Z)-5-[(1-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ペンジル]-1H-インダゾール-4-イル)メチリデン]-4-[[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			565.1	実施例2
165	(5Z)-5-[(2-{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ペンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			543.1	実施例2

[0844]

[表1-34]

166	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			539.2	実施例31工程C
167	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			543.1	実施例32
168	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			555.1	実施例32
169	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			555.2	実施例96工程C
170	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[エチル(2-メトキシエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			557.1	実施例32

[0845]

[表1-35]

171	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-チオモルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		557.0	実施例32
172	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[エチル(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		571.2	実施例31工程C
173	1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド		582.0	実施例32
174	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		583.1	実施例32
175	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		583.2	実施例31工程C

[0846]

[表1-36]

176	(5Z)-4-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		587.1	実施例32
177	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		632.1	実施例32
178	(5Z)-4-[ベンジル(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		633.1	実施例32
179	1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル		640.2	実施例32
180	N-[(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド		582.1	実施例32

[0847]

[表1-37]

181	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(ジプロピルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			555.1	実施例32
182	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			569.1	実施例32
183	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			556.1	実施例32
184	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			568.1	実施例32
185	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			568.1	実施例32

[0848]

[表1-38]

186	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		582.1	実施例32
187	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		584.2	実施例96工程C
188	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		584.1	実施例32
189	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[エチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		590.1	実施例32
190	(5Z)-4-{ベンジル[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		632.2	実施例32

[0849]

[表1-39]

191	(5Z)-4-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			559.1	実施例32
192	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(4-ホルホルン-4-イルピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			624.2	実施例32
193	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			618.1	実施例32
194	4-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピペラジン-2-オン			554.1	実施例32
195	8-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン			685.2	実施例32

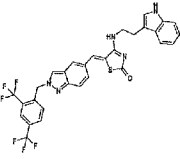
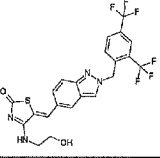
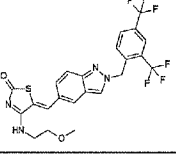
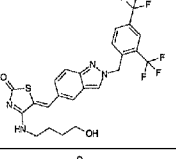
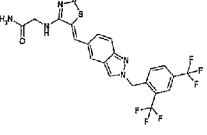
[0850]

[表1-40]

196	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			589.1	実施例32
197	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			555.0	実施例35
198	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[3-(メチルスルファニル)プロピル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			559.0	実施例35
199	N ³ -[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-β-アラニンアミド			541.9	実施例35
200	3-[[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ]アゼパン-2-オン			582.0	実施例35

[0851]

[表1-41]

201	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル} メチリデン)-4-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			614.3	実施例35
202	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル} メチリデン)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			515.0	実施例35
203	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル} メチリデン)-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			529.1	実施例96工程C
204	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル} メチリデン)-4-[(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			543.1	実施例31工程C
205	N ² -[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル} メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]グリシンアミド			528.0	実施例35

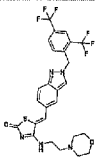
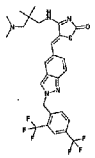
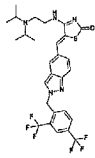
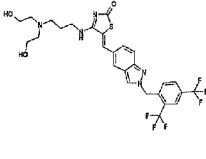
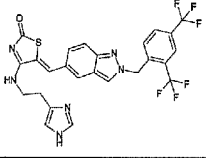
[0852]

[表1-42]

206	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			571.1	実施例35
207	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-チオフェン-2-イルエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			581.0	実施例35
208	エチル N-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-β-アラニナート			571.0	実施例35
209	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-ピリジン-4-イルエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			576.0	実施例35
210	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			582.1	実施例35

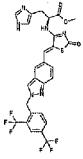
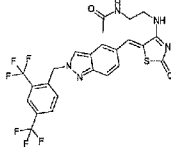
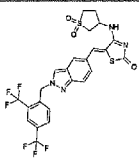
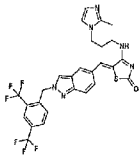
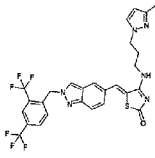
[0853]

[表1-43]

211	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-ホルホリン-4-イルエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			584.1	実施例35
212	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			584.2	実施例96工程C
213	(5Z)-4-({2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}アミノ)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			598.1	実施例35
214	(5Z)-4-({3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル}アミノ)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			616.1	実施例35
215	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			565.1	実施例35

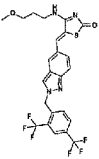
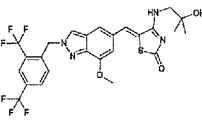
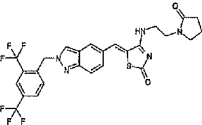
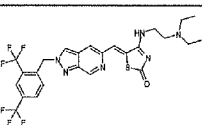
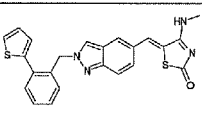
[0854]

[表1-44]

216	メチル N-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]-L-ヒスチジナート		623.0	実施例35
217	N-(2-{{[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}エチル)アセトアミド		556.1	実施例35
218	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(1,1-ジオキシドトラヒドロチオフェン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		589.0	実施例35
219	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{{[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		593.1	実施例35
220	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{{[3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		593.0	実施例35

[0855]

[表1-45]

221	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3-メトキシプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			543.1	実施例35
222	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-メトキシ-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			573.1	実施例2
223	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(2-オキシピロリジン-1-イル)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			582.1	実施例2
224	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			571.1	実施例2
225	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-([2-(2-チオフェン-2-イルベンジル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			431.0	実施例45

[0856]

[表1-46]

226	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		544.1	実施例2
227	(5Z)-4-アゼパン-1-イル-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		553.2	実施例31工程C
228	{[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}アセトニトリル		510.1	実施例31工程C
229	4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキシ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド		460.0	実施例59工程C
230	1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アゼチジン-3-カルボン酸		555.1	実施例70

[0857]

[表1-47]

231	(5Z)-5-(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			541.1	実施例65
232	N-(シアノメチル)-4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキシノ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			499.1	実施例73
233	N-メチル-4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキシノ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			474.1	実施例73
234	N,N-ジメチル-4-[(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキシノ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			488.1	実施例73
235	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			557.1	実施例31工程C

[0858]

[表1-48]

236	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		545.1	実施例31工程C
237	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-({2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エチル}アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		572.2	実施例31工程C
238	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		568.2	実施例31工程C
239	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		556.1	実施例31工程C
240	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-[2-{[3-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]メチル}-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		493.1	実施例45

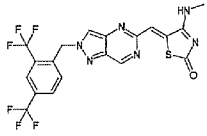
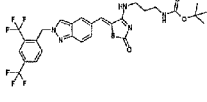
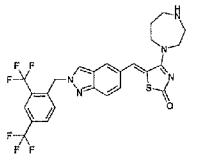
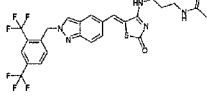
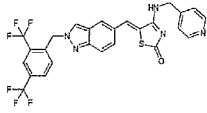
[0859]

[表1-49]

241	(5Z)-4-(メチルアミノ)-5-({2-[4-チオフェン-2-イル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		499.1	実施例45
242	(5Z)-5-({2-[4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		433.1	実施例3工程B
243	N-[(3S)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル]-2,2-トリフルオロアセトアミド		636.1	実施例65
244	1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピペリジン-4-カルボニトリル		564.1	実施例96工程C
245	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(オキシタン-3-イルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		527.1	実施例96工程C

[0860]

[表1-50]

246	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			487.1	実施例3工程B
247	tert-ブチル (3-[[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ]プロピル)カルバマート			628.2	実施例96工程C
248	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(1,4-ジアゼパネン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			554.2	実施例96工程C
249	N-(3-[[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ]プロピル)アセトアミド			570.1	実施例91工程B
250	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			562.1	実施例96工程C

[0861]

[表1-51]

251	(5Z)-4-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		491.1	実施例31工程C
252	(5Z)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		473.1	実施例31工程C
253	tert-ブチル {1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アゼチジン-3-イル}カルバマート		626.2	実施例87
254	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(1H-テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		553.1	実施例34
255	tert-ブチル {(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}カルバマート		640.2	実施例96工程C

[0862]

[表1-52]

256	(5Z)-4-[(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			630.2	実施例96工程C
257	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			568.2	実施例96工程C
258	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			593.1	実施例87
259	メチル 1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-カルボキシレート			583.1	実施例89
260	(5Z)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-({2-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			487.1	実施例65

[0863]

[表1-53]

261	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		582.2	実施例96工程C
262	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		570.2	実施例96工程C
263	tert-ブチル 2-({[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート		654.2	実施例96工程C
264	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(ピロリジン-2-イル)メチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		554.2	実施例103
265	1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-カルボニトリル		550.2	実施例89

[0864]

[表1-54]

266	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			542.2	実施例96工程C
267	tert-ブチル 3-[[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート			640.2	実施例96工程C
268	2-{2-[(5-{(Z)-[4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル			501.3	実施例2
269	2-{2-[(5-{(Z)-[4-{[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ}-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル			490.2	実施例2
270	tert-ブチル {1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}メチルカルバマート			654.2	実施例96工程C

[0865]

[表1-55]

271	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		540.2	実施例100
272	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		554.2	実施例100
273	(5Z)-4-[(1-アセチルピロリジン-3-イル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		582.2	実施例91工程B
274	N-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-N-メチルアセトアミド		596.2	実施例91工程B
275	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		554.2	実施例96工程C

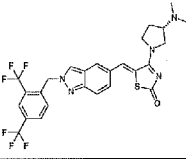
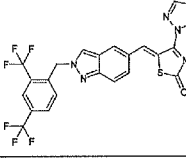
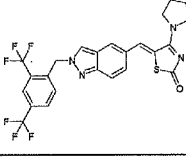
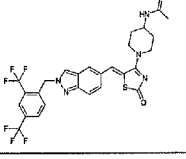
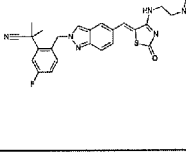
[0866]

[表1-56]

276	(5Z)-4-([2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ)-5-([2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			502.2	実施例2
277	(5Z)-4-([2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ)-5-([2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			520.2	実施例2
278	1-[(3R)-1-[(5Z)-5-([2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル]-3-エチル尿素			611.2	実施例109
279	(5Z)-5-([2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-[3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			596.3	実施例31工程C
280	(5Z)-5-([2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			569.2	実施例31工程C

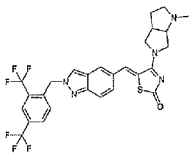
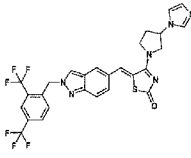
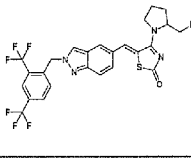
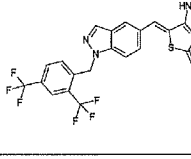
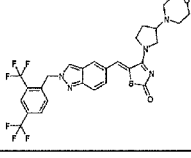
[0867]

[表1-57]

281	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		568.2	実施例31工程C
282	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		524.2	実施例31工程C
283	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		539.2	実施例31工程C
284	N-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピペリジン-4-イル}アセトアミド		596.2	実施例96工程C
285	2-{2-[(5-{(Z)-[4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-2-オキシ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-5-フルオロフェニル}-2-メチルプロパンニトリル		519.3	実施例2

[0868]

[表1-58]

286	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			580.2	実施例31工程C
287	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			591.2	実施例117工程C
288	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{2-[(ジエチルアミノ)メチル]ピロリジン-1-イル}-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			610.3	実施例31工程C
289	(5Z)-5-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			485.1	実施例3工程B
290	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-モルホリン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			610.3	実施例31工程C

[0869]

[表1-59]

291	(5Z)-4-(1,3'-ビピロリジン-1'-イル)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		594.3	実施例31工程C
292	tert-ブチル 4-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート		640.3	実施例96工程C
293	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		569.2	実施例96工程C
294	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(1-メチル-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-7-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		594.3	実施例31工程C
295	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-2(5H)-オン		540.2	実施例100

[0870]

[表1-60]

296	(5Z)-5-([2-(シクロヘキシルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			355.2	実施例3工程B
297	2-メチル-2-[4-([5-([Z]-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル)-2H-インダゾール-2-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンニトリル			484.1	実施例31工程C
298	(5Z)-5-([2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			611.2	実施例96工程C
299	(5Z)-5-([2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-([2-(ジメチルアミノ)エチル][2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			630.2	実施例96工程C
300	(5Z)-5-([2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル]メチリデン)-4-(4-メトキシピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			569.2	実施例96工程C

[0871]

[表1-61]

301	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			569.2	実施例96工程C
302	2-{5-フルオロ-2-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]フェニル}-2-メチルプロパンニトリル			504.3	実施例96工程C
303	4-(5-{(Z)-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル			428.1	実施例3工程B
304	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-{[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミノ}-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン				実施例139
	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.35-1.74 (4H, m), 1.82-2.14 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.88-3.00 (1H, m), 3.35-3.48 (2H, m), 5.97 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.14-7.28 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.71 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, brs).				
305	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			524.1	実施例139

[0872]

[表1-62]

306	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		538.2	実施例139
307	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		556.2	実施例139
308	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		542.1	実施例139
309	(4Z)-4-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-エチル-5-イミノ-3-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]イミダゾリジン-2-オン		593.3	実施例146
310	(4Z)-4-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-エチル-5-イミノ-3-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)プロピル]イミダゾリジン-2-オン			実施例146
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.70 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.19 (2H, s), 5.90 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (2H, brs), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, brs), 7.99 (2H, s), 8.15 (1H, s).				

[0873]

[表1-63]

311	(5Z)-5-(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			526.2	実施例141
312	(5Z)-5-(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-(シクロペンチルアミノ)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			536.2	実施例141
313	(5Z)-5-(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-メチル-4-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			552.2	実施例141
314	N-(2-[(5Z)-5-(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-メチル-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ)エチル)アセトアミド			553.1	実施例141
315	N ³ -[(5Z)-5-(2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-メチル-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル]-β-アラニンアミド			539.2	実施例141

[0874]

[表1-64]

316	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-メチル-4-[[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		593.2	実施例141
317	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		512.1	実施例141
318	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		526.2	実施例141
319	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		540.2	実施例141
320	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-(シクロヘキシルアミノ)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		550.2	実施例141

[0875]

[表1-65]

321	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-ピロリジン-1-イル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			522.2	実施例141
322	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			552.2	実施例141
323	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			552.2	実施例141
324	1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド			579.2	実施例141
325	N-{1-[(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}アセトアミド			579.2	実施例141

[0876]

[表1-66]

326	(5Z)-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		580.2	実施例141
327	N-{1-[(5Z)-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-2-オキシノ-2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}-N-エチルアセトアミド		607.2	実施例141
328	N-{(3R)-1-[(5Z)-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-2-オキシノ-2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル]ピロリジン-3-イル}アセトアミド		579.2	実施例141
329	(5Z)-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		539.2	実施例141
330	(5Z)-5-({2-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン		553.2	実施例141

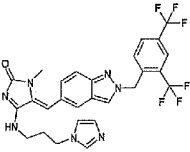
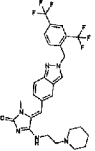
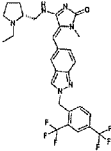
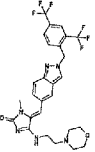
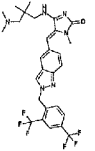
[0877]

[表1-67]

331	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			559.2	実施例141
332	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			559.2	実施例141
333	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			559.2	実施例141
334	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			567.3	実施例141
335	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-[(2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			573.2	実施例141

[0878]

[表1-68]

336	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			576.2	実施例141
337	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-メチル-4-[(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			579.2	実施例141
338	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-([(2R)-1-エチルピロリジン-2-イル]メチル)アミノ)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			579.2	実施例141
339	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-1-メチル-4-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			581.2	実施例141
340	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			581.3	実施例141

[0879]

[表1-69]

341	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[3-(ジエチルアミノ)プロピル]アミノ}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			581.3	実施例141
342	(5Z)-4-({2-(4-アミノフェニル)エチル}アミノ)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			587.2	実施例141
343	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-({2-(フェニルアミノ)エチル}アミノ)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			587.2	実施例141
344	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			595.2	実施例141
345	(5Z)-4-({2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}アミノ)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			595.3	実施例141

[0880]

[表1-70]

346	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-[(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			607.3	実施例141
347	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-({3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル}アミノ)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			608.3	実施例141
348	(5Z)-4-[(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			627.3	実施例141
349	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			565.2	実施例141
350	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-({3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル}アミノ)-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			590.2	実施例141

[0881]

[表1-71]

351	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			526.2	実施例141
352	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-1-メチル-4-[(3-ピペリジン-1-イルプロピル)アミノ]-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			593.3	実施例141
353	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[(3-メトキシプロピル)アミノ]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			540.2	実施例141
354	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン			552.2	実施例141
355	4-{5-[(Z)-(1-エチル-5-イミノ-2-オキソイミダゾリジン-4-イリデン)メチル]-1H-インダゾール-1-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル				実施例145 工程B
	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.58 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.75 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, s), 8.30-8.49 (3H, m), 8.57 (1H, s), 8.86 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).				

[0882] 実施例356

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](2-メトキシエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0883] 実施例357

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0884] 実施例358

4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

メチル 4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート (1.66 g) のメタノール (15.2 mL) 溶液に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.05 mL) を加えた。反応混合物を 50 °C にて 10 分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) に付し、目的画分を減圧下濃縮して、粗製の 4-[(5-{(Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (747.9 mg) を得た。この粗製物 (210.9 mg)、N¹-((エチルイミノ)メチレン)-N³, N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩 (120 mg) および 1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール (85 mg) を DMF (0.696 mL) に溶解し、2M ジメチルアミン水溶液 (0.313 mL) を加えた。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (13.8 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (3H, d, J = 9.2 Hz), 1.87-1.99 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.88 (3H, brs), 2.99 (3H, brs), 3.62-3.75 (1H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 4.01-4.19 (1H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 5.06 (1H, s), 5.93 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52-7.61 (1H, m), 7.64-7.76 (2H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.12-8.17 (1H, m), 8.75 (1H, s).

[0885] 実施例359

(5Z)-5-({2-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例358と同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (3H, d, J = 9.2 Hz), 1.87-1.98 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.21-2.26 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.82-3.93 (1H, m), 4.01-4.09 (3H, m), 4.23-4.34 (3H, m), 5.06 (1H, s), 5.95 (2H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.69-7.75 (1H, m), 7.78-7.88 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.11-8.19 (1H, m), 8.77 (1H, s).

[0886] 実施例360

(5Z)-5-[(2-{4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンジル}-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例358と同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (3H, d, J = 8.9 Hz), 1.91-1.97 (1H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 3.61-3.93 (4H, m), 4.18-4.37 (2H, m), 4.45 (3H, s), 5.06 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.95 (2H, s), 6.94-7.01 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.65-7.76 (2H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.12-8.18 (1H, m), 8.77 (1H, s).

[0887] 実施例361

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル][2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0888] 実施例362

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-[[2-(ジエチルアミノ)エチル](2-メトキシエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例96の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

[0889] 実施例363

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例106の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0890] 実施例364

(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

実施例106の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0891] 実施例365

(5Z)-5-({2-[4-(3-フルオロオキセタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0892] A) [4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール

4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(24 g)のTHF(300 mL)溶液に2M ボラン・THF錯体THF溶液(135 mL)を加えた。反応混合物を加熱還流下にて30分間攪拌し、メタノール(50 mL)を氷冷下にて加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、1N水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物(23.0 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (1H, brs), 4.84 (2H, s), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

.

[0893] B) 2-{[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}テトラヒドロ-2H-ピラン

[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(23 g)のジクロロメタン(500 mL)溶液に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(12 g)とp-トルエンスルホン酸1水和物(950 mg)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、炭酸カリウム(2.4 g)を加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物(30.6 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54–1.88 (6H, m), 3.54–3.57 (1H, m), 3.84–3.90 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

[0894] C) 3-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキセタン-3-オール

2-{[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}テトラヒドロ-2H-ピラン(30.6 g)のTHF(500 mL)溶液に2.5M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(40 mL)を -78°C で加えた。反応混合物を -78°C で15分間攪拌し、3-オキセタノン(7.2 g)のTHF(40 mL)溶液を加えた。反応混合物を 0°C で15分間攪拌し、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物(27.2 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55–1.89 (6H, m), 3.31 (1H, s), 3.55–3.58 (1H, m), 3.87–3.93 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 4.86 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.92 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (1H, s).

[0895] D) 2-{[4-(3-フルオロオキセタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}テトラヒドロ-2H-ピラン

3-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキセタン-3-オール(16.0 g)のジクロロメタン(250 mL)溶

液を-78 °Cに冷却し、ジエチルアミノ硫黄 トリフルオリド(6.7 mL)のジクロロメタン(20 mL)溶液を加えた。反応混合物を-78 °Cで15分間、0 °Cで15分間攪拌し、3N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物(7.0 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57–1.90 (6H, m), 3.56–3.59 (1H, m), 3.87–3.93 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 3.4$ Hz), 4.85 (2H, dd, $J = 20.4, 8.4$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.13 (2H, dd, $J = 20.8, 8.4$ Hz), 7.76–7.84 (3H, m).

[0896] E) [4-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール

2-{[4-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}テトラヒドロ-2H-ピラン(7.0 g)およびp-トルエンスルホン酸1水和物(190 mg)のメタノール(400 mL)溶液を室温で終夜攪拌し、炭酸ナトリウム(300 mg)を加え、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物(4.75 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.84 (2H, dd, $J = 20.0, 8.8$ Hz), 4.92 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.14 (2H, dd, $J = 20.8, 8.8$ Hz), 7.77–7.85 (3H, m).

[0897] F) (5Z)-5-({2-[4-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[4-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(500 mg)のジクロロメタン(10 mL)溶液にトリエチルアミン(2.1 mL)およびメタンスルホニルクロリド(0.17 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をDMF(7

mL)に溶解し、1H-インダゾール-5-カルバルデヒド (290 mg) および炭酸セシウム (1.9 g) を加えた。反応混合液を55 °Cで30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、2-[4-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (166 mg) を得た。2-[4-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-カルバルデヒド (166 mg)、4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン (85 mg) およびカリウムt-ブトキシド (150 mg) のエタノール (20 mL) 溶液を70 °Cで終夜攪拌し、反応混合物の溶媒を減圧下一部留去した。残渣をメタノールで希釈し、ろ取した後、分取HPLCで精製して標題化合物 (13 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (2H, qd, J = 12.5, 3.5 Hz), 1.43-1.59 (1H, m), 1.73 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.07 (2H, td, J = 12.0, 1.3 Hz), 2.86 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.48 (1H, s), 3.52 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.65 (2H, s), 4.86 (2H, dd, J = 20.8, 8.0 Hz), 5.12 (2H, dd, J = 20.8, 8.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0898] 実施例366

(5Z)-5-({2-[4-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

[0899] A) 3-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキシタン-3-イル アセタート

3-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキシタン-3-オール (8.4 g) のジクロロメタン (85 mL) 溶液を5 °Cに冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (10.6 mL)、N,N-ジメチルアミノピリジン (305 mg) および無水酢酸 (2.9 mL) を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、1N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水、飽和

炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮して標題化合物(9.3 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57–1.89 (6H, m), 2.16 (3H, s), 3.55–3.58 (1H, m), 3.86–3.91 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 4.90 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.05 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0900] B) 3-[4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]オキセタン-3-イル アセタート

3-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキセタン-3-イル アセタート(9.3 g)およびピリジウム *p*-トルエンスルホナート(1.4 g)のエタノール(250 mL)溶液を55 °Cで1時間攪拌し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製して標題化合物(4.3 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (3H, s), 4.89 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.05 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0901] C) (5Z)-5-({2-[4-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン

3-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキセタン-3-イル アセタート(1.5 g)のジクロロメタン(17 mL)溶液にトリエチルアミン(2.1 mL)およびメタンスルホニルクロリド(0.44 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をDMF(17 mL)に溶解し、1H-インダゾール-5-カ

ルバルデヒド (760 mg) および炭酸セシウム (5.1 g) を加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、3-{4-[(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキセタン-3-イル アセタートおよび3-{4-[(5-ホルミル-1H-インダゾール-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}オキセタン-3-イル アセタートの1:2混合物(560 mg)を得た。本混合物(560 mg)、4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン(290 mg)およびカリウムt-ブトキシド(504 mg)のエタノール(15 mL)溶液を70 °Cで終夜攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下一部留去し、ろ取した後、分取HPLCで精製して標題化合物(45 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.13 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.89 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.91 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.45 (1H, s).

[0902] 上記の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した実施例化合物356~366を以下の表1-72~表1-74に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0903]

[表1-72]

実施例番号	化合物名	構造式	塩	MS	参考実施例
356	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](2-メトキシエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			600.2	実施例96工程C
357	(5Z)-5-((2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			569.2	実施例96工程C
358	4-[(5-((Z)-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,3-チアゾール-5(2H)-イリデン]メチル)-2H-インダゾール-2-イル)メチル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			588.2	
359	(5Z)-5-((2-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			570.2	実施例358
360	(5Z)-5-[(2-[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル)メチリデン]-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			586.2	実施例358

[0904]

[表1-73]

361	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-([2-(ジエチルアミノ)エチル][2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			658.3	実施例96工程C
362	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-([2-(ジエチルアミノ)エチル](2-メトキシエチル)アミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			628.2	実施例96工程C
363	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-6-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			582.2	実施例106工程B
364	(5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}メチリデン)-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			583.2	実施例106工程B
365	(5Z)-5-({2-[4-(3-フルオロオキシetan-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			491.0	

[0905] [表1-74]

366	(5Z)-5-({2-[4-(3-ヒドロキシオキシetan-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-2(5H)-オン			489.1	

[0906] 試験例 1 ERR α リガンド結合ドメインを用いたHTRFアッセイ系での化合物評価

5 nM GST-ERR α リガンド結合ドメイン (終濃度1.25 nM) を含むアッセイバッファー (25 mM HEPES、100 mM NaCl、1 mM DTT、0.1% BSA) を384 well plateに添加し、次いで、40 μ MのN-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2-シアノ-3-[3-メトキシ-4-[2,4-ジ(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペンアミド (XCT-790) (終濃度10 μ M)、または、12 μ Mの化合物 (終濃度3 μ M) を添加した。さらに、XL665 conjugated

Streptavidine、Eu³⁺ criptate conjugated GST抗体及び200 nMビオチン化S RC-1 (676-700) (終濃度100 nM) を含むアッセイバッファーを添加し、室温で、2時間反応した。マルチプレートリーダーEnvision (パーキンエルマー社) により、320 nmで励起後、620 nmと665 nmの蛍光値を測定し、665/620 ratio値を算出した。化合物無添加時を0%、終濃度10 μ MのXCT-790添加時を100%として、化合物の逆作動活性を百分率で算出した。結果を表2に示す。

[0907] [表2]

実施例番号	3 μ M における阻害率(%)
2	95
5	91
33	101
34	95
37	99
96	99

[0908] 表2の結果から明らかなとおり、本発明化合物は、優れたERR α 逆作動活性を有する。

[0909] 試験例2 293T細胞を用いたレポーターアッセイ系での化合物評価

ヒト腎臓由来の293T細胞を150 cm²フラスコに6,000,000 cells播き、培地 (10% 非働化Fetal Bovine Serum sterile filtered (FBS)、50 μ g/ml Gentamicin、10 mM HEPES buffer (pH7.4) を含むDMEM培地) 中で、37°C、5%CO₂存在下、1日間培養した。

次いで、GAL4のDNA結合ドメインとERR全長を含む融合タンパク質をコードする遺伝子を有するベクターDNAとGAL4結合配列の下流にルシフェラーゼ遺伝子を融合したベクターDNAをリポフェクション法によってコトランスフェクションし、37°C、5%CO₂存在下で1日間培養した。細胞を回収後、384 well plateに15,000 cells播種し、37°C、5%CO₂存在下で3時間培養した。さらに、50 μ MのN-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2-シアノ-3-

3-メトキシ-4-[2,4-ジ(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]フェニル]プロペンアミド (XCT-790) (終濃度10 μM)、または、15 μM の化合物(終濃度3 μM)を添加して、37°C、5%CO₂存在下で1日間培養した。ルシフェラーゼ活性は、マルチプレートリーダーEnvision(パーキンエルマー社)を用いて測定した。化合物無添加を0%、終濃度10 μM のXCT-790添加により阻害されるルシフェラーゼ活性を100%として、化合物の逆作動活性を百分率で算出した。結果を表3に示す。

[0910] [表3]

実施例番号	3 μM における阻害率(%)
2	77
5	49
33	89
34	71
37	65
96	82

[0911] 表3の結果から明らかとなっており、本発明化合物は、優れたER α 逆作動活性を有する。

[0912] 製剤例1

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例1で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg

1 カプセル 180mg

上記(1)、(2)および(3)の全量と5mgの(4)を混和した後、

顆粒化し、これに残りの（４）を５ｍｇ加えて、全体をゼラチンカプセルに封入する。

[0913] ２．錠剤

（１）実施例１で得られた化合物	１０ｍｇ
（２）ラクトース	３５ｍｇ
（３）コーンスターチ	１５０ｍｇ
（４）微結晶セルロース	３０ｍｇ
<u>（５）ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>５ｍｇ</u>
１錠	２３０ｍｇ

上記（１）、（２）および（３）の全量と２０ｍｇの（４）および２．５ｍｇの（５）を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの（４）を１０ｍｇおよび（５）を２．５ｍｇ加えて加圧成型し、錠剤とする。

産業上の利用可能性

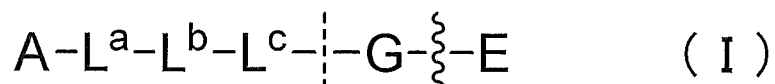
[0914] 本発明の化合物は、ＥＲＲ α モジュレーター（特に、逆作動薬）としての優れた活性を有するため、例えば、悪性腫瘍（例、乳癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌）等のＥＲＲ α 関連疾患の予防または治療薬として有用である。

[0915] 本出願は、日本で出願された特願２０１１－２２０３８８を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1] 式

[化1]



〔式中、Aは、置換基を有していてもよい環状基を；

L^a は、結合手、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1}-$ または $-NR^{L1}-CO-$ を；

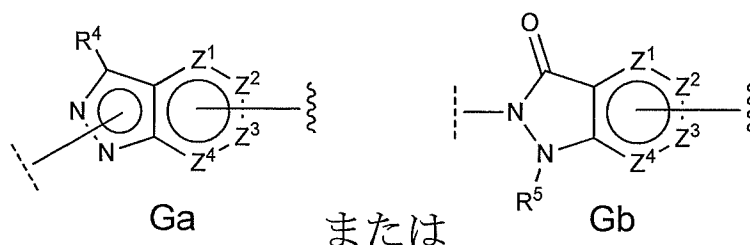
L^b は、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-3} アルキレン基を；

L^c は、結合手、 $-CO-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR^{L2}-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^{L2}-SO_2-$ を；

R^{L1} および R^{L2} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはアシル基を；

Gは、式

[化2]



(式中、

Z^1 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z1}-$ を；

Z^2 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z2}-$ を；

Z^3 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z3}-$ を；

Z^4 は、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z4}-$ を；

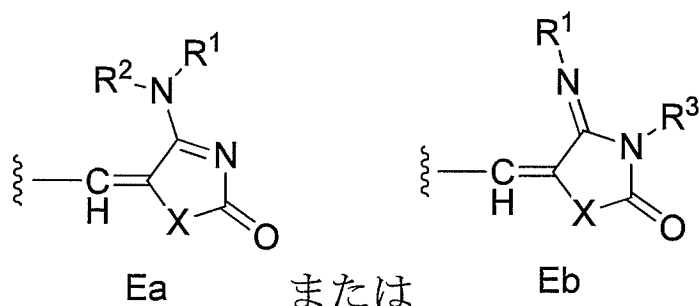
R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} および R^{Z4} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を；

R^4 は、水素原子または置換基を；

R^5 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）で表される基を；

Eは、式

[化3]



(式中、Xは、 $-S-$ 、 $-O-$ または $-NR^X-$ を； R^1 、 R^2 、 R^3 および R^X は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはアシル基を示す。 R^1 と R^2 とは、隣接する窒素原子とともに、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。)で表される基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2]

Aが、

(1) (a) ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(b) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキル-シリル- C_{1-6} アルコキシ基および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6}

アルコキシ基；

(c) ハロゲン原子、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) カルボキシ基、

(g) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(h) カルバモイル基、

(i) ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（ここにおいて、置換されていてもよい 2 つの C_{1-6} アルキル基が、隣接する窒素原子とともにヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 6 員含窒素複素環を形成していてもよい）、

(j) C_{1-6} アルコキシカルボンイミドイル基、

(k) 1 ないし 3 個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(l) C_{6-10} アリール基、

(m) 5 または 6 員の芳香族複素環基、および

(n) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基；

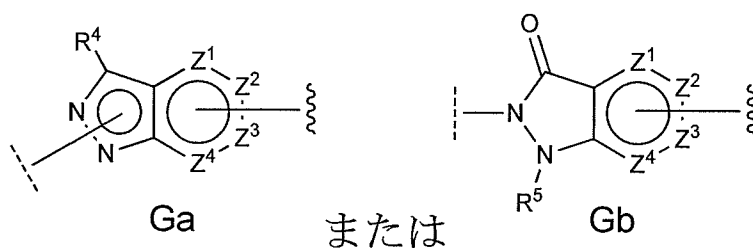
(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基；または

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

- [請求項3] L^a が、結合手であり；
 L^b が、
 (1) 結合手、または
 (2) (a) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) カルボキシ基、
 (c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
 (d) カルバモイル基、
 (e) C_{3-10} シクロアルキル基、および
 (f) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されているもよい4ないし6員の非芳香族複素環基
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{1-3} アルキレン基であり；
 L^c が、結合手である請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] G が、式

[化4]



- (式中、
 Z^1 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^1}-$ であり；
 Z^2 が、炭素原子または $-CR^{Z^2}-$ であり；
 Z^3 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z^3}-$ であり；
 Z^4 が、窒素原子または $-CR^{Z^4}-$ であり；
 R^{Z^1} 、 R^{Z^2} 、 R^{Z^3} および R^{Z^4} が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルコキシ基であり；

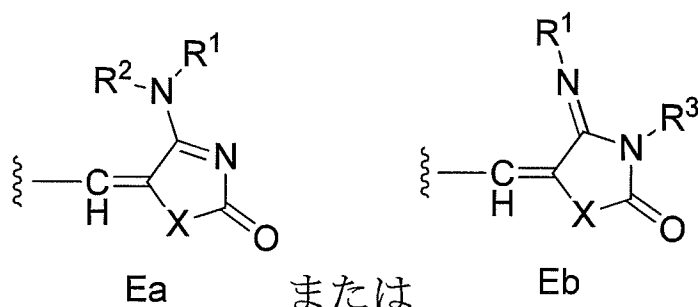
R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である。）

で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] Eが、式

[化5]



[式中、

Xが、 $-S-$ または $-NR^x-$ であり；

R^x が、

(1) 水素原子；または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、および

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a) アミノ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、

(b) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし3個の置換

基で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし9員の芳香族複素環基、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) ヒドロキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(i) カルバモイル基、

(j) アミノ基、

(k) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) モノー又はジ- C_{6-10} アリールアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(n) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、および

(o) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(3) C_{2-10} アルキニル基；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基；または

(5) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環基であり；

R^2 が、

- (1) 水素原子；
- (2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または
- (3) C_{7-13} アラルキル基であり；
 R^3 が、1ないし3個のモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；
または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、
 - (1) シアノ基、
 - (2) ヒドロキシ基、
 - (3) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 - (4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (5) カルボキシ基、
 - (6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
 - (7) カルバモイル基、
 - (8) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、
 - (9) アミノ基、
 - (10) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
 - (11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
 - (12) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基または $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル)アミノ基、
 - (13) (モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基あるいは $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-$

カルバモイル)アミノ基、

(14) C_{6-10} アリール基、

(15) 5または6員の芳香族複素環基、

(16) 4ないし6員の非芳香族複素環基、および

(17) オキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよく、スピロ環を形成していてもよい4ないし8員の含窒素複素環を形成していてもよい。]

で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6]

Aが、

(1) (a) ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキル-シリル- C_{1-6} アルコキシ基および C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) カルボキシ基、

(g) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(h) カルバモイル基、

(i) ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(ここにおいて、置換されていてもよい2つの C_{1-6} アルキル基が、隣接する窒素原子とともにヒドロキシ基で置換されていてもよい3ないし6員含窒素複素環を形成していてもよい)、

(j) C_{1-6} アルコキシカルボンイミドイル基、

(k) 1 ないし 3 個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(l) C_{6-10} アリール基、

(m) 5 または 6 員の芳香族複素環基、および

(n) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基；

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基；または

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；

L^a が、結合手であり；

L^b が、

(1) 結合手；または

(2) (a) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、

(d) カルバモイル基、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基、および

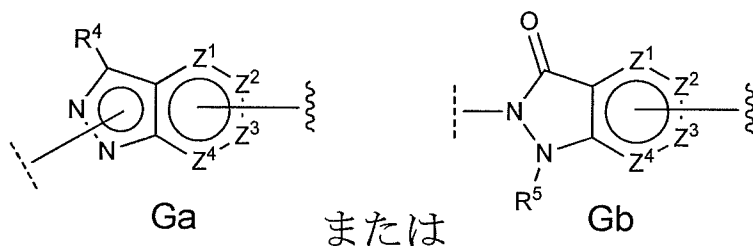
(f) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基であり；

L^c が、結合手であり；

Gが、式

[化6]



[式中、

Z^1 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z1}-$ であり；

Z^2 が、炭素原子または $-CR^{Z2}-$ であり；

Z^3 が、窒素原子、炭素原子または $-CR^{Z3}-$ であり；

Z^4 が、窒素原子または $-CR^{Z4}-$ であり；

R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} および R^{Z4} が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルコキシ基であり；

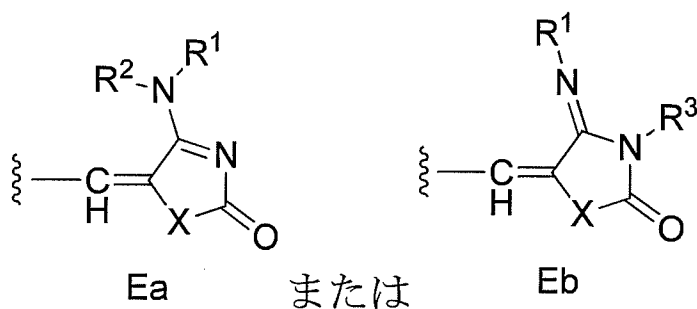
R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である。]

で表される基であり；

Eが、式

[化7]



[式中、

Xが、 $-S-$ または $-NR^X-$ であり；

R^x が、

(1) 水素原子；または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、および

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a) アミノ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、

(b) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の非芳香族複素環基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし9員の芳香族複素環基、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) ヒドロキシ基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(i) カルバモイル基、

(j) アミノ基、

(k) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいモ

ノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

- (l) モノー又はジ- C_{6-10} アリールアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノ基、および
- (o) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(3) C_{2-10} アルキニル基；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基；または

(5) C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環基であり；

R^2 が、

(1) 水素原子；

(2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(3) C_{7-13} アラルキル基であり；

R^3 が、1ないし3個のモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

(1) シアノ基、

(2) ヒドロキシ基、

(3) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびモノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置

換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(7) カルバモイル基、

(8) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(9) アミノ基、

(10) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基およびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(12) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基または $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシカルボニル)アミノ基、

(13) (モノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル)アミノ基あるいは $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(モノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル)アミノ基、$

(14) C_{6-10} アリール基、

(15) 5または6員の芳香族複素環基、

(16) 4ないし6員の非芳香族複素環基、および

(17) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよく、スピロ環を形成していてもよい4ないし8員の含窒素複素環を形成していてもよい。]

で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項7]

Aが、

(1) (a) ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、トリ- C_{1-6} アルキルシリル- C_{1-6} アルコキシ基および C_{3-10} シクロアルキル

基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) カルボキシ基、

(g) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(h) カルバモイル基、

(i) ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（ここにおいて置換されていてもよい 2 つの C_{1-6} アルキル基が、隣接する窒素原子とともに 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいアゼチジン環を形成していてもよい）、

(j) C_{1-6} アルコキシカルボンイミドイル基、

(k) 1 ないし 3 個のシアノ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(l) フェニル基、

(m) チエニル基、および

(n) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいオキセタニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基；

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基またはピリジル基；または

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、さらにベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；

L^a が、結合手であり；

L^b が、

(1) 結合手、または

(2) (a) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(d) カルバモイル基、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基、および

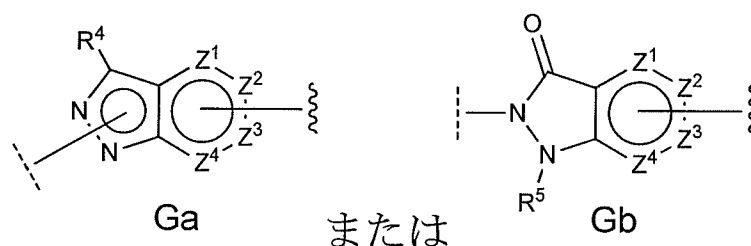
(f) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいオキセタニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基であり；

L^c が、結合手であり；

Gが、式

[化8]



(式中、

Z^1 が、窒素原子、炭素原子または $-CH-$ であり；

Z^2 が、炭素原子または $-CH-$ であり；

Z^3 が、窒素原子、炭素原子または $-CH-$ であり；

Z^4 が、窒素原子、 $-CH-$ または $-C(C_{1-6}\text{アルコキシ基})-$ であり；

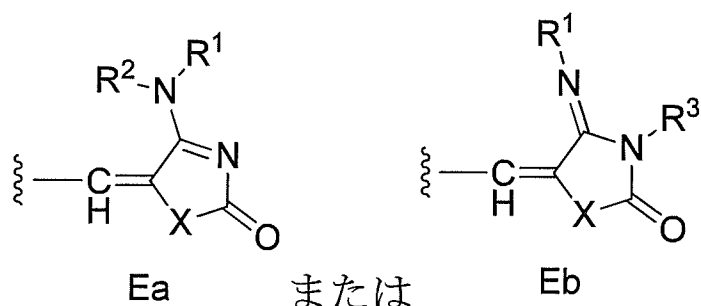
R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アル

コキシ基であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である）で表される基であり、

Eが、式

[化9]



[式中、

Xが、 $-S-$ または $-NR^x-$ であり；

R^x が、

(1) 水素原子；または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) ジー C_{1-6} アルキルアミノ基、および

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい

ピロリジニル基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^1 が、

(1) 水素原子；

(2) (a) アミノ基で置換されていてもよいフェニル基、

(b) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいチエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、またはインドリル基、

(d) シアノ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) ヒドロキシ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキルチオ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(i) カルバモイル基、

(j) アミノ基、

(k) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) モノー又はジフェニルアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(n) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、および

(o) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(3) C_{2-10} アルキニル基；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基；または

(5) C_{1-6} アルキル基、ベンジル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびオキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいオキセタニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、またはアゼパニル基であり；

R^2 が、

(1) 水素原子；

(2) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(3) ベンジル基であり；

R^3 が、1ないし3個のジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

または、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

(1) シアノ基、

(2) ヒドロキシ基、

(3) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(7) カルバモイル基、

(8) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、

(9) アミノ基、

(10) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基およびジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(12) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基または $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル)アミノ基、

(13) (モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基または $N-$

(C₁₋₆アルキル)-N-(モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル)アミノ基、

(14) フェニル基、

(15) イミダゾリル基、

(16) ピロリジニル基、

(17) ジヒドロピラゾリル基、

(18) モルホリニル基、

(19) ピリミジニル基、および

(20) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアゼチジン環、ピロリジン環、ピラゾリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、アゼパン環、ジアゼパン環、

ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール環、

1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン環、

2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン環、または

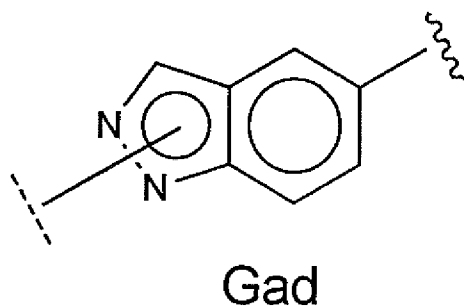
1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン環

を形成していてもよい。]

で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項8] Aが、1ないし3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されたフェニル基であり；
- L^aが、結合手であり；
- L^bが、C₁₋₃アルキレン基であり；
- L^cが、結合手であり；
- Gが、式

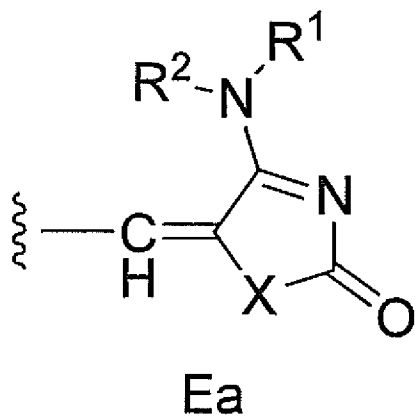
[化10]



で表される基であり；

Eが、式

[化11]



[式中、

Xが、 $-S-$ であり； R^1 が、

(1) (a) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたピロリジニル基、および

(b) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(2) C_{2-10} アルキニル基であり；

R²が、水素原子であり；

または、R¹とR²が、隣接する窒素原子とともに、1ないし3個のヒドロキシ基でそれぞれ置換されたアゼチジン環またはピロリジン環を形成していてもよい。]

で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項9] (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オンまたはその塩。

[請求項10] (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-2(5H)-オンまたはその塩。

[請求項11] (5Z)-5-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-インダゾール-5-イル}メチリデン)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2(5H)-オンまたはその塩。

[請求項12] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[請求項13] E R R α 逆作動薬である請求項12記載の医薬。

[請求項14] 癌の予防または治療剤である請求項12記載の医薬。

[請求項15] 哺乳動物に対して、請求項1記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、E R R α 逆作動の方法。

[請求項16] 哺乳動物に対して、請求項1記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、癌の予防または治療方法。

[請求項17] 癌の予防または治療薬を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

[請求項18] 癌の予防または治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/075721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/016501 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 February 2011 (10.02.2011), entire text & EP 2450352 A1	1-14, 17
Y	WO 2011/075565 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 23 June 2011 (23.06.2011), entire text & US 2011/0150864 A1	1-14, 17
Y	WO 2011/103130 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 25 August 2011 (25.08.2011), entire text (Family: none)	1-14, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 October, 2012 (29.10.12)

Date of mailing of the international search report
13 November, 2012 (13.11.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/075721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/103134 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) , 25 August 2011 (25.08.2011) , entire text (Family: none)	1-14, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/075721

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/438(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D403/06(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D417/06(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D471/10(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i, C07D487/10(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D401/14, A61K31/4178, A61K31/427, A61K31/437, A61K31/438, A61K31/4439,
A61K31/454, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/541,
A61K31/55, A61K31/551, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10,
A61P9/12, A61P19/00, A61P19/02, A61P19/06, A61P25/16, A61P25/18,
A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P29/00, A61P35/00,
A61P35/02, A61P43/00, C07D403/06, C07D403/14, C07D405/14, C07D417/06,
C07D417/14, C07D471/04, C07D471/10, C07D487/04, C07D487/10

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/075721

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-16, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(See extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/075721

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

Claims 15-16 and 18 pertain to "method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2) (a) (i) and [PCT Rule 39.1(iv)].

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2011/016501 A1 (武田薬品工業株式会社) 2011.02.10, 全文 & EP 2450352 A1	1 - 1 4, 1 7
Y	WO 2011/075565 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2011.06.23, 全文 & US 2011/0150864 A1	1 - 1 4, 1 7
Y	WO 2011/103130 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2011.08.25, 全文 (ファミリーなし)	1 - 1 4, 1 7

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 9 . 1 0 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 3 . 1 1 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 明子

4 P

3 2 3 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2011/103134 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2011.08.25, 全文 (ファミリーなし)	1 - 1 4, 1 7

発明の属する分野の分類

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/438(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P19/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P25/30(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D471/10(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i,
C07D487/10(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D401/14, A61K31/4178, A61K31/427, A61K31/437, A61K31/438, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/55, A61K31/551, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/00, A61P19/02, A61P19/06, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D403/06, C07D403/14, C07D405/14, C07D417/06, C07D417/14, C07D471/04, C07D471/10, C07D487/04, C07D487/10

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 15-16, 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項15-16, 18は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及び「PCT規則39.1(iv)」の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。