

明 細 書

発明の名称：ジヒドロインドリジノン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、多能性幹細胞のインスリン産生細胞への分化を促進する化合物に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、様々な遺伝要因や環境要因を背景として発症し、慢性的な高血糖により腎症などの合併症が惹起された結果、患者のQOLを著しく低下させる重篤な疾患である。現在、世界の糖尿病患者数は4億人を超え、医療経済的にも問題視されている。糖尿病は大きく1型および2型糖尿病に分類されるが、何れの病態においても、インスリン分泌機能を有する膵 β 細胞の喪失が大きな原因である。1型糖尿病や膵 β 細胞の喪失が著しい重篤な2型糖尿病の治療法としてはインスリン製剤の投与が一般的な手段となっているが、低血糖などの副作用や頻回の自己注射が必要とされるなど問題点が多い。近年、臓器提供者から単離した膵島細胞の1型糖尿病患者への移植が可能となり、インスリン治療を代替し糖尿病の完全寛解を可能とする治療法として期待されている。しかしながら、膵島ドナーの不足により普及が困難な状況であるため、多能性幹細胞からインスリン産生細胞を大量に作製するための技術の早急な実現化が望まれている。

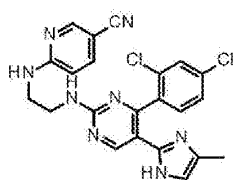
[0003] 多能性幹細胞からインスリン産生細胞を作製するための技術としては、ES細胞やiPS細胞から下式に記載の化合物を用いて5段階から7段階の工程を経てインスリン産生細胞へ分化誘導する方法が報告されている（特許文献1、非特許文献1，2，3，4，5）。Shahjallaらの方法（特許文献1、非特許文献4）では、ステップワイズに5段階の分化工程を経てヒトiPS細胞からインスリン産生細胞を作製できる。まず、iPS細胞を維持培地中で増殖させた後、ステージ1では、アクチビンAやGSK3 β 阻害剤CHIR99201を含む培地で数日間培養しSox17陽性の胚体内

胚葉細胞へと誘導させる。ステージ2では、胚体内胚葉細胞にFGF10やソニックヘッジホッグ阻害剤KAAD-シクロパミンを数日間処置し、Foxa2陽性の原始腸管細胞へと誘導する。更に、ステージ3において、原始腸管細胞をレチノイン酸、KAAD-シクロパミン、TGF β 受容体キナーゼ阻害剤SB431542やBMPシグナル阻害因子Nogginを含む培地で数日処置し、PDX1陽性の膵臓前駆細胞へと分化誘導させる。ステージ4では、膵臓前駆細胞に対してプロテインキナーゼC活性化剤インドラクトラムV、TGF β 受容体キナーゼ阻害剤であるALK5 inhibitor 11やNogginで刺激を与え、Ngn3陽性の膵内分泌前駆細胞へと誘導する。最終段階のステージ5において、膵内分泌前駆細胞をGLP-1受容体アゴニストやニコチンアミドを含有する培地で数日間培養することにより、インスリン産生細胞が得られる。

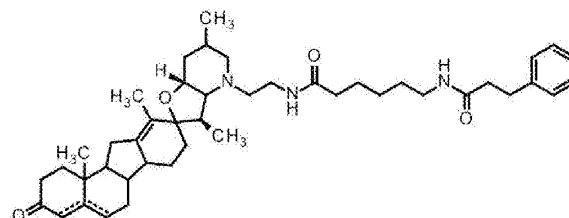
[0004]

[化1]

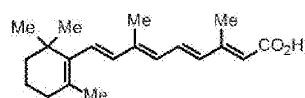
CHIR99201



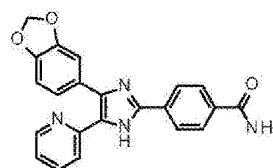
KAAD-シクロパミン



レチノイン酸



SB431542



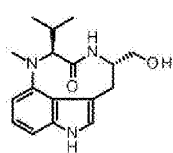
[0005] さらに下式に記載される化合物を用いた報告もある。上述の分化培養において使用されるNogginの代わりに低分子阻害剤LDN193189、KAAD-シクロパミンの代わりにSANT-1（非特許文献2、6）やDorsomorphinが使用される場合がある（非特許文献5）。また、

分化培養最終工程では、ForskolinやDexamethasoneが分化誘導剤として使用される場合がある（非特許文献5）。その他、AXL阻害剤R428が、インスリン産生細胞の機能成熟化を促進すること（非特許文献3）、AKT阻害剤AT7867が、PDX-1陽性の膵前駆細胞の増殖を促進する化合物として報告されている（非特許文献7）。

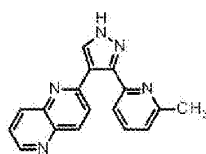
[0006]

[化2]

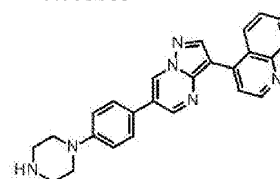
インドラクタムV



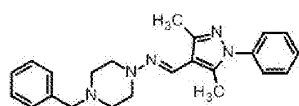
ALK5 inhibitor II



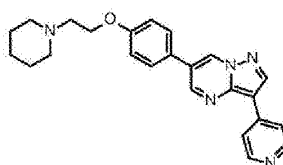
LDN193189



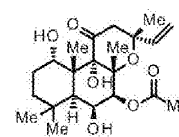
SANT-1



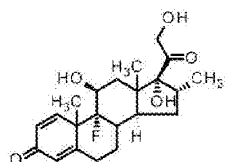
Dorsomorphin



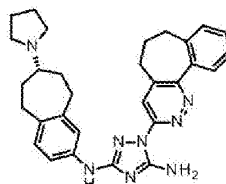
Forskolin



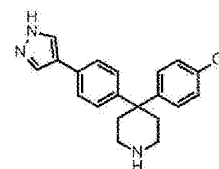
Dexamethasone



R428



AT7867



[0007] 多能性幹細胞由来のインスリン産生細胞を細胞治療に応用するためには、細胞機能の安定性と製造法の効率性が重要である。細胞機能の安定性については、得られたインスリン産生細胞における高グルコースに応答してインスリン分泌する能力やインスリンの分泌動態が、実験毎に再現性良く、一定の能力を示すことであるが、従来の方法で得られた細胞では、製造ロットや細胞株によって、これらの能力が変動し、安定した品質の確保が困難であるとの問題がある。製造法の効率性については、従来の方法では、分化誘導でき

るインスリン産生細胞の数が少ないことによりコスト効率が悪いという問題がある。

- [0008] ユビキチンC末端加水分解酵素 (Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1; 以下、UCHL1と記載する) は、ユビキチンとそのC末端に結合した小さな付加物との結合を加水分解し、ユビキチンモノマーを生成する役割を有するユビキチン加水分解酵素の一種である。UCHL1は神経細胞または神経内分泌細胞に多く発現しており、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患に関連することが示唆されている (非特許文献8)。また本酵素は、膵β細胞でも発現が高く、当該細胞の生存や機能に対して重要な役割を果たしていることが報告されているため、当該細胞の分化や発生過程にも関与している可能性が推察される (非特許文献9および10)。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際出願公開第2015/178397号パンフレット

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：Kroon, E. et al., Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nature Biotechnology, 26: 443-452, 2008.

非特許文献2：Pagliuca F. W., et al., Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. Cell, 159:428-439, 2014.

非特許文献3：Rezania A. et al., Reversal of diabetes with insulin-producing c

ells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nature Biotechnology*, 32:1122–1133, 2014.

非特許文献4: Shahjalal H. et al., Generation of insulin-producing β -like cells from human iPS cells in a defined and completely xeno-free culture system. *Journal of Molecular Cell Biology*, 6:394–408, 2014.

非特許文献5: Kunisada Y. et al., Small molecules induce efficient differentiation into insulin-producing cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Research*, 8:274–284, 2012.

非特許文献6: Nakashima R. et al., Neural cells play an inhibitory role in pancreatic differentiation of pluripotent stem cells. *Genes Cells*, 20:1028–1045, 2015.

非特許文献7: Kimura A. et al., Small molecule AT7867 proliferates PDX1-expressing pancreatic progenitor cells derived from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Research*, 24:61–68, 2017.

非特許文献8: Setsuie R. et al., The functions of UCH-L1 and its relation to n

eurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*, 51:105-111, 2007.

非特許文献9: Costes S. et al., β -Cell Dysfunctional ERAD/Ubiquitin/Proteasome System in Type 2 Diabetes Mediated by Islet Amyloid Polypeptide-Induced UCH-L1 Deficiency. *Diabetes*, 2011, Jan; 60 (1) : 227-38.

非特許文献10: Chu K. Y. et al., Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 is required for pancreatic beta cell survival and function in lipotoxic conditions. *Diabetologia*, 2012, Jan; 55 (1) : 128-40.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] 本発明の課題は、従来の技術では困難であった幹細胞からインスリン産生細胞への高い分化の効率性を達成する低分子化合物を提供することである。また、本発明の別の課題は、従来の低分子化合物では困難であったUCHL1の活性化により、糖尿病または神経変性疾患を治療および／または予防する方法を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者らは、鋭意検討を行った結果、一般式(1)で表される化合物またはその塩が多能性幹細胞からインスリン産生細胞への分化誘導を促進する顕著な効果を有すること、また、それら化合物またはその塩がインスリン産生細胞の製造に有用であることを見出し、本発明を完成させた。本発明の化合物は、既知の分化誘導剤とは全く異なる新規構造を有しており、分化過程

の後半のステップにおいて、既知の分化促進化合物や増殖因子に上乗せして更に分化誘導効率を高める効果を発揮する。また、本発明者らは、一般式（I）で表される化合物またはその塩がUCL 1を活性化作用を有し、糖尿病または神経変性疾患を治療および／または予防し得ることを見出し、本発明を完成させた。

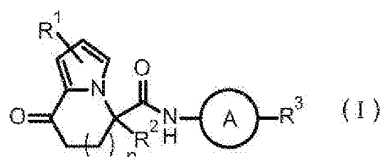
[0013] すなわち、本発明は以下に説明する[1]～[25]に関する。

[0014] [1]

一般式（I）で表される化合物、またはその塩。

[0015]

[化3]



[0016] [式中、各置換基は以下のように定義される。

R¹：水素原子、ハロゲン原子、またはC 1－C 6アルキル基

R²：水素原子、またはC 1－C 6アルキル基

R³：置換基群αより独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよいアリール基、C 5－C 10シクロアルケニル基、またはヘテロシクリル基

置換基群α：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、ハロゲンC 1－C 6アルキル基、ハロゲンC 1－C 6アルコキシ基、ヒドロキシC 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシC 1－C 6アルコキシ基、（C 1－C 6アルキル）カルボニル基、（C 1－C 6アルコキシ）カルボニル基、（C 1－C 6アルコキシ）カルボニルオキシ基、フェニルC 1－C 6アルコキシ基、非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1－C 6アルコキシ基、1つもしくは2つの

C 1－C 6 アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β より独立して選択される 1～4 の置換基で置換されていてもよいフェノキシ基、フェニル基、およびベンゾイル基

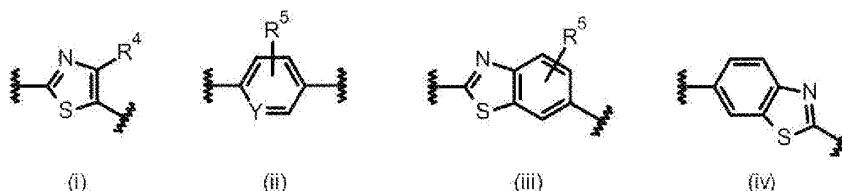
置換基群 β : ハロゲン原子、C 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルコキシ基、ハロゲノ C 1－C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1－C 6 アルコキシ基、または (C 1－C 6 アルコキシ) カルボニル基

n : 0、または 1

A : 下記式 (i) ～ (iv) のいずれかで表される基

[0017]

[化4]



[0018] [式中、各置換基は以下のように定義される。]

R⁴ : 水素原子、C 1－C 6 アルキル基、またはハロゲノ C 1－C 6 アルキル基

R⁵ : 水素原子、ハロゲン原子、または C 1－C 6 アルキル基

Y : N または CH)]

[2]

R³ がナフチル基、1, 3－ベンゾジオキソリル基、2, 2－ジハロゲノ－1, 3－ベンゾジオキソリル基、C 5－C 10 シクロアルケニル基、または置換基群 α 1 より独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で置換されていてもよいフェニル基または 5 もしくは 6 員環ヘテロシクリル基である [1] に記載の化合物、またはその塩。

置換基群 α 1 : ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルコキシ基、ハロゲノ C 1－C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1－C 6 アルコキシ基、ヒドロキシ C 1－

C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシC₁—C₆アルコキシ基、(C₁—C₆アルキル)カルボニル基、(C₁—C₆アルコキシ)カルボニル基、(C₁—C₆アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC₁—C₆アルコキシ基、5もしくは6員環非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC₁—C₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC₁—C₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC₁—C₆アルコキシ基、1つもしくは2つのC₁—C₆アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群β₁より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基

置換基群β₁：ハロゲン原子、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、および(C₁—C₆アルコキシ)カルボニル基

[3]

R³がナフチル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基、2, 2-ジハロゲノ-1, 3-ベンゾジオキサリル基、C₅—C₁₀シクロアルケニル基、置換基群α₂より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群γ₂より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基である[1]に記載の化合物、またはその塩。

置換基群α₂：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、ハロゲノC₁—C₆アルキル基、ハロゲノC₁—C₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシC₁—C₆アルコキシ基、(C₁—C₆アルキル)カルボニル基、(C₁—C₆アルコキシ)カルボニル基、(C₁—C₆アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC₁—C₆アルコキシ基、5もしくは6員環非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC₁—C₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC₁—C₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC₁—C₆アルコキシ基、1つもしくは2つのC₁—C₆アルキル基で

置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 2より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基

置換基群 β 2 : ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、およびC 1 - C 6 アルコキシ基

置換基群 γ 2 : ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、(C 1 - C 6 アルキル) カルボニル基、および(C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニル基

[4]

R^3 がナフチル基、1, 3-ベンゾジオキソリル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソリル基、C 5 - C 8 シクロアルケン-1-イル基、置換基群 α 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群 γ 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基である[1]に記載の化合物、またはその塩。

置換基群 α 3 : ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C 1 - C 4 アルキル基、C 1 - C 4 アルコキシ基、ハロゲノC 1 - C 2 アルキル基、ハロゲノC 1 - C 2 アルコキシ基、ヒドロキシC 1 - C 4 アルキル基、C 1 - C 2 アルコキシC 1 - C 2 アルコキシ基、(C 1 - C 4 アルキル) カルボニル基、(C 1 - C 4 アルコキシ) カルボニル基、(C 1 - C 4 アルコキシ) カルボニルオキシ基、フェニルC 1 - C 4 アルコキシ基、モルホリン-1-イル基、1つもしくは2つのC 1 - C 4 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC 1 - C 4 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1 - C 2 アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1 - C 4 アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基

置換基群 β 3 : フッ素原子、塩素原子、C 1 - C 4 アルキル基、およびC 1 - C 4 アルコキシ基

置換基群 $\gamma 3$: ハロゲン原子、C 1 - C 4 アルキル基、C 1 - C 4 アルコキシ基、(C 1 - C 4 アルキル) カルボニル基、および (C 1 - C 4 アルコキシ) カルボニル基

[5]

R¹ が水素原子、塩素原子、またはメチル基である [1] ~ [4] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

[6]

R² が水素原子、またはメチル基である [1] ~ [5] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

[7]

A が式 (i) で表される基であって、R⁴ が水素原子、メチル基、またはトリフルオロメチル基である [1] ~ [6] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

[8]

A が式 (i i) で表される基であって、R⁵ が水素原子、フッ素原子、またはメチル基である [1] ~ [6] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

[9]

A が式 (i i i) で表される基であって、R⁵ が水素原子、フッ素原子、またはメチル基である [1] ~ [6] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

[1 0]

n が 1 である [1] ~ [9] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

[1 1]

R³ が 2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル基、1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル基、またはフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、t e r t - ブトキシ基

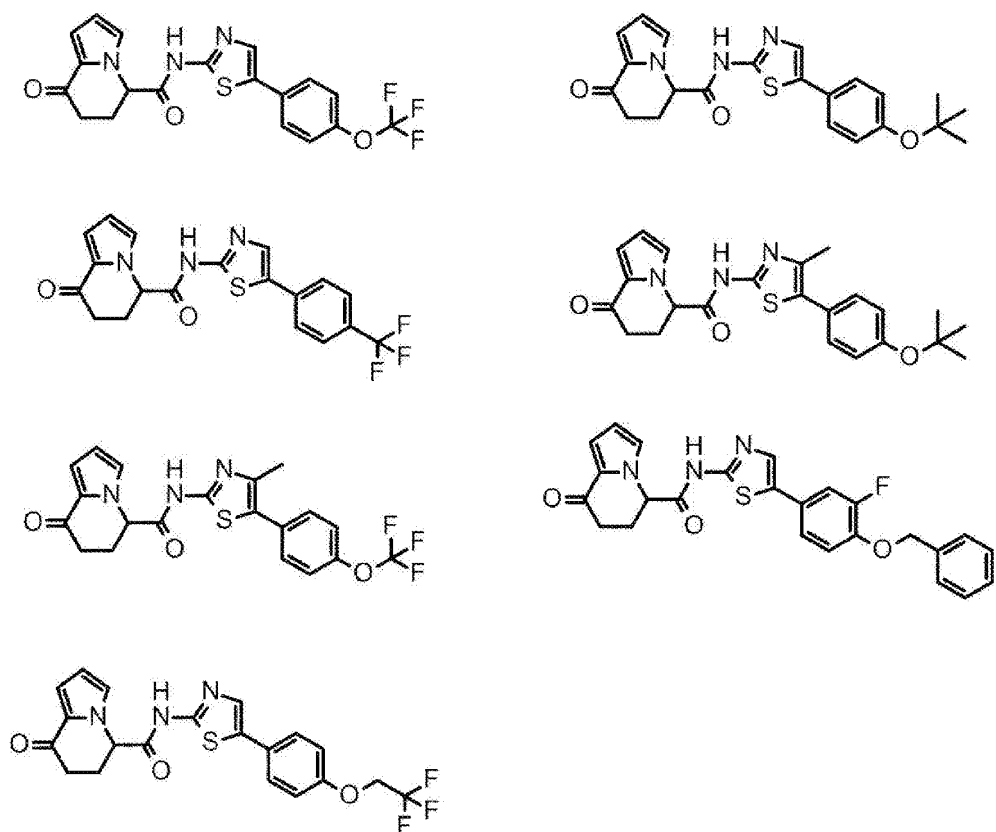
、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ベンジ
ルオキシ基、およびフェノキシ基からなる群より独立して選択される1つも
しくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基である〔1〕～〔1
0〕のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

〔12〕

以下の化合物群から選択されるいずれか1である〔1〕に記載の化合物、ま
たはその塩。

〔0019〕

〔化5〕

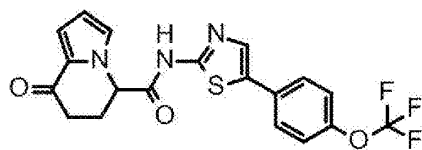


〔0020〕 〔13〕

下式で表される〔1〕に記載の化合物またはその塩。

〔0021〕

[化6]

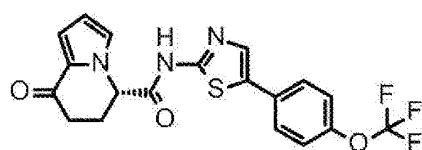


[0022] [1 4]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0023]

[化7]

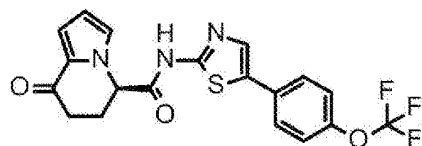


[0024] [1 5]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0025]

[化8]

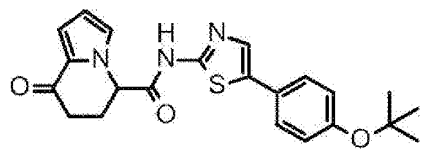


[0026] [1 6]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0027]

[化9]

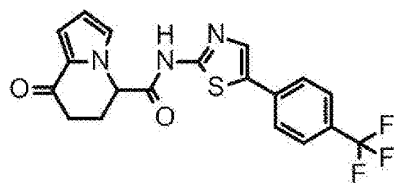


[0028] [1 7]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0029]

[化10]

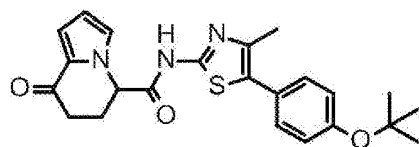


[0030] [1 8]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0031]

[化11]

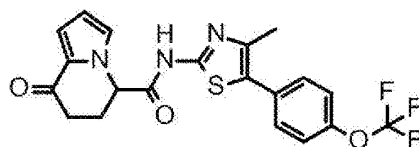


[0032] [1 9]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0033]

[化12]

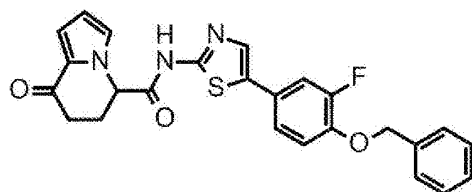


[0034] [2 0]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0035]

[化13]

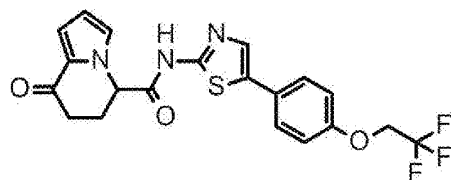


[0036] [2 1]

下式で表される [1] に記載の化合物またはその塩。

[0037]

[化14]



[0038] [22]

多能性幹細胞をインスリン産生細胞に分化させるための [1] ~ [21] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

[23]

多能性幹細胞をインスリン産生細胞に分化させるための [1] ~ [21] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩の使用。

[24]

[1] ~ [21] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩を用いる多能性幹細胞をインスリン産生細胞に分化させるための方法。

[25]

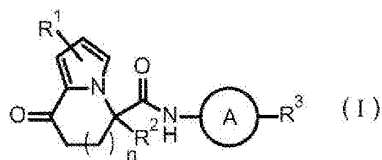
[1] ~ [21] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩を用いるインスリン産生細胞の製造方法。

[0039] また、本発明は別の態様において以下の [A-1] ~ [A-48] に関する。

[0040] [A-1]

一般式 (I) で表される化合物またはその塩。

[化15]



[式中、各置換基は以下のように定義される。

R¹ : 水素原子、ハロゲン原子、または C 1 - C 6 アルキル基

R^2 : 水素原子、またはC 1 - C 6 アルキル基

R^3 : 置換基群 α より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されていてもよいアリール基、置換基群 α より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されていてもよいC 5 - C 10 シクロアルケニル基、または置換基群 α より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されていてもよいヘテロシクリル基

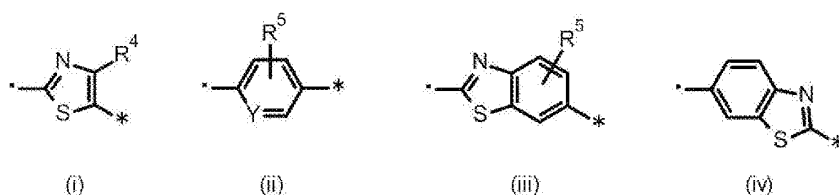
置換基群 α : ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロゲノC 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノC 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシC 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシC 1 - C 6 アルコキシ基、(C 1 - C 6 アルキル) カルボニル基、(C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニル基、(C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニルオキシ基、フェニルC 1 - C 6 アルコキシ基、非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1 - C 6 アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1 - C 6 アルキル基で置換されたスルファモイル基、置換基群 β より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されていてもよいフェノキシ基、置換基群 β より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および置換基群 β より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されていてもよいベンゾイル基

置換基群 β : ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロゲノC 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノC 1 - C 6 アルコキシ基、および(C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニル基

n : 0、または1

A : 下記式 (i) ~ (iv) のいずれかで表される基

[化16]



(式中、各置換基は以下のように定義される。

・および*：結合手を示し、・は一般式(Ⅰ)のアミド基の窒素原子に結合し、*はR³に結合する

R⁴：水素原子、C1-C6アルキル基、ハロゲンC1-C6アルキル基、または(C1-C6アルコキシ)カルボニル基

R⁵：水素原子、ハロゲン原子、またはC1-C6アルキル基

Y：NまたはCH)

[A-2]

R³がナフチル基、1,3-ベンゾジオキソリル基、2,2-ジハロゲノ-1,3-ベンゾジオキソリル基、C5-C10シクロアルケニル基、置換基群α1より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群α1より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基である[A-1]に記載の化合物またはその塩。

置換基群α1：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲンC1-C6アルキル基、ハロゲンC1-C6アルコキシ基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルコキシ基、(C1-C6アルキル)カルボニル基、(C1-C6アルコキシ)カルボニル基、(C1-C6アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC1-C6アルコキシ基、5もしくは6員環非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC1-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC1-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換

したC 1－C 6アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 1より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基

置換基群 β 1：ハロゲン原子、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、および（C 1－C 6アルコキシ）カルボニル基

[A－3]

R³がナフチル基、1, 3－ベンゾジオキサリル基、2, 2－ジハロゲノ－1, 3－ベンゾジオキサリル基、C 5－C 10シクロアルケニル基、置換基群 α 2より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群 γ 2より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基である[A－1]に記載の化合物またはその塩。

置換基群 α 2：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、ハロゲノC 1－C 6アルキル基、ハロゲノC 1－C 6アルコキシ基、ヒドロキシC 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシC 1－C 6アルコキシ基、（C 1－C 6アルキル）カルボニル基、（C 1－C 6アルコキシ）カルボニル基、（C 1－C 6アルコキシ）カルボニルオキシ基、フェニルC 1－C 6アルコキシ基、5もしくは6員環非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1－C 6アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 2より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基

置換基群 β 2：ハロゲン原子、C 1－C 6アルキル基、およびC 1－C 6アルコキシ基

置換基群 γ 2：ハロゲン原子、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、（C 1－C 6アルキル）カルボニル基、および（C 1－C 6アルコキシ）カルボニル基

シ) カルボニル基

[A-4]

R³がナフチル基、1, 3-ベンゾジオキソリル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソリル基、C5-C8シクロアルケン-1-イル基、置換基群 α 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群 γ 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基である[A-1]に記載の化合物またはその塩。

置換基群 α 3：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、ハロゲノC1-C2アルキル基、ハロゲノC1-C2アルコキシ基、ヒドロキシC1-C4アルキル基、C1-C2アルコキシC1-C2アルコキシ基、(C1-C4アルキル)カルボニル基、(C1-C4アルコキシ)カルボニル基、(C1-C4アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC1-C4アルコキシ基、モルホリン-1-イル基、1つもしくは2つのC1-C4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC1-C4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC1-C2アルコキシ基、1つもしくは2つのC1-C4アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基

置換基群 β 3：フッ素原子、塩素原子、C1-C4アルキル基、およびC1-C4アルコキシ基

置換基群 γ 3：ハロゲン原子、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、(C1-C4アルキル)カルボニル基、および(C1-C4アルコキシ)カルボニル基

[A-5]

R¹が水素原子、塩素原子、またはメチル基である[A-1]～[A-4]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-6]

R²が水素原子、またはメチル基である[A-1]～[A-5]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-7]

Aが式(i)で表される基であって、R⁴が水素原子、C1-C6アルキル基、ハロゲンC1-C6アルキル基、または(C1-C6アルコキシ)カルボニル基である[A-1]～[A-6]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-8]

R⁴が水素原子、メチル基、またはトリフルオロメチル基である[A-7]に記載の化合物またはその塩。

[A-9]

Aが式(ii)で表される基であって、R⁵が水素原子、ハロゲン原子、またはC1-C6アルキル基である[A-1]～[A-6]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-10]

R⁵が水素原子、フッ素原子、またはメチル基である[A-9]に記載の化合物またはその塩。

[A-11]

Aが式(iii)で表される基であって、R⁵が水素原子、フッ素原子、またはメチル基である[A-1]～[A-6]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-12]

Aが式(iv)で表される基である[A-1]～[A-6]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-13]

nが1である[A-1]～[A-12]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

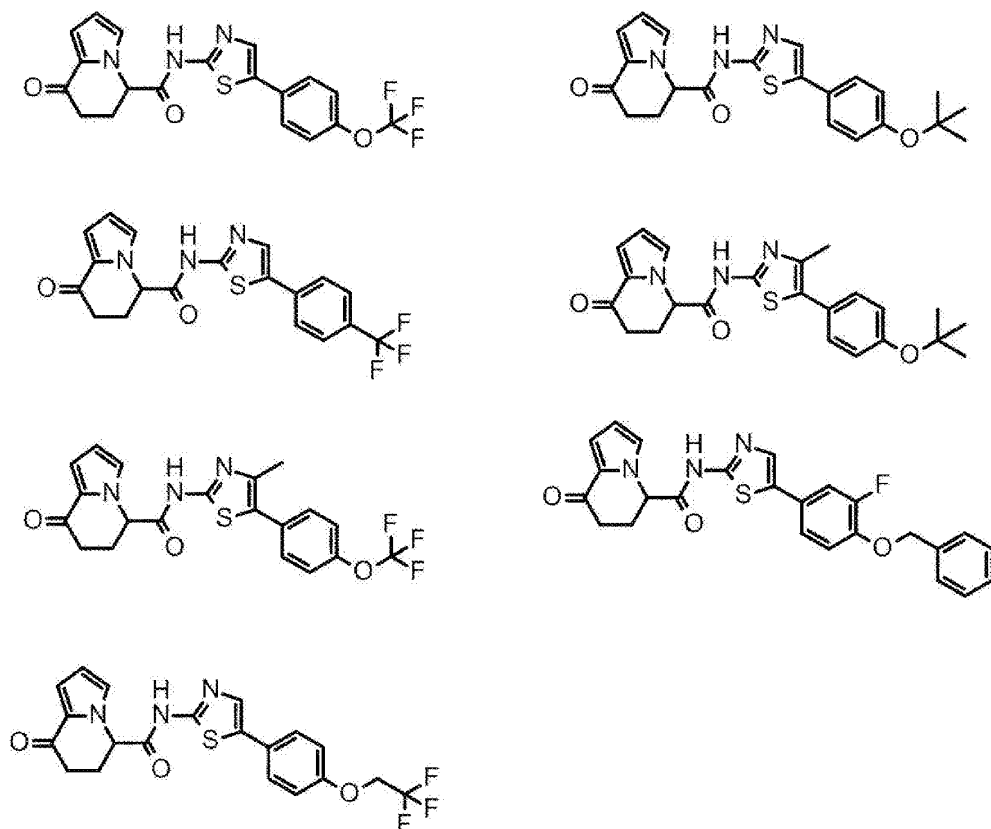
[A-14]

R³が2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソリル基、1-tert-ブトキシカルボニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル基、またはフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、tert-ブトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、およびフェノキシ基からなる群より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基である [A-1] ~ [A-13] のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-15]

以下の化合物群から選択されるいずれか1である [A-1] に記載の化合物またはその塩。

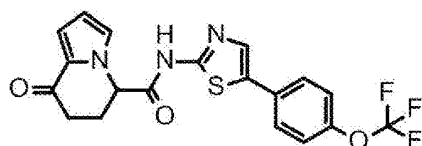
[化17]



[A-16]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

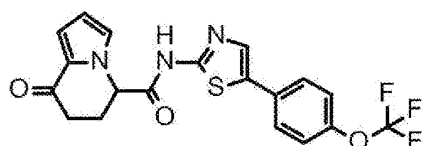
[化18]



[A-17]

下式で表される [A-1] に記載の化合物の光学異性体またはその塩。

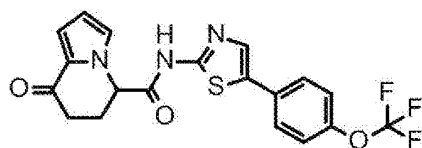
[化19]



[A-18]

下式で表される [A-1] に記載の化合物の光学異性体またはその塩であって、下記の分析条件で測定した際に 14.9 分の保持時間を示す光学異性体またはその塩。

[化20]



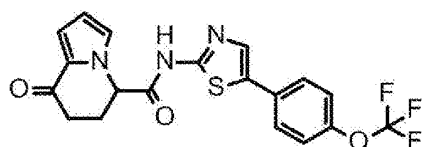
(分析条件)

カラム：YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5 μm), 250 × 4.6 mm I.D., カラム温度：25℃, 流速：0.5 ml/min, 移動相：n-ヘキサン/エタノール=70/30, 測定波長：293 nm

[A-19]

下式で表される [A-1] に記載の化合物の光学異性体またはその塩であって、下記の分析条件で測定した際に 21.6 分の保持時間を示す光学異性体またはその塩。

[化21]



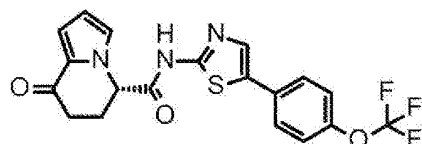
(分析条件)

カラム: YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5 μm), 250 x 4.6 mm I.D., カラム温度: 25℃, 流速: 0.5 ml/min, 移動相: n-ヘキサン/エタノール=70/30, 測定波長: 293 nm

[A-20]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

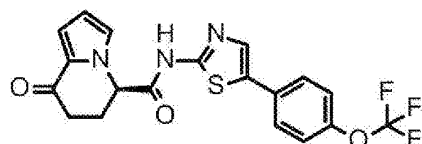
[化22]



[A-21]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

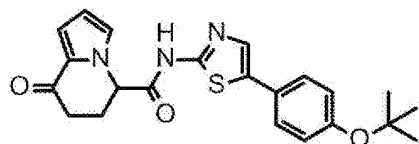
[化23]



[A-22]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

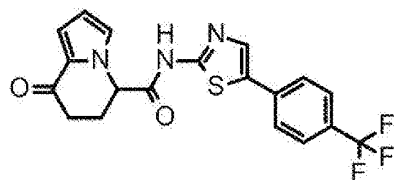
[化24]



[A-23]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

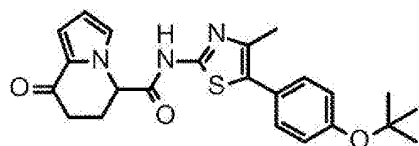
[化25]



[A-24]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

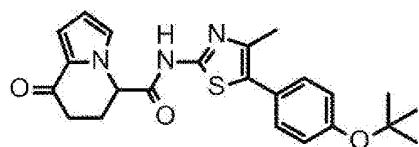
[化26]



[A-25]

下式で表される [A-1] に記載の化合物の光学異性体またはその塩。

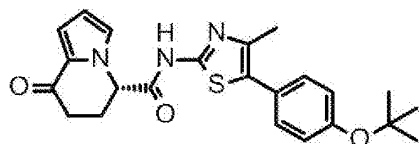
[化27]



[A-26]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

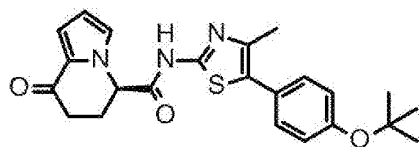
[化28]



[A-27]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

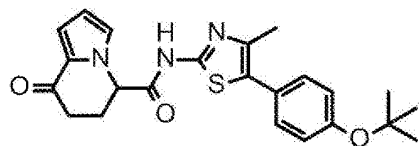
[化29]



[A-28]

下式で表される [A-1] に記載の化合物の光学異性体またはその塩であって、下記の分析条件で測定した際に 13.6 分の保持時間を示す光学異性体またはその塩。

[化30]



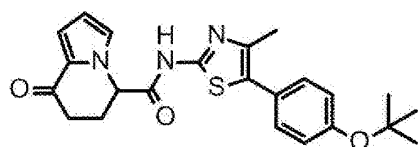
(分析条件)

カラム：YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5 μm), 250 x 4.6 mm I.D., カラム温度：25℃, 流速：0.5 ml/min, 移動相：n-ヘキサン/エタノール=40/60, 測定波長：288 nm

[A-29]

下式で表される [A-1] に記載の化合物の光学異性体またはその塩であって、下記の分析条件で測定した際に 23.4 分の保持時間を示す光学異性体またはその塩。

[化31]



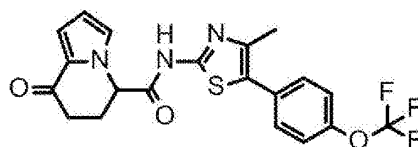
(分析条件)

カラム: YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5 μm), 250 x 4.6 mm I.D., カラム温度: 25℃, 流速: 0.5 ml/min, 移動相: n-ヘキサン/エタノール=40/60, 測定波長: 288 nm

[A-30]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

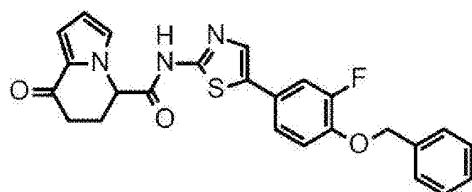
[化32]



[A-31]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

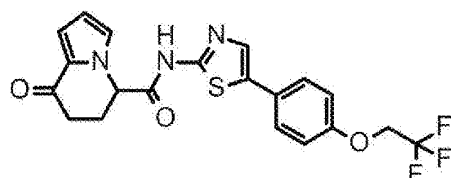
[化33]



[A-32]

下式で表される [A-1] に記載の化合物またはその塩。

[化34]



[A-33]

多能性幹細胞をインスリン産生細胞に分化させるための [A-1] ~ [A-32] のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[A-34]

[A-1] ~ [A-32] のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含有する多能性幹細胞のインスリン産生細胞への分化誘導剤。

[A-35]

多能性幹細胞をインスリン産生細胞に分化させるための [A-1] ~ [A-32] のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。

[A-36]

UCHL1活性化剤を用いる多能性幹細胞をインスリン産生細胞に分化させるための方法。

[A-37]

UCHL1活性化剤が [A-1] ~ [A-32] のいずれか1項に記載の化合物またはその塩である [A-36] に記載の方法。

[A-38]

[A-1] ~ [A-32] のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を用いる多能性幹細胞をインスリン産生細胞に分化させるための方法。

[A-39]

[A-1] ~ [A-32] のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[A-40]

糖尿病または神経変性疾患の治療および／または予防のための [A-39] に記載の医薬組成物。

[A-41]

糖尿病または神経変性疾患が1型糖尿病、2型糖尿病、パーキンソン病、またはアルツハイマー病である [A-40] に記載の医薬組成物。

[A-42]

糖尿病または神経変性疾患の治療および／または予防のための医薬を製造するための [A-1] ～ [A-32] のいずれか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[A-43]

糖尿病または神経変性疾患が1型糖尿病、2型糖尿病、パーキンソン病、またはアルツハイマー病である [A-42] に記載の使用。

[A-44]

糖尿病または神経変性疾患の治療および／または予防のための方法における使用のための [A-1] ～ [A-32] のいずれか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

[A-45]

糖尿病または神経変性疾患が1型糖尿病、2型糖尿病、パーキンソン病、またはアルツハイマー病である [A-44] に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

[A-46]

[A-1] ～ [A-32] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬理学的有効量を温血動物に投与することによる糖尿病または神経変性疾患の治療および／または予防のための方法。

[A-47]

糖尿病または神経変性疾患が1型糖尿病、2型糖尿病、パーキンソン病、またはアルツハイマー病である [A-46] に記載された方法。

[A-48]

温血動物がヒトである[A-46]または[A-47]に記載された方法。

発明の効果

[0041] 本発明の一般式(1)をもつ化合物またはその塩は、公知の分化誘導方法と比較し、哺乳類動物由来の多能性幹細胞をインスリン産生細胞へと分化させる際に顕著な効果を有する。したがって本発明の化合物またはその塩はインスリン産生細胞を製造する目的で使用する事ができる。また、そのようにして分化誘導されたインスリン産生細胞は、1型糖尿病および2型糖尿病の治療に有用である。また、本発明の化合物またはその塩は、UCHL1を活性化する作用を有することから、温血動物(特にヒト)の糖尿病または神経変性疾患を治療または予防するために使用することができる。

発明を実施するための形態

[0042] 以下に本発明について詳細に説明する。

[0043] 本明細書中では以下に説明する用語を使用する。

[0044] 「ハロゲン原子」：フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である。

[0045] 「C1-C6アルキル基」：炭素数1~6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、または1,2-ジメチルブチル基などである。

[0046] 「アリール基」：炭素数6~10の単環または2環式芳香族炭素環であって非芳香族ヘテロ環もしくはシクロアルカンと縮合していてもよい。具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、テトラリニル基、インダニル基、

クロマニル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、1, 3-ベンゾジオキソリル基、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基、インドリニル基、または3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル基などである。好適にはフェニル基、ナフチル基、または1, 3-ベンゾジオキソリル基などである。

[0047] 「C5-C10シクロアルケニル基」：炭素数5～10の環内に二重結合を1つ有した炭化水素環であり、アルキレン基で架橋されていてもよく、具体的には、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプテニル基、またはビスクロ[2. 2. 2]オクテニル基などが挙げられる。

[0048] 「ヘテロシクリル基」：環を構成する原子が炭素以外に窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1～4のヘテロ原子によって構成される4～10員環の基であって、芳香族または非芳香族であってもよく、また非芳香族の場合はアルキレン基によって架橋されていても良い。具体的には、例えば、非芳香族ヘテロシクリル基としてはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、オキサゼパニル基、チオモルホリニル基、チアゼパニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフリル基、ジオキサニル基、ジオキソラニル基、2-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、2, 5-ジアザビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、3-アザビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、9-アザビスクロ[3. 3. 1]ノニル基、3, 9-ジアザビスクロ[3. 3. 1]ノニル基、ジヒドロピラニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロピラジル基、3, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-3-イル基、1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル基、1, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-8-イル基、または1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8

ーイル基などが挙げられる。芳香族ヘテロシクリル基としてはフリル基、ピロリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、またはナフチリジニル基などが挙げられる。

[0049] 「C 1－C 6 アルコキシ基」：酸素原子に前記C 1－C 6 アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、イソプロポキシ基、n－ブトキシ基、sec－ブトキシ基、イソブトキシ基、tert－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、またはイソヘキシルオキシ基などである。

[0050] 「ハロゲノC 1－C 6 アルキル基」：前記C 1－C 6 アルキル基に1～7個のハロゲン原子が置換した基であり、具体的には、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、1，1－ジフルオロエチル基、2，2－ジフルオロエチル基、または2，2，2－トリフルオロエチル基などである。

[0051] 「ハロゲノC 1－C 6 アルコキシ基」：前記C 1－C 6 アルコキシ基が1～7個の前記ハロゲン原子で置換された基であり、具体的には、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2－フルオロエトキシ基、2－ブロモエトキシ基、2－クロロエトキシ基、2－ヨードエトキシ基、2，2－ジフルオロエトキシ基、2，2，2－トリフルオロエトキシ基、2，2，2－トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3－フルオロプロポキシ基、3－クロロプロポキシ基、4－フルオロブトキシ基、5－フルオロペンチルオキシ基、または6－フルオロヘキシルオキシ基などである。

[0052] 「ヒドロキシC 1－C 6 アルキル基」：前記C 1－C 6 アルキル基に1個

のヒドロキシ基が置換した基であり、具体的には、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、またはヒドロキシヘキシル基などである。

[0053] 「C 1－C 6 アルコキシC 1－C 6 アルコキシ基」：前記C 1－C 6 アルコキシ基に前記C 1－C 6 アルコキシ基が置換した基であり、具体的には、例えば、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、またはプロポキシプロポキシ基などである。

[0054] 「(C 1－C 6 アルキル) カルボニル基」：カルボニル基に前記C 1－C 6 アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、またはピバロイル基などが挙げられる。

[0055] 「(C 1－C 6 アルコキシ) カルボニル基」：カルボニル基に前記C 1－C 6 アルコキシ基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec－ブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、n－ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、n－ヘキシルオキシカルボニル基、またはイソヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

[0056] 「(C 1－C 6 アルコキシ) カルボニルオキシ基」：カルボニルオキシ基に前記C 1－C 6 アルコキシ基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、n－プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、n－ブトキシカルボニルオキシ基、イソブトキシカルボニルオキシ基、sec－ブトキシカルボニルオキシ基、tert－ブトキシカルボニルオキシ基、n－ペンチルオキシカルボニルオキシ基、イソペンチルオキシカルボニルオキシ基、ネオペンチルオキシカルボニルオキシ基、n－ヘキシルオキシカルボニルオキシ

シ基、またはイソヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが挙げられる。

[0057] 「フェニルC 1－C 6アルコキシ基」：前記C 1－C 6アルコキシ基の任意の位置にフェニル基が置換した基であり、具体的には、例えば、ベンジルオキシ基、1－フェニルエチルオキシ基、2－フェニルエチルオキシ基、1－フェニルプロピルオキシ基、2－フェニルプロピルオキシ基、または3－フェニルプロピルオキシ基などが挙げられる。

[0058] 「1つもしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」：カルバモイル基、またはカルバモイル基に前記C 1－C 6アルキル基が1つもしくは2つ結合した基であり、具体的には、例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、またはジプロピルカルバモイル基などである。

[0059] 「1つしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1－C 6アルコキシ基」：前記C 1－C 6アルコキシ基に前記1つしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換した基であり、具体的には、例えば、カルバモイルメチルオキシ基、カルバモイルエチルオキシ基、メチルカルバモイルメチルオキシ基、メチルカルバモイルエチルオキシ基、ジメチルカルバモイルメチルオキシ基、ジメチルカルバモイルエチルオキシ基、エチルカルバモイルメチルオキシ基、エチルカルバモイルエチルオキシ基、ジエチルカルバモイルメチルオキシ基、ジエチルカルバモイルエチルオキシ基、エチルメチルカルバモイルメチルオキシ基、エチルメチルカルバモイルエチルオキシ基、プロピルカルバモイルメチルオキシ基、プロピルカルバモイルエチルオキシ基、ジプロピルカルバモイルメチルオキシ基、またはジプロピルカルバモイルエチルオキシ基などである。

[0060] 「1つしくは2つのC 1－C 6アルキル基で置換されたスルファモイル基」：スルファモイル基に前記C 1－C 6アルキル基が1つしくは2つ結合した基であり、具体的には、例えばメチルスルファモイル基、ジメチルス

ルファモイル基、エチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、またはジプロピルスルファモイル基などである。

- [0061] 「C 1－C 4 アルキル基」：炭素数 1～4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、またはtert-ブチル基などである。
- [0062] 「C 1－C 4 アルコキシ基」：酸素原子に前記C 1－C 4 アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、またはtert-ブトキシ基などである。
- [0063] 「C 1－C 2 アルキル基」：炭素数 1 または 2 個の直鎖アルキル基であり、メチル基およびエチル基である。
- [0064] 「ハロゲンC 1－C 2 アルキル基」：前記C 1－C 2 アルキル基に 1～5 個のハロゲン原子が置換した基であり、具体的には、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、または2, 2, 2-トリフルオロエチル基などである。
- [0065] 「C 1－C 2 アルコキシ基」：酸素原子に前記C 1－C 2 アルキル基が結合した基であり、具体的には、メトキシ基およびエトキシ基である。
- [0066] 「ハロゲンC 1－C 2 アルコキシ基」：前記C 1－C 2 アルコキシ基が 1～5 個の前記ハロゲン原子で置換された基であり、具体的には、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基、またはペンタフルオロエトキシ基などである。
- [0067] 「ヒドロキシC 1－C 4 アルキル基」：前記C 1－C 4 アルキル基に 1 個

のヒドロキシ基が置換した基であり、具体的には、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、またはヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基などである。

[0068] 「C 1 - C 2 アルコキシ C 1 - C 2 アルコキシ基」：前記 C 1 - C 2 アルコキシ基に前記 C 1 - C 2 アルコキシ基が置換した基であり、具体的には、例えば、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシメトキシ基、またはエトキシエトキシ基などである。

[0069] 「(C 1 - C 4 アルキル) カルボニル基」：カルボニル基に前記 C 1 - C 4 アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、またはピバロイル基などが挙げられる。

[0070] 「(C 1 - C 4 アルコキシ) カルボニル基」：カルボニル基に前記 C 1 - C 4 アルコキシ基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、またはtert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

[0071] 「(C 1 - C 4 アルコキシ) カルボニルオキシ基」：カルボニルオキシ基に前記 C 1 - C 4 アルコキシ基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、n-プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、n-ブトキシカルボニルオキシ基、イソブトキシカルボニルオキシ基、sec-ブトキシカルボニルオキシ基、またはtert-ブトキシカルボニルオキシ基などが挙げられる。

[0072] 「フェニル C 1 - C 4 アルコキシ基」：前記 C 1 - C 4 アルコキシ基の任意の位置にフェニル基が置換した基であり、具体的には、例えば、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、1-フェニルプロピルオキシ基、2-フェニルプロピルオキシ基、または3-

フェニルプロピルオキシ基などが挙げられる。

[0073] 「1つもしくは2つのC1-C4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」：カルバモイル基、またはカルバモイル基に前記C1-C4アルキル基が1つもしくは2つ結合した基であり、具体的には、例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、またはジプロピルカルバモイル基などである。

[0074] 「1つもしくは2つのC1-C4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC1-C2アルコキシ基」：前記C1-C2アルコキシ基に前記1つもしくは2つのC1-C4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換した基であり、具体的には、例えば、カルバモイルメチルオキシ基、カルバモイルエチルオキシ基、メチルカルバモイルメチルオキシ基、メチルカルバモイルエチルオキシ基、ジメチルカルバモイルメチルオキシ基、ジメチルカルバモイルエチルオキシ基、エチルカルバモイルメチルオキシ基、エチルカルバモイルエチルオキシ基、ジエチルカルバモイルメチルオキシ基、ジエチルカルバモイルエチルオキシ基、エチルメチルカルバモイルメチルオキシ基、エチルメチルカルバモイルエチルオキシ基、プロピルカルバモイルメチルオキシ基、プロピルカルバモイルエチルオキシ基、ジプロピルカルバモイルメチルオキシ基、またはジプロピルカルバモイルエチルオキシ基などである。

[0075] 「1つもしくは2つのC1-C4アルキル基で置換されたスルファモイル基」：スルファモイル基に前記C1-C4アルキル基が1つもしくは2つ結合した基であり、具体的には、例えばメチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、またはジプロピルスルファモイル基などである。

[0076] 「幹細胞」：自己複製能および多分化能を有する細胞であって、例えば、ES細胞、iPS細胞、成体幹細胞などが挙げられる。

[0077] 「多能性幹細胞」：生体の種々の細胞に分化する能力を有する細胞であって、好ましくはES細胞またはiPS細胞である。

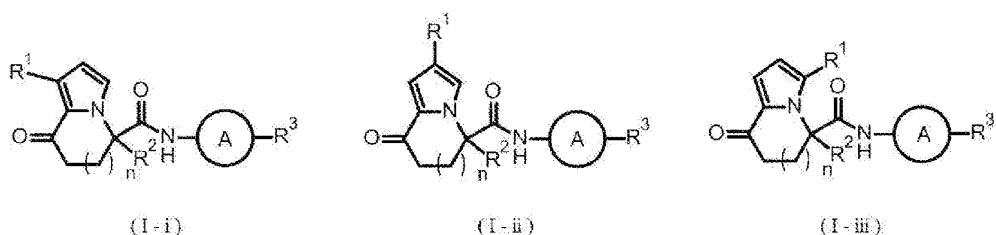
[0078] 「インスリン産生細胞」：高血糖などに反応してインスリンを分泌する細胞であって、グルカゴンまたはソマトスタチンなどの他の膵ホルモンに比べてインスリン発現能力が優位に優れている細胞のことである。

[0079] 本発明における一般式（I）で表される化合物の好ましい態様について以下に説明する。

[0080] 本発明における置換基 R^1 としては水素原子、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基を挙げることができる。好適には水素原子、塩素原子、臭素原子、またはメチル基であり、より好適には水素原子、塩素原子、またはメチル基である。 R^1 の置換位置としては任意の位置をとることができ、以下に示す（I-i）～（I-iii）をとり得る。

[0081]

[化35]



[0082] 本発明における置換基 R^2 としては水素原子またはC1-C6アルキル基を挙げることができる。好適には水素原子またはC1-C2アルキル基であり、より好適には水素原子またはメチル基である。

[0083] 本発明における置換基 R^3 としては置換基群 α より独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよいアリール基、置換基群 α より独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよいC5-C10シクロアルケニル基、または置換基群 α より独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよいヘテロシクリル基が挙げられる。好適にはナフチル基、1,3-ベンゾジオキソリル基、2,2-ジハロゲノ-1,3-ベンゾジオキソリル基、C5-C10シクロアルケニル基、置換基群 α より独立して選択

される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群 α 1より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基であり、より好適にはナフチル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基、2, 2-ジハロゲノ-1, 3-ベンゾジオキサリル基、C5-C10シクロアルケニル基、置換基群 α 2より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群 γ 2より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基である。さらにより好適にはナフチル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサリル基、C5-C8シクロアルケン-1-イル基、置換基群 α 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、または置換基群 γ 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよい5もしくは6員環ヘテロシクリル基であり、特に2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサリル基、1-tert-ブトキシカルボニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル基、またはフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、tert-ブトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、およびフェノキシ基からなる群より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基が好ましい。各置換基群 $\alpha \sim \gamma$ に関しては以下の通りである。

[0084] 本発明における置換基群 α としてはハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲノC1-C6アルキル基、ハロゲノC1-C6アルコキシ基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルコキシ基、(C1-C6アルキル)カルボニル基、(C1-C6アルコキシ)カルボニル基、(C1-C6アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC1-C6アルコキシ基、非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC1-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC1-C6アルキル

基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1－C 6 アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1－C 6 アルキル基で置換されたスルファモイル基、置換基群 β より独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよいフェノキシ基、置換基群 β より独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および置換基群 β より独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよいベンゾイル基が挙げられる。好適には置換基群 α 1：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルコキシ基、ハロゲノC 1－C 6 アルキル基、ハロゲノC 1－C 6 アルコキシ基、ヒドロキシC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルコキシC 1－C 6 アルコキシ基、(C 1－C 6 アルキル)カルボニル基、(C 1－C 6 アルコキシ)カルボニル基、(C 1－C 6 アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC 1－C 6 アルコキシ基、5もしくは6員環非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC 1－C 6 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC 1－C 6 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1－C 6 アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1－C 6 アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 1より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、より好適には置換基群 α 2：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルコキシ基、ハロゲノC 1－C 6 アルキル基、ハロゲノC 1－C 6 アルコキシ基、ヒドロキシC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルコキシC 1－C 6 アルコキシ基、(C 1－C 6 アルキル)カルボニル基、(C 1－C 6 アルコキシ)カルボニル基、(C 1－C 6 アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC 1～C 6 アルコキシ基、5もしくは6員環非芳香族ヘテロシクリル基、1つもしくは2つのC 1－C 6 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC 1－C 6 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1－C 6 アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1－C 6 ア

ルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 2より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基である。さらにより好適には置換基群 α 3：ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、フェノキシ基、ベンゾイル基、C 1－C 4アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、ハロゲノC 1－C 2アルキル基、ハロゲノC 1－C 2アルコキシ基、ヒドロキシC 1－C 4アルキル基、C 1－C 2アルコキシC 1－C 2アルコキシ基、(C 1－C 4アルキル)カルボニル基、(C 1－C 4アルコキシ)カルボニル基、(C 1－C 4アルコキシ)カルボニルオキシ基、フェニルC 1－C 4アルコキシ基、モルホリン－1－イル基、1つもしくは2つのC 1－C 4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1つもしくは2つのC 1－C 4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が置換したC 1－C 2アルコキシ基、1つもしくは2つのC 1－C 4アルキル基で置換されたスルファモイル基、および置換基群 β 3より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、特に好適にはフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、tert-ブトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、またはフェノキシ基である。

[0085] 本発明における置換基群 β としてはハロゲン原子、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、ハロゲノC 1－C 6アルキル基、ハロゲノC 1－C 6アルコキシ基、および(C 1－C 6アルコキシ)カルボニル基が挙げられる。好適には置換基群 β 1：ハロゲン原子、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、および(C 1－C 6アルコキシ)カルボニル基であり、より好適には置換基群 β 2：ハロゲン原子、C 1－C 6アルキル基、およびC 1－C 6アルコキシ基である。さらにより好適には置換基群 β 3：フッ素原子、塩素原子、C 1－C 4アルキル基、およびC 1－C 4アルコキシ基であり、特に好適にはメチル基、またはメトキシ基である。

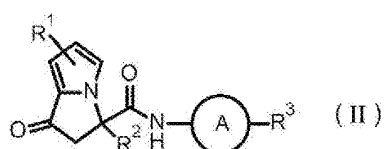
[0086] 本発明における置換基群 γ としては置換基群 γ 2：ハロゲン原子、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、(C 1－C 6アルキル)カルボ

ニル基、および（C 1－C 6 アルコキシ）カルボニル基が挙げられる。好適には置換基群 γ 3：ハロゲン原子、C 1－C 4 アルキル基、C 1－C 4 アルコキシ基、（C 1－C 4 アルキル）カルボニル基、および（C 1－C 4 アルコキシ）カルボニル基であり、より好適にはフッ素原子、塩素原子、メチル基、イソブトキシ基、または *tert*-ブトキシカルボニル基である。

[0087] 本発明における n としては 0 または 1 の数値を取り得る。 $n = 0$ のとき、本発明の化合物は以下の式（I I）：

[0088]

[化36]

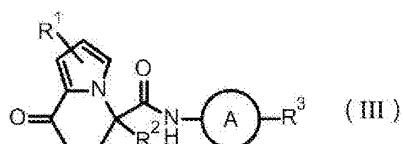


[0089] [式中、 $R^1 \sim R^3$ は上記と同義を示す]

で表されるジヒドロピロリジノン（*dihydropyrrolizino* *ne*）構造を有する化合物であり、 $n = 1$ のとき、本発明の化合物は以下の式（I I I）：

[0090]

[化37]



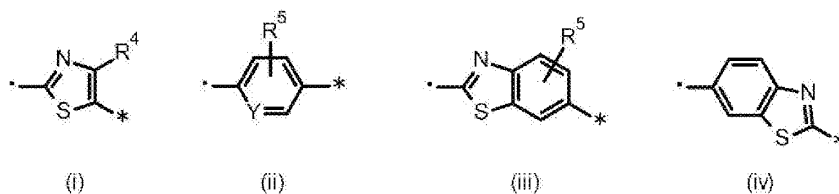
[0091] [式中、 $R^1 \sim R^3$ は上記と同義を示す]

で表されるジヒドロインドリジノン構造を有する化合物である。本発明における n として好適には $n = 1$ であり、ジヒドロインドリジノン構造を有する化合物がより好ましい。

[0092] 本発明における A としては以下の一般式（i）～（iv）：

[0093]

[化38]

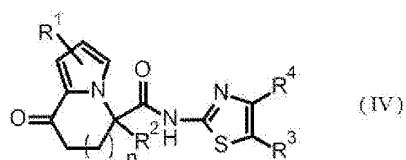
[0094] [式中、・、*、R⁴、R⁵、およびYは上記と同義を示す]

で表される基である。

[0095] Aが一般式(i)で表される基を有するとき、本発明の化合物は以下の式(IV)：

[0096]

[化39]

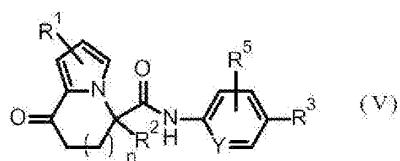
[0097] [式中、R¹～R⁴、およびnは上記と同義を示す]

で表される化合物である。

[0098] Aが一般式(ii)で表される基を有するとき、本発明の化合物は以下の式(V)：

[0099]

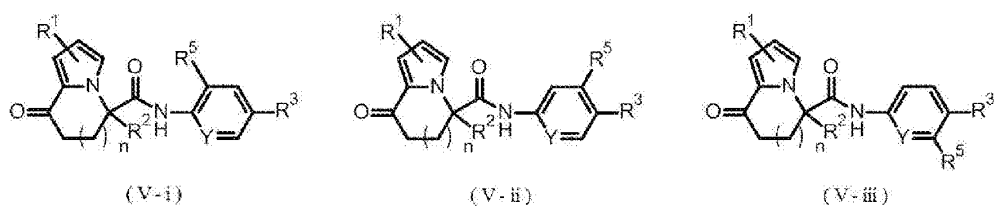
[化40]

[0100] [式中、R¹～R³、R⁵、n、およびYは上記と同義を示す]

で表される化合物である。R⁵の置換位置としては任意の位置を取ることができ、以下に示す(V-i)～(V-iii)をとり得る。

[0101]

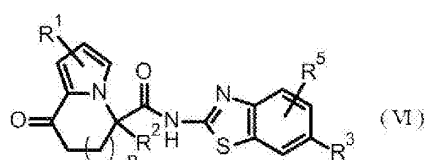
[化41]



[0102] Aが一般式 (i i i) で表される基を有するとき、本発明の化合物は以下の式 (V I) :

[0103]

[化42]

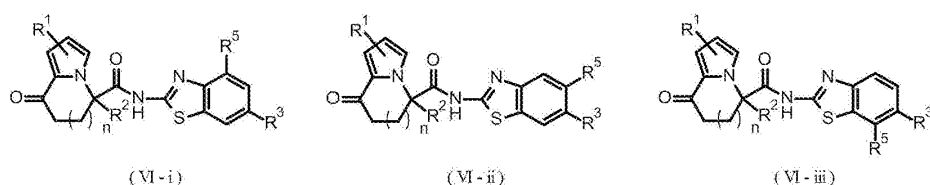


[0104] [式中、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 、および n は上記と同義を示す]

で表される化合物である。 R^5 の置換位置としては任意の位置を取ることができ、以下に示す (V I - i) ~ (V I - i i i) をとり得る。

[0105]

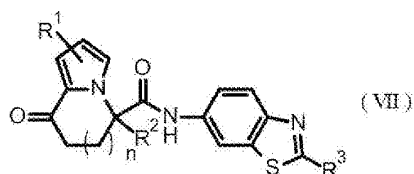
[化43]



[0106] Aが一般式 (i v) で表される基を有するとき、本発明の化合物は以下の式 (V I I) :

[0107]

[化44]



[0108] [式中、 $R^1 \sim R^3$ 、および n は上記と同義を示す]

で表される化合物である。

[0109] 本発明における置換基 R^4 としては水素原子、 $C1-C6$ アルキル基、ハロゲン $C1-C6$ アルキル基、または ($C1-C6$ アルコキシ) カルボニル基が挙げられる。好適には水素原子、 $C1-C4$ アルキル基、またはハロゲン $C1-C2$ アルキル基であり、より好適には水素原子、メチル基、またはトリフルオロメチル基である。

[0110] 本発明における置換基 R^5 としては水素原子、ハロゲン原子、または $C1-C6$ アルキル基が挙げられる。好適には水素原子、フッ素原子またはメチル基である。

[0111] 本発明における Y としては N または CH が挙げられ、 Y が N のとき、 A における (i i) はピリジン環を表し、 Y が CH のとき、 A における (i i) はベンゼン環を表す。当該 A の (i i) における Y としては好適には CH である。

[0112] 一般式 (I) を有する化合物は、好適には、実施例に記載の化合物であり、より好適には、以下の化合物である。

[0113] 8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

N-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

N-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

N- [4-メチル-5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

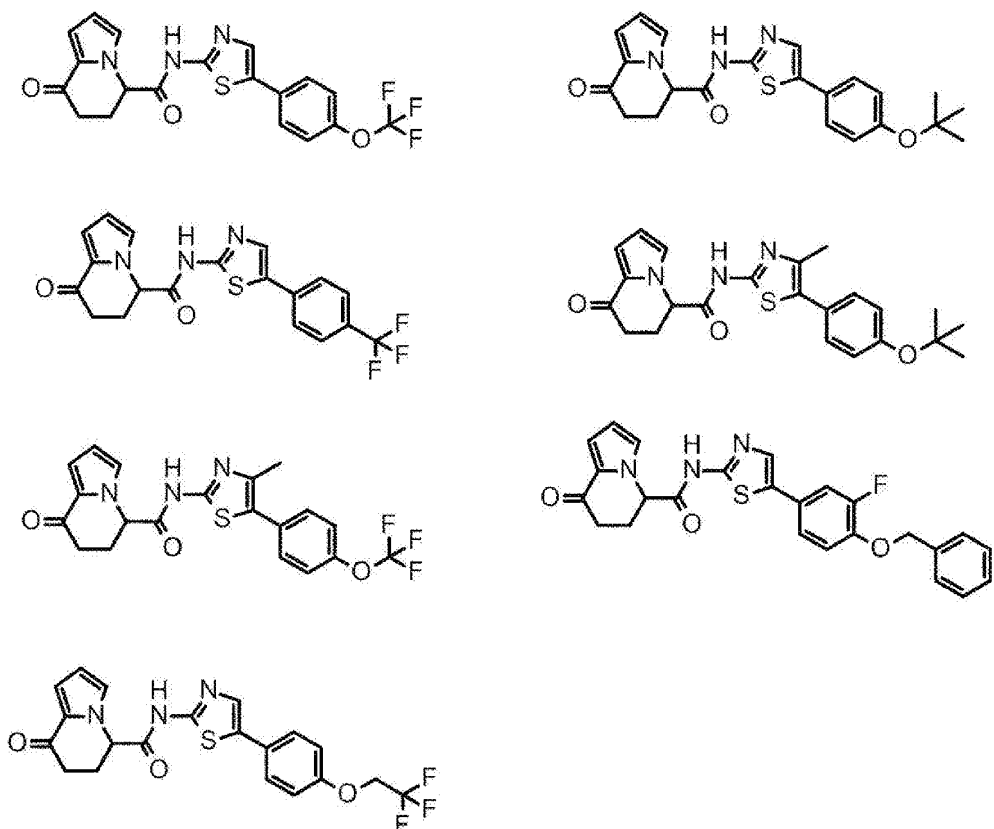
N- [5- (4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

8-オキソ-N- [5- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] -6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

[0114] なお、その構造式は、順に以下に示すとおりである。

[0115]

[化45]



[0116] 一般式 (I) を有する化合物は、さらにより好適には、8-オキソ-N-

[5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドの光学活性体またはその塩、並びにN - [5 - (4-tert-ブトキシフェニル) - 4-メチルチアゾール-2-イル] - 8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドの光学活性体またはその塩である。

[0117] 8-オキソ-N - [5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドの光学活性体はそれぞれ、

(5R) - 8-オキソ-N - [5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド、または

(5S) - 8-オキソ-N - [5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドであり、

N - [5 - (4-tert-ブトキシフェニル) - 4-メチルチアゾール-2-イル] - 8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドの光学活性体はそれぞれ、

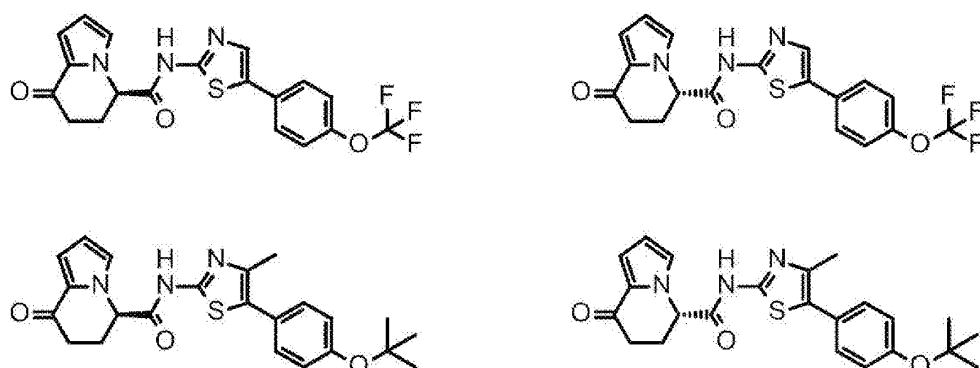
(5R) - N - [5 - (4-tert-ブトキシフェニル) - 4-メチルチアゾール-2-イル] - 8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド、または

(5S) - N - [5 - (4-tert-ブトキシフェニル) - 4-メチルチアゾール-2-イル] - 8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドである。

[0118] なお、その構造式は、順に以下に示すとおりである。

[0119]

[化46]



[0120] ラセミ化合物からの各光学異性体の分離・分析はキラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）などにより達成され得る。HPLCによる光学異性体の同定は、その保持時間を参考に行われ得るが、その保持時間はカラムの劣化や装置間の再現性などによって影響を受ける場合があるため、好ましくはラセミ化合物または光学異性体の標準試料と分析試料との混合物を分析することによって行われ得る。また、各光学異性体のHPLCによる測定においては、同一測定条件下では各光学異性体が溶出される順序が変化しないため、特定条件下で相対的に保持時間が短い第一ピークと相対的に保持時間が長い第二ピークによって光学異性体を特徴付ける場合もあり得る。

[0121] (塩)

「その塩」とは化合物では、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基または酸と反応させることにより、「塩基との塩」または「酸付加塩」にすることができるので、その塩を示す。温血動物（特にヒト）に対する治療の目的で使用する場合、その塩は薬学的に許容される塩が好ましい。また、「その塩」および「薬学的に許容される塩」とは、その水和物も包含する。

[0122] 化合物の「塩基との塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルア

ミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類、またはグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、より好適には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。

[0123] 化合物の「酸付加塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、より好適には、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

[0124] （水和物等）

本発明の化合物またはその塩は、大気中に放置したりまたは再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があり、本発明には、そのような各種の水和物、溶媒和物および結晶多形の化合物も包含する。

[0125] （異性体）

本発明の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、本発明の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

本発明の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0126] (同位体)

本発明の化合物は、ラベル体、すなわち、化合物の1または2以上の原子を同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）で置換した化合物も含まれる。

[0127] (プロドラッグ)

本発明には、本発明の化合物の薬理学上許容されるプロドラッグも包含する。薬理学上許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med, 5, 2157-2161 (1985)に記載の基が挙げられる。

[0128] 当該プロドラッグとして、より具体的には、化合物にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、リン酸化された化合物（例えば、そ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-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-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された化合物等である）等を挙げることができる。

[0129] 化合物に水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、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等である。）等を挙げることができる。

[0130] 化合物にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そ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、アミド化またはメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

[0131] (製造方法)

次に、一般式（I）で表される化合物の代表的な製造方法について説明する。本発明の化合物は種々の製造方法により製造することができ、以下に示す製造方法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。

[0132] 一般式（I）で表される化合物、その塩およびそれらの合成中間体は、それらの基本骨格または置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC., 1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc., 1989年等に記載された方法がある。

[0133] また、本発明の化合物およびその塩は、以下に記載するA～C法に従って合成することができる。本発明の化合物を合成する際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）で保護しておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ（P. G. M. Wuts）およびグリーン（T. W. Greene）著、Protective Groups in Organic Synthesis（第3版、1999年）に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件を適宜選択して用いればよい。一般的に当業者によって合成ルートが設定されると、当該合成ルートに最適な保護基は当業者によって適宜設定される。

[0134] このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で、特定の基を導入、あるいは得られた化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等の方法を適用することにより行うことができる。

- [0135] 本発明の化合物は公知の方法またはその変法によって合成可能な中間体を用いて製造することができる。特にAに相当する一般式 (i i) ~ (i v) で表される基を含む中間体については市販の原料を用いて公知の方法またはその変法を適用することによって製造することができる。
- [0136] 下記A~C法の各工程で得られる化合物はその化合物とともに形成される塩であってもよい。例えば、塩酸塩もしくは硫酸塩等、またはナトリウム塩もしくはカリウム塩等が挙げられる。
- [0137] 下記A~C法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料を一部溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ヘキサン、ペンタン、石油エーテル、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド（塩化メチレン）、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルのようなエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸、プロピオン酸のようなカルボン酸類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、1-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；および、それらの混合物からなる。
- [0138] 下記A~C法の各工程の反応において使用される酸は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記酸群より選択される。酸群は、塩酸、臭

化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸のような無機酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ペンタフルオロプロピオン酸のような有機酸、および、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機スルホン酸からなる。

[0139] 下記A～C法の各工程の反応において使用される塩基は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記塩基群より選択される。塩基群は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミドのようなリチウムアルキルアミド；リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミドのようなシリルアミド；n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；塩化メチルマグネシウム、臭化メチルマグネシウム、ヨウ化メチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウム、臭化イソプロピルマグネシウム、塩化イソブチルマグネシウムのようなハロゲン化アルキルマグネシウム；および、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジン、2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノナ

－５－エン（DBN）、１，４－ジアザビシクロ〔２，２，２〕オクタン（DABCO）、１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕ウンデカー７－エン（DBU）のような有機アミンからなる。

[0140] 下記Ａ～Ｃ法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0141] 下記Ａ～Ｃ法の各工程の反応において、反応終了後、各工程の目的化合物は、常法にしたがって反応混合物から単離される。目的化合物は、例えば、（ｉ）必要に応じて触媒等の不溶物を漏去し、（ｉｉ）反応混合物に水および水と混和しない溶媒（例えば、塩化メチレン、ジエチルエーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、（ｉｉｉ）有機層を水洗して、無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤を用いて乾燥させ、（ｉｖ）溶媒を留去することによって得られる。得られた目的化合物は、必要に応じ、常法、例えば、再結晶、再沈澱、蒸留、または、シリカゲルもしくはアルミナなどを用いたカラムクロマトグラフィー（順相および逆相を含む）等により、更に精製することができる。得られた目的化合物は、元素分析、NMR、質量分析（mass spectroscopy）、IR分析等の標準的な分析技術によって同定され、その組成または純度を分析することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0142] 下記Ａ～Ｃ法の各工程において、（Ｒ）または（Ｓ）－フェネチルアミンのような光学活性アミンを用いた分別再結晶、または、光学活性カラムを用いた分離により、光学異性体を分離、精製することができる。

[0143] 以下に本発明の化合物の製造方法について述べる。ただし、製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

[0144] [Ａ法]

Ａ法は一般式（１）で表される化合物を製造する際に合成中間体として用いることのできる化合物（Ａ２）を製造する方法である。化合物（Ａ２）は本

法および実施例で例示される合成法の他に公知の方法またはその変法などによっても製造することができる。

[0145]

[化47]



[式中、 R^3 および R^4 は上記と同義を示す]

[0146] (工程A-1) チアゾール環形成

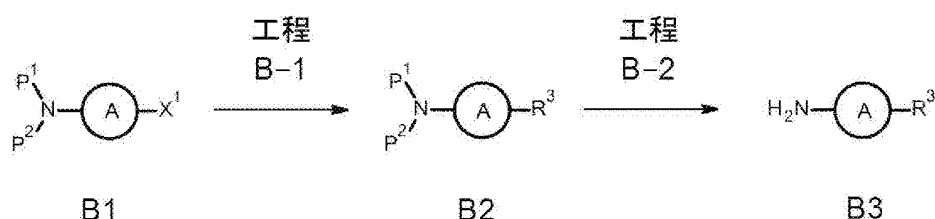
工程A-1は化合物(A1)に対して等量もしくは過剰量のハロゲン化剤もしくはブロトリメチルシラン、およびチオウレアを作用させ、化合物(A2)を製造する工程である。ハロゲン化剤としては塩素、臭素などが挙げられる。反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定はされないが、ジクロロメタン、クロロホルム、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等が用いられる。反応温度は通常、0～100℃であり、反応時間は通常、0.5時間～2日間程度である。

[0147] (B法)

B法は一般式(1)で表される化合物を製造する際に合成中間体として用いることのできる化合物(B3)を製造する方法である。以下の図中の P^1 および P^2 はアミノ基の保護基あるいは水素原子を示し、具体的な保護基としてはBoc基(tert-ブトキシカルボニル基)、Cbz基(ベンジルオキシカルボニル基)、ベンジリデン基、またはジフェニルメチレン基などが挙げられる。 P^1 がベンジリデン基、ジフェニルメチレン基の場合には P^2 は P^1 と同一保護基を示す。 R^3 およびAはそれらに含まれる置換基上に保護基を有していてもよく、各工程は必要に応じて置換基の保護や保護基の除去を行う工程を含む。

[0148]

[化48]



[式中、 R^3 は上記と同義、 X^1 はハロゲン原子またはメタ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もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基、 P^1 および P^2 は任意の保護基を示す]

[0149] (工程B-1) カップリング反応

工程B-1は化合物(B1)のA上の置換基 X^1 に対し、パラジウム触媒存在下、等量もしくは過剰量のボロン酸もしくはボロン酸エステル($R^3-B(OH)_2$ または $R^3-B(OR)_2$ 、 R は任意のアルキル基を示す)を用いる条件(鈴木・宮浦カップリング)；有機スズ試薬(R^3-SnR_3)を用いる条件(Stilleカップリング)；または有機亜鉛試薬(R^3-ZnX ； X はハロゲン原子を示す)を用いる条件(根岸カップリング)等により、置換基 R^3 の導入を行って化合物(B2)を得る工程である。上記反応では必要により、塩基を加えることができる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[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)、クロロ(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-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム(II)、アセチルアセトンパラジウム(II)、またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド等が挙げられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、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]-7-ウンデセン(DBU)、または1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン(DBN)等の有機塩基、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、

炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、またはリン酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、反応が進行する限り特に限定はされないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、またはこれらの混合物等を挙げることができる。反応温度は通常20~150℃程度である。反応時間は通常1時間~2日程度である。本カップリング反応についてはA. MeijereおよびF. Diederich著、「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (第2版、2004年)」に記載の方法に準じて行うことができる。

[0150] (工程B-2) 脱保護

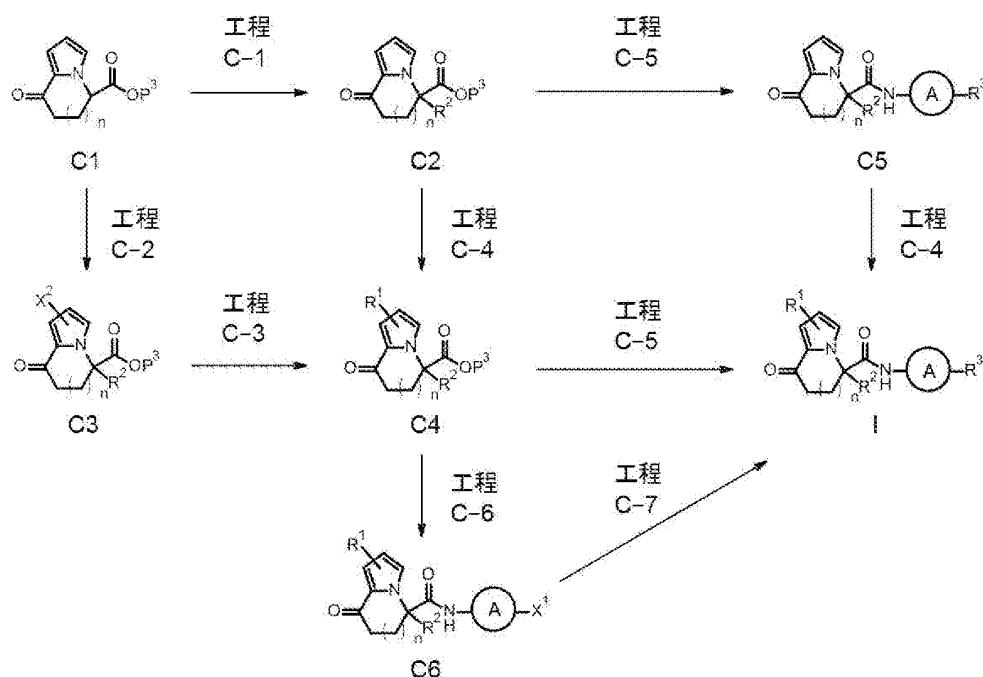
工程B-2は化合物(B2)における保護基P¹およびP²を除去して化合物(B3)を製造する工程である。本工程では必要に応じてR³における保護基の脱保護を行うことができる。本反応条件は保護基P¹およびP²の種類により変わるが、例えば、T. W. GreeneおよびP. G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の方法に準じて行うことができる。

[0151] (C法)

C法は公知の方法またはその変法などを用いて合成可能な化合物(C1)から本発明の化合物(1)を製造する方法である。

[0152]

[化49]



[式中、 $R^1 \sim R^3$ 、 n 、 A および X^1 は上記と同義、 X^2 はハロゲン原子、 P^3 は任意の保護基を示す]

[0153] (工程C-1) アルキル化反応

工程C-1は化合物(C1)に対して等量もしくは過剰量のアルキル化剤存在下、塩基で処理することにより置換基 R^2 を導入し、化合物(C2)を製造する工程である。アルキル化剤としてはハロゲン化アルキル、メタンスルホン酸アルキルエステルまたはp-トルエンスルホン酸アルキルエステル等を用いることができる。塩基としては、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドなどが挙げられる。反応溶媒は、反応が進行する限り特に限定はされないが、テトラヒドロフランが好ましい。反応温度は通常、 $-78 \sim 0^\circ\text{C}$ である。反応時間は通常、 $0.5 \sim 24$ 時間である。

[0154] (工程C-2) ハロゲン化およびアルキル化

工程C-2は化合物(C1)に対して等量もしくは過剰量のハロゲン化剤を用いてハロゲン化を行った後、アルキル化を行うことによって化合物(C3)

）を製造する工程である。ハロゲン化とアルキル化の順番は適宜入れ替えることができる。ハロゲン化剤としては、例えばN-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミドなどが挙げられる。反応溶媒は、反応が進行する限り特に限定はされないが、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドが好ましい。反応温度は通常0～50℃程度である。反応時間は通常0.5～24時間である。アルキル化は工程C-1と同様の方法で行うことができる。

[0155] (工程C-3) カップリング反応

工程C-3は化合物(C3)にカップリング反応を行って化合物(C4)を製造する工程である。工程B-1と同様の方法で行うことができる。

[0156] (工程C-4)

工程C-4は化合物(C2)または化合物(C5)に対してハロゲン化、またはハロゲン化に続くカップリング反応を行って化合物(C4)または本発明の化合物(I)を得る工程である。ハロゲン化は工程C-2、カップリング反応は工程B-1と同様の方法で行うことができる。

[0157] (工程C-5) 縮合反応

工程(C-5)は化合物(C2)または化合物(C4)のカルボキシ基の保護基を除去してカルボン酸とした後、A法の化合物(A2)またはB法の化合物(B3)を等量もしくは過剰量用いて縮合を行い、化合物(C5)または本発明の化合物(I)を製造する工程である。カルボキシ基の脱保護はT. W. GreeneおよびP. G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の方法に準じて行うことができる。縮合反応は化合物(C2)および化合物(C4)から得られたカルボン酸に対して塩基存在下、適当なスルホニル化剤または適当な縮合剤を作用させることによって行う。縮合反応では必要に応じて反応を促進する添加剤を加えることができる。スルホニル化剤としては、例えば2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドなどが挙げられる。縮合剤としては、例えばWSC (1-エチル-3-

(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、DCC(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DMT-MM(4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド)、CDI(1,1'-カルボニルジイミダゾール)、DEPC(ジエチルホスホロシアニダート)、DPPA(ジフェニルホスホリルアジド)などが挙げられる。塩基としては、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類やトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DMAP(4-ジメチルアミノピリジン)などの3級アミン類などが挙げられる。添加剤の代表的な例として、HOAt(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール)、HOBt(1H-ベンゾトリアゾール-1-オール)、HOSu(N-ヒドロキシスクシンイミド)などが挙げられる。反応溶媒は、反応が進行する限り特に限定はされないが、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。反応温度は通常、0~50℃である。反応時間は通常、0.5~24時間である。

[0158] (工程C-6) 縮合反応

工程(C-6)は化合物(C4)のカルボキシ基の保護基を除去した後、アミン誘導体と縮合し、化合物(C6)を製造する工程である。工程(C-5)と同様の方法を用いることができる。

[0159] (工程C-7) カップリング反応

工程(C-7)は化合物(C6)に対してカップリング反応を行って本発明の化合物(I)を製造する工程である。工程(B-1)と同様の方法を用いて行うことができる。

[0160] 本発明の化合物またはその塩のインスリン産生細胞への分化促進効果は、後述の試験例1の方法により確認することができる。

[0161] 本発明の化合物またはその塩は、多能性幹細胞からインスリン産生細胞への分化誘導を促進するための薬剤または試薬の主要成分として使用でき、本発明はこのような薬剤または試薬を提供する。

対象とする多能性幹細胞は、内胚葉細胞への分化能を有する幹細胞であれば

、さまざまな幹細胞を採用できるが、好ましくはES細胞またはiPS細胞であり、より好ましくはiPS細胞である。多能性幹細胞の由来は、哺乳動物であれば、さまざまなものを採用することができるが、好ましくは、ヒト、マウス、ラット、イヌやネコなどの愛玩動物、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジなどの家畜動物であり、より好ましくはヒトである。

[0162] 多能性幹細胞からインスリン産生細胞への分化過程は、例えば、非特許文献4に記載されるように、5段階に分けられる。すなわち、多能性幹細胞からSox17陽性の胚体内胚葉細胞が誘導されるステージ1、胚体内胚葉細胞からFoxa2陽性の原始腸管細胞が誘導されるステージ2、原始腸管細胞からPDX1陽性の膵臓前駆細胞が誘導されるステージ3、膵臓前駆細胞からNg3陽性の膵内分泌前駆細胞が誘導されるステージ4、および、膵内分泌前駆細胞から最終的にインスリン産生細胞が誘導されるステージ5である。本明細書において、細胞の分化段階の表示にはこれらのステージにより表示する場合がある。これらの培養に用いられる培地としては、通常の細胞培養に用いられる培地であれば特に限定されず、さまざまな培地を用いることができるが、例えばDMEM培地やB-27サプリメントなどを例示することができる。

[0163] 本発明の化合物またはその塩は、インスリン産生細胞への分化過程において、原始腸管細胞以降の分化段階に添加されることによって、インスリン産生細胞への分化を顕著に促進する。本発明の化合物は、多能性幹細胞から誘導された原始腸管細胞、膵臓前駆細胞および／または膵内分泌前駆細胞の培養時に添加する。上記の分化段階においては、ステージ3からステージ5に相当し、いずれかひとつのステージのみに添加しても良く、2つのステージ、または3つすべてのステージで添加しても良いが、ステージ3からステージ5のすべてに添加されることが好ましい。

[0164] ステージ3では、通常、レチノイン酸、KAAD-シクロパミン、TGFβ受容体キナーゼ阻害剤（例えば、SB431542）やBMPシグナル阻害因子（例えば、Noggin）を含有する培地を使用するが、本発明の化

合物またはその塩は、これらの代わりに添加してもよく、またこれらに追加して添加されても良い。

- [0165] ステージ4では、通常培地にプロテインキナーゼC活性化剤（例えば、インドラクタムV）、TGF β 受容体キナーゼ阻害剤（例えば、ALK5 inhibitor 11）やNogginを含有する培地で培養するが、本発明の化合物またはその塩は、これらの代わりに添加してもよく、またこれらに追加して添加されても良い。
- [0166] ステージ5では、通常、GLP-1受容体アゴニストやニコチンアミドを含有する培地で培養するが、本発明の化合物またはその塩は、これらの代わりに添加してもよく、またこれらに追加して添加されても良い。
- [0167] 本発明の化合物またはその塩は固体状の化合物をそのまま、もしくは粉末状にして、またはジメチルスルホキシドなどの有機溶媒に溶解して培地に添加することができる。その添加量は特に限定されないが、多能性幹細胞からインスリン産生細胞へと効率的に分化が進むように当業者によって設定される。本発明のいくつかの実施形態において、本発明の化合物は1 ng/mL ~ 5 mg/mL、好ましくは10 ng/mL ~ 5 mg/mL、より好ましくは50 ng/mL ~ 5 mg/mL、さらにより好ましくは100 ng/mL ~ 1 mg/mL培地中に存在するように添加される。
- [0168] 本発明の化合物またはその塩は、UCHL1に結合し、その酵素活性を向上させる効果が確認された。UCHL1は、膵 β 細胞において高い発現レベルを示すこと、2型糖尿病患者の膵 β 細胞では欠乏していること、その発現量や活性の低下が膵 β 細胞にアポトーシスを誘導することなどが報告されており、膵 β 細胞の生存と機能に非常に重要な酵素であると考えられている。このUCHL1を活性化する作用を有する本発明の化合物がインスリン産生細胞への分化誘導を促進したことは、細胞内のUCHL1の活性化によって分化細胞のインスリン産生細胞としてのフェノタイプを誘導、促進および／または支持したことを示唆すると考えられる。すなわち本発明は、多能性幹細胞からインスリン産生細胞への分化誘導において、分化過程の細胞内のU

UCHL1の機能を亢進させることにより、その分化誘導を促進する方法をも提供する。細胞内のUCHL1の機能を亢進する方法としては、本発明の化合物の添加に限定されず、UCHL1遺伝子の導入または遺伝子編集によるUCHL1タンパク質の発現量を増加させる方法、培養液にUCHL1タンパク質を添加する方法、UCHL1遺伝子上流シグナルを活性化させる物質を添加することによって細胞内のUCHL1タンパク質の発現を亢進させる方法等を採用することができる。

[0169] 本発明の化合物またはその塩は、UCHL1の活性化作用を有し、UCHL1の活性化により病態の改善が期待できる疾患の治療および／または予防のために使用することができる。このような疾患としては、例えば1型糖尿病または2型糖尿病などの糖尿病、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患を例示することができる。本発明の化合物またはその塩のUCHL1活性化作用は後述の試験例2によって確認することができる。

[0170] 本発明の化合物またはその塩は糖尿病病態の改善作用を有し、糖尿病の治療および予防のために使用することができる。当該糖尿病病態の改善作用は、後述の試験例3によって確認することができる。

[0171] (投与形態)

本発明の化合物またはその塩は種々の形態によって投与される。その投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0172] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分は、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び／又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウ

ムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0173] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0174] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0175] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

[0176] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、

更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであることもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを使用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0177] (投与量)

通常、経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001-100mg/kg、好ましくは0.1-30mg/kg、更に好ましくは0.1-10mg/kgが適当であり、これを1回で、あるいは2回以上に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.001-10mg/kgが適当で、1日1回または複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001-100mg/kgを1日1回または複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

[0178] (併用)

本発明の化合物またはその塩は、その化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

[0179] (製剤例1) 散剤

本発明の化合物5g、乳糖895gおよびトウモロコシデンプン100gをブレンダーで混合することにより、散剤が得られる。

(製剤例2) 顆粒剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 865 g および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押出造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

(製剤例 3) 錠剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、打錠機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0180] 以下、参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0181] 参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は TLC (Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー) による観察下に行われた。TLC 観察においては、TLC プレートとしてメルク (Merck) 社製のシリカゲル 60 F₂₅₄ を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲル SK-85 (230~400 メッシュ)、もしくは富士シリシア化学 Chromatorex NH (200-350 メッシュ) を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、昭光サイエンティフィック社の自動クロマトグラフィー装置 (Purify- α 2 もしくは Purify-espoir 2) などを適宜使用した。溶出溶媒は TLC 観察を基に決定した。

[0182] なお、以下の参考例、実施例および試験例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg : ミリグラム, g : グラム, μ L : マイクロリットル, mL : ミリリットル, mmol : ミリモル, mM : ミリモル濃度, μ M : マイクロモル濃度, μ m : マイクロメートル, mm : ミリメートル, MHz : メガヘルツ。

[0183] 以下の参考例および実施例において、核磁気共鳴 (以下、¹H NMR) スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ

値 (ppm) にて記載した。分裂パターンは一重線を s、二重線を d、三重線を t、四重線を q、多重線を m、ブロードを br で示した。質量分析 (以下、MS) は、EI (Electron Ionization) 法、ESI (Electrospray Ionization) 法、もしくは FAB (Fast Atom Bombardment) 法で行った。

実施例

[0184] 参考例 1

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の 8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボン酸

(1.51 g, 8.43 mmol)、市販の 5-ブロモチアゾール-2-アミン (2.64 g, 10.2 mmol) および 3-ヒドロキシトリアゾロ [4,5-b] ピリジン (1.23 g, 9.04 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (2.43 g, 12.6 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.94 mL, 16.9 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/10%メタノール 酢酸エチル溶液 = 3/1-0/1) にて精製し、標記化合物 1.88 g (収率 66%) を固体として得た。

[0185] 参考例 2

N-(4-ブロモフェニル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の 4-ブロモアニリンを用いて、参考例 1 の方法に準じて標記化合物 4.66 g (収率 84%) を固体として得た。

[0186] 参考例 3

N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4-ブロモ-2-フルオロアニリンを用いて、参考例1の方法に準じて標記化合物345mg(収率58%)を固体として得た。

[0187] 参考例4

N-(5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-アミンを用いて、参考例1の方法に準じて標記化合物252mg(収率25%)を固体として得た。

[0188] 参考例5

N-(6-ブロモ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の2-アミノ-6-ブロモベンゾチアゾールを用いて、参考例1の方法に準じて標記化合物585mg(収率42%)を固体として得た。

[0189] 参考例6

N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4-ブロモ-2-メチルアニリンを用いて、参考例1の方法に準じて標記化合物515mg(収率66%)を固体として得た。

[0190] 参考例7

N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の5-ブロモピリジン-2-アミンを用いて、参考例1の方法に準じて標記化合物455mg(収率58%)を固体として得た。

[0191] 参考例8

N-(2-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の2-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-アミンを用いて、参考

例 1 の方法に準じて標記化合物 637 mg (収率 76%) を固体として得た。

[0192] 参考例 9

5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-アミン
WO 2003 014 095 記載の N- (5-ブロモチアゾール-2-イル)
-1, 1-ジフェニル-メタンイミン (1.46 g, 4.25 mmol)、
市販の 4- (トリフルオロメトキシ) フェニル硼酸 (4.30 g, 20.
0 mmol)、炭酸カリウム (2.97 g, 21.5 mmol)、水 (3
mL) および 1, 4-ジオキサン (15 mL) の混合物に [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) (338 mg, 0.414 mmol) を加えて
、窒素雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後
、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水にて洗浄
した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチ
ル=9/1-3/1) にて精製した。得られた油状物のメタノール (20 m
L) 溶液に、1 N 塩酸 (5 mL, 5.0 mmol) を加え、室温にて 5.5
時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、析出した固体をジクロロメタンに
て洗浄し、標記化合物 897 mg (収率 81%) を固体として得た。

[0193] 参考例 10

tert-ブチル N- [5- [4- (ジメチルカルバモイル) フェニル]
チアゾール-2-イル] カーバメート
市販の tert-ブチル N- (5-ブロモチアゾール-2-イル) カーバ
メート (500 mg, 1.89 mmol) の 1, 4-ジオキサン (30 mL
) 溶液に、室温にて [4- (ジメチルカルバモイル) フェニル] 硼酸 (519 mg, 2.69 mmol) および [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) (74 mg, 0.09 mmol) を加え攪拌した。反応混合物に

炭酸カリウム（743 mg, 5.38 mmol）および水（3.0 mL）を加え、アルゴン雰囲気下、100℃にて4.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝100／0－93／7、90／10－70／30）にて精製し、標記化合物172 mg（収率28%）を固体として得た。

[0194] 参考例 1 1

4－（2－アミノチアゾール－5－イル）－N，N－ジメチルベンズアミド
参考例10で得られたtert-ブチル N－[5－[4－（ジメチルカルバモイル）フェニル]チアゾール－2－イル]カーバメート（172 mg, 0.495 mmol）のジクロロメタン（10 mL）溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸（2.0 mL, 26 mmol）を加え、攪拌した後、放置した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物118 mg（収率96%）を固体として得た。

[0195] 参考例 1 2

5－（1，3－ベンゾジオキサール－5－イル）チアゾール－2－アミン
市販の1，3－ベンゾジオキサール－5－イルボロン酸を用いて、参考例10の方法に準じて成体を得た後、参考例11の方法に準じて標記化合物123 mg（31%，2 steps）を固体として得た。

[0196] 参考例 1 3

4－（2－アミノチアゾール－5－イル）ベンゾニトリル
市販の4－（2－オキソエチル）ベンゾニトリル（142 mg, 0.978 mmol）のジクロロメタン（10 mL）溶液に、氷冷下、臭素（56 μL, 1.09 mmol）のジクロロメタン（0.56 mL）溶液を加えた。反応液を室温まで戻した後、3時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え中和した後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣のエタノール（30 mL）溶液に、チオウレア（150 mg, 1.97 mmol）を加え、4.5時間加熱還流下、攪拌した。冷却後、減圧下にて溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝99／1－95／5）にて精製し、標記化合物8.3 mg（4.2%）を固体として得た。

[0197] 参考例 14

tert-ブチル 2- [4- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール-5-イル] フェノキシ] アセテート

市販のtert-ブチル 2- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] アセテート（2.4 g, 7.2 mmol）を用いて、参考例10の方法に準じて標記化合物248 mg（11%）を固体として得た。

[0198] 参考例 15

メチル 2- [4- (2-アミノチアゾール-5-イル) フェノキシ] アセテート

参考例14で得られたtert-ブチル 2- [4- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール-5-イル] フェノキシ] アセテート（193 mg, 0.475 mmol）を用いて、参考例11の方法に準じて固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン（10 mL）およびメタノール（3 mL）の混合溶液に、室温にてトリメチルシリルジアゾメタン（0.6 M ヘキサン溶液, 1.0 mL）を加え、6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝99／1－97／3）にて精製し、標記化合物92.5 mg（収率74%）を固体として得た。

[0199] 参考例 1 6

メチル 2- [4- [2- [(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-イン
ドリジン-5-カルボニル) アミノ] チアゾール-5-イル] フェノキシ]
アセテート

参考例 1 5 で得られたメチル 2- [4- (2-アミノチアゾール-5-イ
ル) フェノキシ] アセテートを用いて、実施例 1 の方法に準じて標記化合物
85. 7 mg (収率 89%) を固体として得た。

[0200] 参考例 1 7

メチル 2-ブロモ-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン
-5-カルボキシレート

市販のメチル 8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-
カルボキシレート (261 mg, 1.35 mmol) のジクロロメタン (5
mL) 溶液に、室温にて N-ブロモスクシンイミド (228 mg, 1.28
mmol) を加え、4 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4
/1-2/1) にて精製し、標記化合物 56.9 mg (収率 16%) を固体
として得た。

[0201] 参考例 1 8

2-ブロモ-8-オキソ-N- [5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] チアゾール-2-イル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-
5-カルボキサミド

参考例 1 7 で得られたメチル 2-ブロモ-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ
-5 H-インドリジン-5-カルボキシレート (56.9 mg, 0.209
mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (
0.5 mL, 0.50 mmol) を加え、60℃にて 2 時間攪拌した。1 N
塩酸を用いて酸性とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナ
トリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去し、黄色固体 (52.5 m
g) を得た。得られた固体 (52.5 mmol) および参考例 9 で得られた

5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-アミンを用いて、実施例9の方法に準じて標記化合物48.0mg(収率55%)を固体として得た。

[0202] 参考例19

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例17で得られたメチル 2-ブロモ-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキシレート(65.2mg, 0.24mmol)、市販の2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン(0.201mL, 1.44mmol)、炭酸カリウム(171mg, 1.24mmol)の混合物に1,4-ジオキサン(1.5mL)および水(0.5mL)を加えた後、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(15.6mg, 0.024mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃にて2.5時間攪拌した。反応液に水および1N塩酸を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣を用いて、参考例1の方法に準じて標記化合物23.9mg(収率22%)を固体として得た。

[0203] 参考例20

メチル 2-クロロ-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキシレート

市販のN-クロロスクシンイミドを用いて、参考例17の方法に準じて標記化合物56.3mg(収率5.2%)を固体として得た。

[0204] 参考例21

メチル 5-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキシレート

市販のメチル 8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキシレート(987mg, 4.89mmol)およびヨウ化メチル(

1. 27 mL, 20.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に、 -78°C において 1.0 M カリウム ビス (トリメチルシリル) アミド テトラヒドロフラン溶液 (11.2 mL, 11.2 mmol) を 30 分以上かけて滴下した。同温度で 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチした。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-1/1) にて精製し、標記化合物 592 mg (収率 56%) を油状物として得た。

[0205] 参考例 2 2

5-メチル-8-オキソ-6, 7-ジヒドロインドリジン-5-カルボン酸
参考例 2 1 で得られたメチル 5-メチル-8-オキソ-6, 7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキシレート (63.0 mg, 0.304 mmol) のエタノール (1.0 mL) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.91 mL, 0.91 mmol) を加え、 80°C にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物 48.3 mg (収率 82%) を固体として得た。

[0206] 参考例 2 3

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-5-メチル-8-オキソ-6, 7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

参考例 2 2 で得られた 5-メチル-8-オキソ-6, 7-ジヒドロインドリジン-5-カルボン酸 (472 mg, 2.44 mmol) を用いて、参考例 1 の方法に準じて標記化合物 628 mg (収率 73%) を固体として得た。

[0207] 参考例 2 4

N-(5-ブロモ-4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド
市販の 5-ブロモ-4-イソプロピルチアゾール-2-アミンを用いて、

参考例 1 の方法に準じて標記化合物 287 mg (収率 43%) を固体として得た。

[0208] 参考例 25

メチル 5-ブロモ-2-[(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル) アミノ] チアゾール-4-カルボキシレート
市販のメチル 2-アミノ-5-ブロモチアゾール-4-カルボキシレート
を用いて、参考例 1 の方法に準じて標記化合物 219 mg (収率 29%) を
アモルファス状物として得た。

[0209] 実施例 1

8-オキソ-N-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド
市販の 8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボン酸 (1.5 g, 8.4 mmol)、Journal of Medicinal Chemistry 1983, 26, 1158-1163 記載の 5-フェニルチアゾール-2-アミン (1.0 g, 5.7 mmol)、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (0.14 g, 1.1 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.5 mL, 14 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、室温にて市販の 2, 4, 6-トリイソプロピルスルホニル クロリド (2.5 g, 8.3 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=99/1-95/5) にて精製し、標記化合物 1.59 g (収率 83%) を固体として得た。

[0210] 実施例 2

メチル 4-[2-[(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル) アミノ] チアゾール-5-イル] ベンゾエート
WO 2012121168 記載のメチル 4-(2-アミノチアゾール-5

ーイル) ベンゾエートを用いて、実施例 1 の方法に準じて標記化合物 18. 4 g (収率 54%) を固体として得た。

[0211] 実施例 3

N- [5- [4- (ジメチルカルバモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 11 で得られた 4- (2-アミノチアゾール-5-イル) -N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例 1 の方法に準じて標記化合物 7. 17 g (収率 75%) を固体として得た。

[0212] 実施例 4

N- [5- (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 12 で得られた 5- (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) チアゾール-2-アミンを用いて、実施例 1 の方法に準じて標記化合物 130 mg (収率 62%) を固体として得た。

[0213] 実施例 5

4- [2- [(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル) アミノ] チアゾール-5-イル] 安息香酸

実施例 2 で得られたメチル 4- [2- [(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル) アミノ] チアゾール-5-イル] ベンゾエート (383 mg, 0. 969 mmol) のエタノール (3 mL) および水 (2 mL) の混合溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3. 8 mL, 3. 8 mmol) を加え、50℃にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、1 N 塩酸にて中和し、析出した固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、乾燥し、標記化合物 326 mg (収率 88%) を固体として得た。

[0214] 実施例 6

N-[5-(4-カルバモイルフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

実施例5で得られた4-[2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-5-イル]安息香酸(17mg, 0.045mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、室温にて[ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イロキシ)メチレン]-ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート(25mg, 0.067mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(39μL, 0.22mmol)および7Mアンモニアメタノール溶液(64μL, 0.45mmol)を加え、15時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/50%メタノール 酢酸エチル溶液 = 95/5-90/10)にて精製し、標記化合物4.9mg(収率29%)を得た。

[0215] 実施例7

N-[5-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例13で得られた4-(2-アミノチアゾール-5-イル)ベンゾニトリルを用いて、実施例1の方法に準じて標記化合物9.0mg(収率60%)を得た。

[0216] 実施例8

N-[5-[4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例16で得られたメチル 2-[4-[2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-5-イル]フェノキシ]アセテート(84mg, 0.197mmol)のテトラヒドロフラン(8.0mL)およびメタノール(3.0mL)の混合溶液に、室温にて5N水酸化ナトリウム水溶液(0.20mL, 1.0mmol)

）を加え、攪拌した後、一晩放置した。5 N塩酸にて中和し、減圧下にて溶媒を留去し固体を得た。得られた固体のN, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）溶液に、室温にてN, N-ジイソプロピルエチルアミン（52 μ L, 0.30 mmol）および2.0 Mジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液（0.50 mL, 1.0 mmol）を加えた後、[ジメチルアミノ（トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イロキシ）メチレン]ジメチルアンモニウム ヘキサフルオロホスフェート（42 mg, 0.11 mmol）を加え、3時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝99／1－95／5）にて精製し、標記化合物39.1 mg（収率89%）を固体として得た。

[0217] 実施例9

8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボン酸（109 mg, 0.61 mmol）、参考例9で得られた5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-アミン（127 mg, 0.488 mmol）、3-ヒドロキシトリアゾール[4, 5-b]ピリジン（128 mg, 0.941 mmol）のジクロロメタン（3 mL）溶液に、室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（352 mg, 1.84 mmol）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.531 mL, 3.05 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈した後、水および飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、ろ過し、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル溶液＝3／1－0／1）にて精製し、標

記化合物 74. 3 mg (収率 29%) を固体として得た。

[0218] 実施例 10

(5R)-8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド および

(5S)-8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

実施例 9 で得られた 8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドを用いて HPLC (カラム: YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5 μm) 250 x 30 mm I. D., 流速: 31.8 ml/min, 溶媒: n-ヘキサン/エタノール = 70/30) にて光学分割を行った。先に溶出する第一ピークを集めた後、減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物 (48 mg, 光学純度 99.9% ee) を固体として得た。また、後から溶出する第二ピークを集めた後、減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物 (48 mg, 光学純度 99.8% ee) を固体として得た。

[0219] 実施例 11

N-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド
参考例 1 で得られた N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド (137 mg, 0.401 mmol)、市販の (4-tert-ブトキシフェニル) ボロン酸 (389 mg, 2.01 mmol)、炭酸セシウム (670 mg, 2.06 mmol) の混合物に N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) および水 (1 mL) を加えた後、クロロ (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-1,1'-ビフェニル) [2-(2'

ーアミノー1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) (33.2 mg, 0.042 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90℃にて5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1-0/1) にて精製し、標記化合物63.3 mg (収率39%) を固体として得た。

[0220] 実施例 1 2

N- [5- (4-クロロフェニル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4-クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 1 1 の方法に準じて標記化合物11.0 mg (収率6.4%) を固体として得た。

[0221] 実施例 1 3

N- [5- (3-クロロフェニル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の5- (3-クロロフェニル) チアゾール-2-アミンを用いて、実施例 9 の方法に準じて標記化合物15.8 mg (収率48%) を固体として得た。

[0222] 実施例 1 4

N- [5- (2-クロロフェニル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の2-クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 1 1 の方法に準じて標記化合物13.2 mg (収率8.0%) を得た。

[0223] 実施例 1 5

N- [5- (3-フルオロフェニル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の5- (3-フルオロフェニル) チアゾール-2-アミンを用いて、実施例 1 の方法に準じて標記化合物12.7 mg (収率87%) を固体として得

た。

[0224] 実施例 1 6

N-〔5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-イル〕-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-アミンを用いて、実施例1の方法に準じて標記化合物198mg（収率64%）を固体として得た。

[0225] 実施例 1 7

N-〔5-（2-フルオロフェニル）チアゾール-2-イル〕-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の5-（2-フルオロフェニル）チアゾール-2-アミンを用いて、実施例1の方法に準じて標記化合物119mg（収率82%）を固体として得た。

[0226] 実施例 1 8

8-オキソ-N-〔5-（p-トリル）チアゾール〕-2-イル〕-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4-メチルフェニルボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物24.7mg（収率18%）を固体として得た。

[0227] 実施例 1 9

N-〔5-（o-トリル）チアゾール-2-イル〕-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の2-メチルフェニルボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物16.6mg（収率11%）を固体として得た。

[0228] 実施例 2 0

N-〔5-（m-トリル）チアゾール-2-イル〕-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の5-（m-トリル）チアゾール-2-アミンを用いて、実施例9の方法に準じて標記化合物115mg（収率58%）を得た。

[0229] 実施例 2 1

8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例 1 1の方法に準じて標記化合物 3 2. 9 mg (収率 1 7 %)を得た。

[0230] 実施例 2 2

N-[5-[4-(2-メトキシフェニル)フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[4-(2-メトキシフェニル)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例 1 1の方法に準じて標記化合物 3. 6 mg (収率 1 6 %)を得た。

[0231] 実施例 2 3

8-オキソ-N-[5-[4-(p-トリル)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[4-(p-トリル)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例 1 1の方法に準じて標記化合物 9. 0 mg (収率 4 2 %)を得た。

[0232] 実施例 2 4

N-[5-(2-ナフチル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-ナフチル)-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、実施例 1 1の方法に準じて標記化合物 1. 6 mg (収率 8. 2 %)を得た。

[0233] 実施例 2 5

8-オキソ-N-[5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施

例 11 の方法に準じて標記化合物 9. 0 mg (収率 43%) を得た。

[0234] 実施例 26

N- [5- (4-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の (4-メトキシフェニル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 19. 7 mg (収率 17%) を固体として得た。

[0235] 実施例 27

N- [5- (3-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の (3-メトキシフェニル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 1. 9 mg (収率 38%) を得た。

[0236] 実施例 28

N- [5- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 4. 2 mg (収率 19%) を得た。

[0237] 実施例 29

N- [5- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 8. 4 mg (収率 38%) を得た。

[0238] 実施例 30

N- [5- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-

5-カルボキサミド

市販の[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物2.8mg(収率12%)を得た。

[0239] 実施例31

N-[5-[3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物9.1mg(収率40%)を得た。

[0240] 実施例32

N-[5-(4-ベンジルオキシフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の(4-ベンジルオキシフェニル)ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物7.6mg(収率34%)を得た。

[0241] 実施例33

N-[5-(4-イソプロポキシフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の(4-イソプロポキシフェニル)ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物29.0mg(収率24%)を固体として得た。

[0242] 実施例34

N-(4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-アミンを用いて、実施例9の方法に準じて標記化合物160mg(収率82%)を得た。

[0243] 実施例35

N-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-

2-イル] - 8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例4で得られたN-(5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド(106mg, 0.300mmol)、市販の(4-tert-ブトキシフェニル)ボロン酸(292mg, 1.50mmol)、炭酸セシウム(596mg, 1.83mmol)の混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)および水(1mL)を加えた後、クロロ(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-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(11)(25.0mg, 0.032mmol)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1-0/1)にて精製した後、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物65.0mg(収率51%)を固体として得た。

[0244] 実施例36

N-[4-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例35の方法に準じて標記化合物72.0mg(収率49%)を得た。

[0245] 実施例37

N-[5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例1

1の方法に準じて標記化合物5.3mg(収率29%)を得た。

[0246] 実施例38

N-[5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物0.6mg(収率2.7%)を得た。

[0247] 実施例39

N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物7.0mg(収率35%)を得た。

[0248] 実施例40

N-[5-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物9.4mg(収率45%)を得た。

[0249] 実施例41

N-[5-(4-モルフォリノフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]モルホリンを用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物27.6mg(収率24%)を固体として得た。

[0250] 実施例42

N-[5-[4-(ジメチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-

イル] - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

市販の [4 - (ジメチルスルファモイル) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 9. 7 mg (収率 44%) を得た。

[0251] 実施例 43

N - [5 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル] - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

市販の (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 62. 8 mg (収率 33%) を固体として得た。

[0252] 実施例 44

N - [5 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル] - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

市販の (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 9. 7 mg (収率 42%) を得た。

[0253] 実施例 45

8 - オキソ - N - [5 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

市販の [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 53. 0 mg (収率 28%) を固体として得た。

[0254] 実施例 46

8 - オキソ - N - [5 - (4 - フェノキシフェニル) チアゾール - 2 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

市販の (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に

準じて標記化合物 53.0 mg (収率 29%) を固体として得た。

[0255] 実施例 47

N-[5-(4-ブロモフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の 5-(4-ブロモフェニル)チアゾール-2-アミンを用いて、実施例 9 の方法に準じて標記化合物 75.5 mg (収率 59%) を固体として得た。

。

[0256] 実施例 48

tert-ブチル 4-[2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-5-イル]フェニル]カーボネート

市販の (4-tert-ブトキシカルボニルオキシフェニル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 1.0 mg (収率 4.3%) 得た。

[0257] 実施例 49

N-[5-(4-イソブトキシフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の (4-イソブトキシフェニル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 6.5 mg (収率 32%) を得た。

[0258] 実施例 50

N-[5-(シクロヘキセン-1-イル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の 2-(シクロヘキセン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 13.8 mg (収率 13%) を固体として得た。

[0259] 実施例 51

tert-ブチル 4-[2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-5-イル]-3,6

ージヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

市販のtert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物7. 7 mg (収率35%)を得た。

[0260] 実施例52

N-[5-(5-クロロ-6-イソブトキシ-3-ピリジル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の(5-クロロ-6-イソブトキシ-3-ピリジル)ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物3. 2 mg (収率15%)を得た。

[0261] 実施例53

tert-ブチル 3-[2-[(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-5-イル]-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート

市販のtert-ブチル 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレートを用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物7. 6 mg (収率35%)を得た。

[0262] 実施例54

N-[5-(5-メチル-2-フリル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(5-メチル-2-フリル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物7. 3 mg (収率43%)を得た。

[0263] 実施例55

N-[5-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキ

サミド

市販の 2, 4-ジメチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾールを用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 3. 6 mg (収率 19%) を得た。

[0264] 実施例 5 6

N-[5-(5-クロロ-2-チエニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の(5-クロロ-2-チエニル)ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 1. 0 mg (収率 5. 2%) を得た。

[0265] 実施例 5 7

N-[5-(4-アセチルフェニル)チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の(4-アセチルフェニル)ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 6. 2 mg (収率 33%) を得た。

[0266] 実施例 5 8

1-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-2, 3-ジヒドロピロリジン-3-カルボキサミド

市販の1-オキソ-2, 3-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸を用いて、実施例 9 の方法に準じて標記化合物 71. 9 mg (収率 29%) を固体として得た。

[0267] 実施例 5 9

8-オキソ-N-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 5 で得られた N-(6-ブロモ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 59. 5 mg (収率 46%)

を固体として得た。

[0268] 実施例 6 0

N- [6- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 5 で得られた N- (6-ブロモ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 11. 2 mg (収率 49%) を得た。

[0269] 実施例 6 1

N- [6- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 5 で得られた N- (6-ブロモ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) ボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 12. 6 mg (収率 54%) を得た。

[0270] 実施例 6 2

2-メチル-8-オキソ-N- [5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 18 で得られた 2-ブロモ-8-オキソ-N- [5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール-2-イル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド (42.8 mg, 0.0856 mmol)、市販の 2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリナン (0.127 mL, 0.908 mmol)、炭酸カリウ

ム (184 mg, 1.33 mmol) の混合物に 1,4-ジオキサン (1.5 mL) および水 (0.5 mL) を加えた後、クロロ (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-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (15.3 mg, 0.019 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。原料が残存していたため、再度同様の操作を繰り返し原料の消失を確認した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1-1/1) にて精製し、標記化合物 5.6 mg (収率 15%) を固体として得た。

[0271] 実施例 63

N-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)チアゾール-2-イル]-2-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 19 で得られた N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドを用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 6.4 mg (収率 22%) を固体として得た。

[0272] 実施例 64

2-クロロ-8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 20 で得られたメチル 2-クロロ-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキシレート (66.2 mg, 0.291 mmol) のエタノール (1 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) 混合溶液に、室温にて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、1 N 塩酸を加えて酸

性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣（カルボン酸化合物 62 mg）を用いて、実施例 9 の方法に準じて標記化合物 68.0 mg（収率 37%）を固体として得た。

[0273] 実施例 65

5-メチル-8-オキソ-N-[5-[4-トリフルオロメトキシ]フェニル]チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

参考例 23 で得られた N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-5-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド (168 mg, 0.475 mmol)、市販の [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (588 mg, 2.86 mmol)、炭酸セシウム (1.03 g, 3.16 mmol) の混合物に N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) および水 (1 mL) を加えた後、クロロ (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-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (38.6 mg, 0.049 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90℃にて4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1-0/1) にて精製し、標記化合物 59.7 mg（収率 29%）を固体として得た。

[0274] 実施例 66

5-メチル-8-オキソ-N-[5-(p-トリル)チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

市販の 4-メチルフェニルボロン酸を用いて、実施例 65 の方法に準じて標記化合物 8.6 mg（収率 47%）を得た。

[0275] 実施例 67

5-メチル-N-[5-(m-トリル)チアゾール-2-イル]-8オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

市販の3-メチルフェニル硼酸を用いて、実施例65の方法に準じて標記化合物8.1mg(収率44%)を得た。

[0276] 実施例68

N-[5-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)チアゾール-2-イル]-5-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

市販の(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)硼酸を用いて、実施例65の方法に準じて標記化合物0.6mg(収率3.0%)を得た。

[0277] 実施例69

N-[5-(4-イソプロポキシフェニル)チアゾール-2-イル]-5-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド
市販の(4-イソプロポキシフェニル)硼酸を用いて、実施例65の方法に準じて標記化合物6.8mg(収率33%)を得た。

[0278] 実施例70

5-メチル-N-[5-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

市販の[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]硼酸を用いて、実施例65の方法に準じて標記化合物8.3mg(収率37%)を得た。

[0279] 実施例71

N-[5-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-5-メチル-8-オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

市販の[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]硼酸を

用いて、実施例 6 5 の方法に準じて標記化合物 5. 0 m g (収率 2 1 %) を得た。

[0280] 実施例 7 2

5-メチル-8-オキソ-N-[5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チアゾール-2-イル]-6, 7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド

市販の[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例 6 5 の方法に準じて標記化合物 7. 8 m g (収率 3 6 %) を得た。

[0281] 実施例 7 3

8-オキソ-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 2 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド (1. 2 1 g, 3. 6 2 m m o l) および市販の 4-(トリフルオロメトキシフェニル)ボロン酸を用いて、実施例 1 1 の方法に準じて標記化合物 1. 2 9 g (収率 8 6 %) を固体として得た。

[0282] 実施例 7 4

N-[4-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)フェニル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 2 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)ボロン酸を用いて、実施例 1 1 の方法に準じて標記化合物 1 0. 4 m g (収率 5 0 %) を得た。

[0283] 実施例 7 5

N-[4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例 2 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-8-オキソ-6, 7-ジ

ヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物11.5 mg (収率58%)を得た。

[0284] 実施例76

N-[4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例2で得られたN-(4-ブロモフェニル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物7.0 mg (収率31%)を得た。

[0285] 実施例77

3-ブロモ-8-オキソ-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

実施例73で得られた8-オキソ-N-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド(150 mg, 0.363 mmol)のジクロロメタン(15 mL)溶液に、室温にてN-ブロモスクシイミド(45.9 mg, 0.258 mmol)を加え4.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/10%メタノール 酢酸エチル溶液=3/1-1/1)にて精製し、標記化合物93.6 mg (収率52%)を固体として得た。

[0286] 実施例78

N-[2-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5 H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例3で得られたN-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-8-オ

キソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物73.4mg(収率91%)を固体として得た。

[0287] 実施例79

N-[4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-フルオロフェニル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例3で得られたN-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物5.0mg(収率21%)を得た。

[0288] 実施例80

N-[4-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-フルオロフェニル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例3で得られたN-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドを用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物75.0mg(収率84%)を固体として得た。

[0289] 実施例81

N-[2-メチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

参考例6で得られたN-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例1

1の方法に準じて標記化合物184mg（収率92%）を固体として得た。

[0290] 実施例82

8-オキソ-N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド
参考例7で得られたN-(5-ブロモ-2-ピリジル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物4.0mg（収率17%）を得た。

[0291] 実施例83

8-オキソ-N-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド
参考例8で得られたN-(2-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドおよび市販の[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例11の方法に準じて標記化合物86.8mg（収率58%）を固体として得た。

[0292] 実施例84

N-[5-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロインドリジン-5-カルボキサミド
市販の(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ボロン酸を用いて、実施例35の方法に準じて標記化合物10.4mg（収率48%）を得た。

[0293] 実施例85

N-[5-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

市販の（４－ベンジルオキシ－３－フルオロフェニル）ボロン酸を用いて、実施例３５の方法に準じて標記化合物１０．４ｍｇ（収率４４％）を得た。

[0294] 実施例８６

N－〔５－（４－イソブトキシフェニル）－４－メチルチアゾール－２－イル〕－８－オキソ－６，７－ジヒドロ－５H－インドリジン－５－カルボキサミド

市販の（４－イソブトキシフェニル）ボロン酸を用いて、実施例３５の方法に準じて標記化合物１２．２ｍｇ（収率５８％）を得た。

[0295] 実施例８７

N－〔５－（５－クロロ－６－イソブトキシ－３－ピリジル）－４－メチルチアゾール－２－イル〕－８－オキソ－６，７－ジヒドロ－５H－インドリジン－５－カルボキサミド

市販の（５－クロロ－６－イソブトキシ－３－ピリジル）ボロン酸を用いて、実施例３５の方法に準じて標記化合物６．６ｍｇ（収率２９％）を得た。

[0296] 実施例８８

N－〔４－メチル－５－〔４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル〕チアゾール－２－イル〕－８－オキソ－６，７－ジヒドロ－５H－インドリジン－５－カルボキサミド

市販の〔４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル〕ボロン酸を用いて、実施例３５の方法に準じて標記化合物１３．２ｍｇ（収率５９％）を得た。

[0297] 実施例８９

N－〔４－メチル－５－〔３－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル〕チアゾール－２－イル〕－８－オキソ－６，７－ジヒドロ－５H－インドリジン－５－カルボキサミド

市販の〔３－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ボロン酸を用いて、実施例３５の方法に準じて標記化合物７．５ｍｇ（収率３３％）を得た。

[0298] 実施例 9 0

t e r t -ブチル 4 - [4 -メチル - 2 - [(8 -オキソ - 6 , 7 -ジヒドロ - 5 H -インドリジン - 5 -カルボニル) アミノ] チアゾール - 5 -イル] - 3 , 6 -ジヒドロ - 2 H -ピリジン - 1 -カルボキシレート

市販の t e r t -ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 -テトラメチル - 1 , 3 , 2 -ジオキサボロラン - 2 -イル) - 3 , 6 -ジヒドロ - 2 H -ピリジン - 1 -カルボキシレートを用いて、実施例 3 5 の方法に準じて標記化合物 1 2 . 8 m g (収率 5 6 %) を得た。

[0299] 実施例 9 1

N - [5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -メチルチアゾール - 2 -イル] - 8 -オキソ - 6 , 7 -ジヒドロ - 5 H -インドリジン - 5 -カルボキサミド

参考例 5 で得られた N - (6 -ブロモ - 1 , 3 -ベンゾチアゾール - 2 -イル) - 8 -オキソ - 6 , 7 -ジヒドロ - 5 H -インドリジン - 5 -カルボキサミドおよび市販の [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 3 5 の方法に準じて標記化合物 1 0 . 9 m g (収率 5 2 %) を得た。

[0300] 実施例 9 2

N - [6 - [3 -メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 -ベンゾチアゾール - 2 -イル] - 8 -オキソ - 6 , 7 -ジヒドロ - 5 H -インドリジン - 5 -カルボキサミド

参考例 5 で得られた N - (6 -ブロモ - 1 , 3 -ベンゾチアゾール - 2 -イル) - 8 -オキソ - 6 , 7 -ジヒドロ - 5 H -インドリジン - 5 -カルボキサミドおよび市販の [3 -メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 1 1 の方法に準じて標記化合物 1 4 . 0 m g (収率 5 8 %) を得た。

[0301] 実施例 9 3

N - [6 - (4 -クロロフェニル) - 1 , 3 -ベンゾチアゾール - 2 -イル

] - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

参考例 5 で得られた N - (6 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミドおよび市販の 4 - クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 2. 8 mg (収率 13%) を得た。

[0302] 実施例 9 4

N - [6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

参考例 5 で得られた N - (6 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミドおよび市販の 4 - フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 13. 0 mg (収率 64%) を得た。

[0303] 実施例 9 5

N - [5 - (4 - ベンゾイルフェニル) チアゾール - 2 - イル] - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

市販の 4 - ベンゾイルフェニルボロン酸を用いて、実施例 11 の方法に準じて標記化合物 75. 4 mg (収率 28%) を固体として得た。

[0304] 実施例 9 6

N - [4 - イソプロピル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イル] - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミド

参考例 24 で得られた N - (5 - ブロモ - 4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - イル) - 8 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インドリジン - 5 - カルボキサミドおよび市販の [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸を用いて、実施例 35 の方法に準じて標記化合物 112. 2 mg (収率 66%) を得た。

[0305] 実施例 9 7

N- [5- [1- (2-メチルプロパノイル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

実施例 5 1 で得られた *tert*-ブチル 4- [2- [(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル) アミノ] チアゾール-5-イル] -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (139 mg, 0.315 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.6 mL) を加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンを加えて数回共沸し、油状物 (226 mg) を得た。得られた油状物 (68 mg) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に、氷冷下、2-メチルプロパノイル クロリド (0.032 mL, 0.30 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈した後、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、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 (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-1/2) にて精製し、標記化合物 50.3 mg (収率 81%) を固体として得た。

[0306] 実施例 9 8

N- [5- [1- (イソプロピルカルバモイル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] チアゾール-2-イル] -8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

実施例 5 1 で得られた *tert*-ブチル 4- [2- [(8-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル) アミノ] チアゾール-5-イル] -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート および 2-イソシアナートプロパンを用いて、実施例 9 7 の方法に準じて標記化合物 30.6 mg (収率 48%) を固体として得た。

[0307] 実施例 9 9

メチル 2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]-5-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]チアゾール-4-カルボキシレート

参考例25で得られたメチル 5-ブロモ-2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-4-カルボキシレートおよび市販の[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ボロン酸を用いて、実施例35の方法に準じて標記化合物42.3mg(収率31%)を得た。

[0308] 実施例100

メチル 5-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-4-カルボキシレート

参考例25で得られたメチル 5-ブロモ-2-[(8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボニル)アミノ]チアゾール-4-カルボキシレートおよび市販の(4-tert-ブトキシフェニル)ボロン酸を用いて、実施例35の方法に準じて標記化合物45.8mg(収率38%)を得た。

[0309] 実施例101

(5R)-N-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド および

(5S)-N-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミド

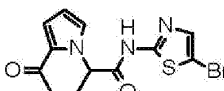
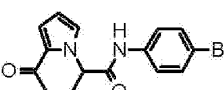
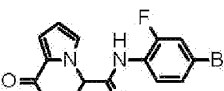
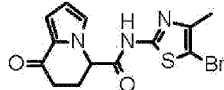
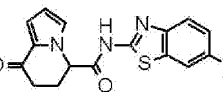
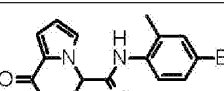
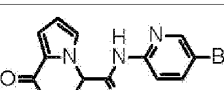
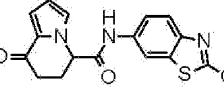
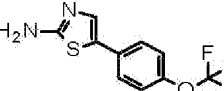
実施例35で得られたN-[5-(4-tert-ブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-8-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-インドリジン-5-カルボキサミドおよびYMC CHIRAL ART Cellulose-SC(10μm) 250x10mm I.D.、流速

: 2. 3 ml/min、溶媒: n-ヘキサン/エタノール=40/60) にて光学分割を行った。先に溶出する第一ピークを集めた後、減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物 (53 mg, 光学純度 >99% ee) をアモルファス状物として得た。また、後から溶出する第二ピークを集めた後、減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物 (53 mg, 光学純度 >99% ee) をアモルファス状物として得た。

[0310] 以下の表に参考例および実施例で合成した化合物の構造式および物理化学データを示す。

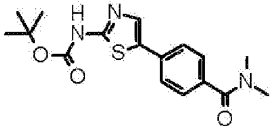
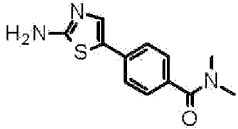
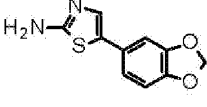
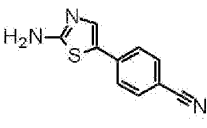
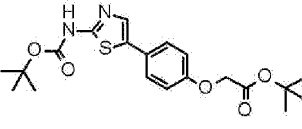
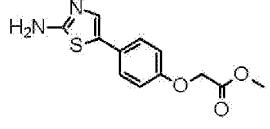
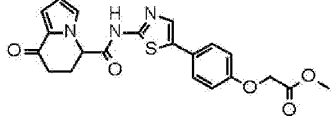
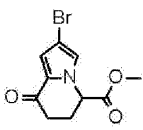
[0311]

[表1-1]

参考例 番号	構造式	物理化学データ
1		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.95 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.35 (1H, dd, J = 5.4, 3.6 Hz), 2.60-2.46 (2H, m), 2.43-2.38 (2H, m); [M+H] ⁺ = 340.
2		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.18 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.18 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.58-2.41 (4H, m); [M+H] ⁺ = 333.
3		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.34 (1H, s), 7.85 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.6, 2.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.18 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 3.6, 1.8 Hz), 5.34 (1H, t, J = 3.6 Hz), 2.50-2.45 (4H, m); [M+H] ⁺ = 351.
4		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.88 (1H, br s), 7.20 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.61-2.44 (2H, m), 2.42-2.32 (2H, m), 2.25 (3H, s); [M+H] ⁺ = 354.
5		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.02 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.26 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.41 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.62-2.55 (2H, m), 2.45-2.40 (2H, m); [M+H] ⁺ = 390.
6		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.79 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.40-7.35 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.27 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.56-2.44 (4H, m), 2.22 (3H, s); [M+H] ⁺ = 347.
7		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.19 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.05-8.00 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 3.9, 1.2 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 5.32 (1H, br s), 2.50-2.39 (4H, m); [M+H] ⁺ = 334.
8		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.76 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 5.24 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.61-2.43 (4H, m); [M+H] ⁺ = 346.
9		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.43-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 5.00 (2H, br s); [M+H] ⁺ = 261.

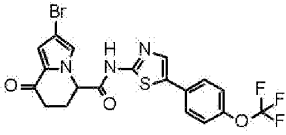
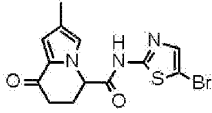
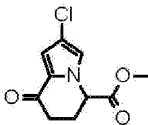
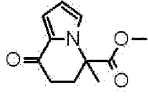
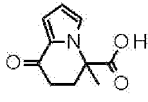
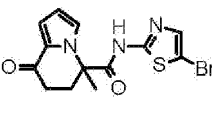
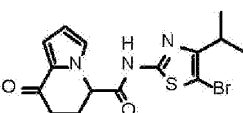
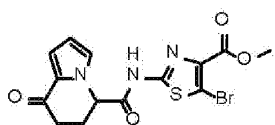
[0312]

[表1-2]

10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.38 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 7.55-7.53 (2H, m), 7.46-7.44 (2H, m), 3.12 (3H, br s), 3.04 (3H, br s), 1.62 (9H, s); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$.
11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45-7.40 (4H, m), 7.36 (1H, s), 5.01 (2H, br s), 3.12 (3H, br s), 3.02 (3H, br s).
12		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.98 (2H, s), 4.90 (2H, br s); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$.
13		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.48 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.45 (1H, s), 5.10 (2H, br s); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202$.
14		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.63 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.54 (2H, s), 1.60 (9H, s), 1.50 (9H, s); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407$.
15		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35 (2H, td, $J = 6.0, 3.4$ Hz), 7.19 (1H, s), 6.89 (2H, td, $J = 6.0, 3.4$ Hz), 4.86 (2H, br s), 4.65 (2H, s), 3.82 (3H, s); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265$.
16		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.75 (1H, br s), 7.76-7.44 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 3.9, 1.5$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4, 1.5$ Hz), 6.93 (2H, dt, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 3.9, 2.4$ Hz), 5.14 (1H, dd, $J = 5.1, 3.2$ Hz), 4.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.90-2.85 (1H, m), 2.69-2.56 (3H, m); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426$.
17		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.90-4.89 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.62-2.55 (4H, m); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272$.

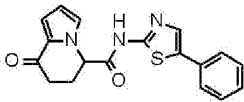
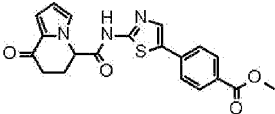
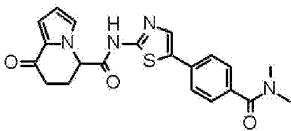
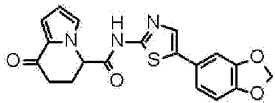
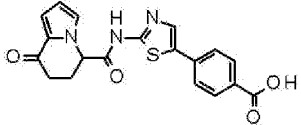
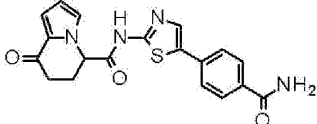
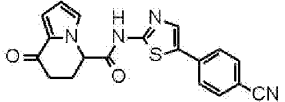
[0313]

[表1-3]

18		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.86 (1H, br s), 8.01-7.97 (1H, m), 7.75-7.71 (2H, m), 7.43-7.41 (3H, m), 6.91 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 5.36 (1H, t, <i>J</i> = 4.2 Hz), 2.65-2.50 (2H, m), 2.46-2.33 (2H, m); [M+H] ⁺ = 500, 502.
19		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.40 (1H, br s), 7.35 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.75 (1H, s), 5.02 (1H, dd, <i>J</i> = 5.1, 2.7 Hz), 2.84-2.82 (1H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.49-2.41 (1H, m), 2.17 (3H, s); [M+H] ⁺ = 355.
20		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.94 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.83 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 4.87 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 2.4 Hz), 3.81 (3H, s), 2.65-2.53 (4H, m); [M+H] ⁺ = 228.
21		¹²⁹ 5 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.09 (1H, dd, <i>J</i> = 3.9, 1.5 Hz), 7.04 (1H, t, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.35 (1H, dd, <i>J</i> = 3.9, 2.1 Hz), 3.73 (3H, s), 2.71-2.62 (1H, m), 2.60-2.48 (2H, m), 2.35-2.27 (1H, m), 1.89 (3H, s); [M+H] ⁺ = 208.
22		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.10 (1H, d, <i>J</i> = 3.6 Hz), 7.06 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz), 6.36 (1H, t, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.72-2.60 (2H, m), 2.38-2.30 (2H, m), 1.93 (3H, s).
23		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.01 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, dd, <i>J</i> = 3.9, 1.5 Hz), 7.12 (1H, dd, <i>J</i> = 2.7, 1.5 Hz), 6.53 (1H, dd, <i>J</i> = 3.9, 2.7 Hz), 2.89-2.84 (1H, m), 2.65 (1H, dt, <i>J</i> = 17.3, 3.2 Hz), 2.51-2.33 (2H, m), 1.98 (3H, s); [M+H] ⁺ = 355.
24		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.36 (1H, br s), 7.21 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.5 Hz), 6.52 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 2.4 Hz), 5.11 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 2.4 Hz), 3.18-3.08 (1H, m), 2.89-2.83 (1H, m), 2.69-2.48 (3H, m), 1.15 (6H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz); [M+H] ⁺ = 382.
25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.17 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 1.8 Hz), 6.95 (1H, t, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.48 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 2.4 Hz), 5.15 (1H, dd, <i>J</i> = 5.1, 2.7 Hz), 3.92 (3H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.68-2.57 (2H, m), 2.53-2.47 (1H, m); [M+H] ⁺ = 398.

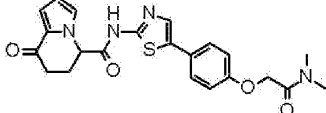
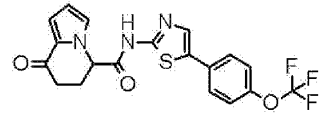
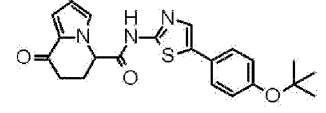
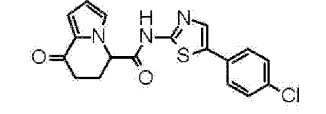
[0314]

[表2-1]

実施例 番号	構造式	物理化学データ
1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.96 (1H, br s), 7.57 (1H, s), 7.55-7.52 (2H, m), 7.41-7.38 (2H, m), 7.33-7.32 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 3.9, 1.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.7, 1.6 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 4.9, 3.3 Hz), 2.89-2.87 (1H, m), 2.71-2.53 (3H, m); [M+H] ⁺ = 338.
2		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.89 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.3, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.7, 1.8 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.3 Hz), 3.85 (3H, s), 2.64-2.52 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 396.
3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.60 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 7.56 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.46 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 3.9, 1.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.5, 1.6 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 3.9, 2.5 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 4.9, 2.9 Hz), 3.13 (3H, br s), 3.02 (3H, br s), 2.92-2.87 (1H, m), 2.70-2.54 (3H, m); [M+H] ⁺ = 409.
4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.44 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J = 4.1, 1.4 Hz), 7.01-6.98 (3H, m), 6.83 (1H, dd, J = 5.9, 2.7 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 4.1, 2.5 Hz), 6.00 (2H, s), 5.14 (1H, t, J = 4.1 Hz), 2.66-2.60 (4H, m); [M+H] ⁺ = 382.
5		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.91 (2H, br s), 8.10 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.29 (1H, s), 5.39 (1H, s), 2.58-2.44 (4H, m); [M+H] ⁺ = 382.
6		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.84 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, s), 7.24 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.55-2.42 (4H, m); [M+H] ⁺ = 381.
7		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.91 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.61-2.53 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 363.

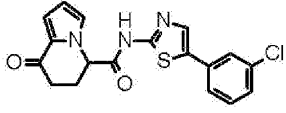
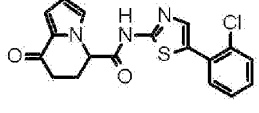
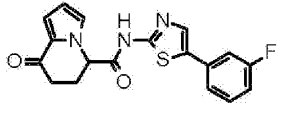
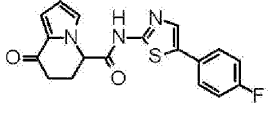
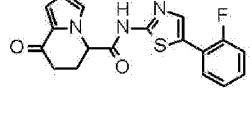
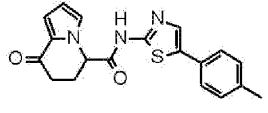
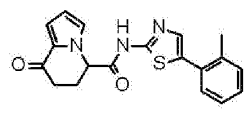
[0315]

[表2-2]

8		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.57 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 7.45-7.42 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.97-6.96 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 5.14-5.13 (1H, m), 4.73 (2H, s), 3.10 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.89-2.87 (1H, m), 2.68-2.55 (3H, m); [M+H] ⁺ = 439.
9		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.83 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.63-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 422.
10a	第一ピーク 実施例9の化合物の光学活性体	HPLC 測定条件 カラム: YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5μm), 250 × 4.6 mm I.D., カラム温度: 25°C, 流速: 0.5 ml/min, 移動相: n-ヘキサン/エタノール=70/30, 検出波長: 293 nm 保持時間: t _R = 14.9 min
10b	第二ピーク 実施例9の化合物の光学活性体	HPLC 測定条件 カラム: YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5μm), 250 × 4.6 mm I.D., カラム温度: 25°C, 流速: 0.5 ml/min, 移動相: n-ヘキサン/エタノール=70/30, 検出波長: 293 nm 保持時間: t _R = 21.6 min
11		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73 (1H, br s), 7.83 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.45-2.44 (2H, m), 1.31 (9H, s); [M+H] ⁺ = 410.
12		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.82 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.37 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 372.

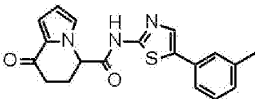
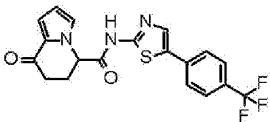
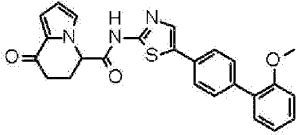
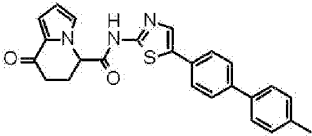
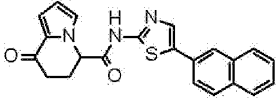
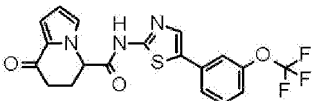
[0316]

[表2-3]

13		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.84 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.2 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 372.
14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.95 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 7.50-7.48 (2H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.7, 1.5 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.16 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.91-2.86 (1H, m), 2.71-2.57 (3H, m); [M+H] ⁺ = 372.
15		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.83 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.54-7.51 (1H, m), 7.48-7.39 (2H, m), 7.23 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.17-7.11 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.62-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 356.
16		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.78 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.67-7.62 (2H, m), 7.29-7.23 (3H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.62-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 356.
17		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.84 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.78 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.38-7.26 (3H, m), 7.24 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.38 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.58-2.53 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 356.
18		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (3H, d, J = 7.9 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m), 2.31 (3H, s); [M+H] ⁺ = 352.
19		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.38 (1H, br s), 7.36-7.21 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 3.9, 0.9 Hz), 6.99 (1H, br s), 6.49 (1H, t, J = 3.0 Hz), 5.16 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.89-2.84 (1H, m), 2.71-2.59 (3H, m), 2.41 (3H, s); [M+H] ⁺ = 352.

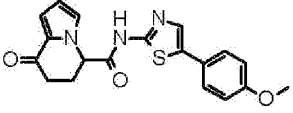
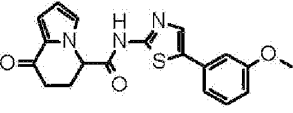
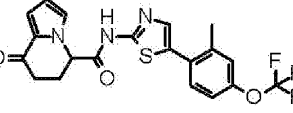
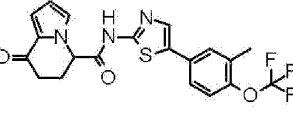
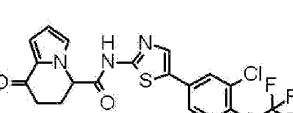
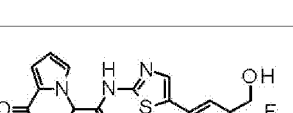
[0317]

[表2-4]

20		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.76 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.43 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.3, 1.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.6 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.59-2.49 (2H, m), 2.47-2.41 (2H, m), 2.33 (3H, s); [M+H] ⁺ = 352.
21		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.89 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.56-2.52 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m); [M+H] ⁺ = 406.
22		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.79 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.31 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05-7.02 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.78 (3H, s), 2.57-2.50 (2H, m), 2.46-2.44 (2H, m); [M+H] ⁺ = 444.
23		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.70-7.66 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m), 2.34 (3H, s); [M+H] ⁺ = 428.
24		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 8.08-8.06 (2H, m), 7.96-7.89 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.52-7.50 (2H, m), 7.23 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.60-2.45 (4H, m); [M+H] ⁺ = 388.
25		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.86 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.62-7.60 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 9.2, 1.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 422.

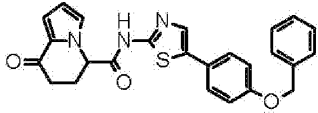
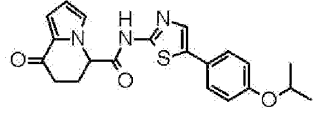
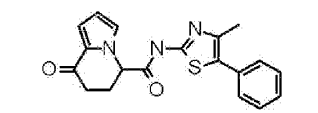
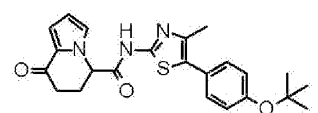
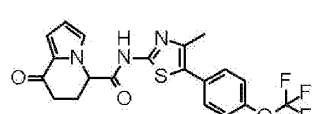
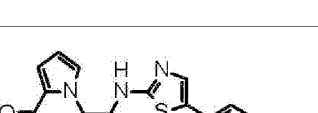
[0318]

[表2-5]

26		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.70 (1H, br s), 7.79 (1H, s), 7.53-7.52 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.77 (3H, s), 2.59-2.53 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 368.
27		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.78 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.17-7.14 (2H, m), 6.89-6.87 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.80 (3H, s), 2.59-2.50 (2H, m), 2.46-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 368.
28		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.81 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.6 Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m), 2.41 (3H, s); [M+H] ⁺ = 436.
29		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.81 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.36-7.34 (1H, m), 7.23 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.7 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.61-2.48 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m), 2.30 (3H, s); [M+H] ⁺ = 436.
30		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.46-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 456.
31		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.83 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.3 Hz), 5.46 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.46-2.43 (2H, m); [M+H] ⁺ = 452.

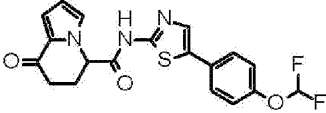
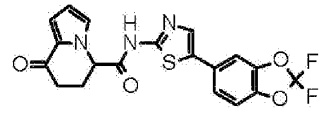
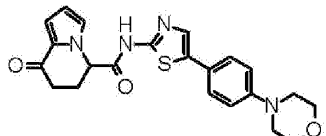
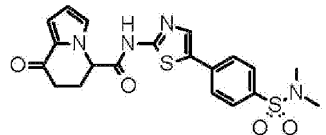
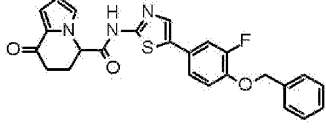
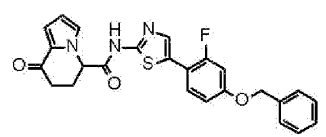
[0319]

[表2-6]

32		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.71 (1H, br s), 7.78 (1H, s), 7.52 (2H, td, J = 6.1, 3.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.33 (1H, tt, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.06 (2H, td, J = 6.1, 3.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.14 (2H, s), 2.59-2.50 (2H, m), 2.44-2.43 (2H, m); [M+H] ⁺ = 444.
33		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.70 (1H, br s), 7.78 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.28 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.66-4.60 (1H, m), 2.49-2.46 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz); [M+H] ⁺ = 396.
34		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.72 (1H, s), 7.45-7.45 (4H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.56-2.52 (2H, m), 2.44-2.41 (2H, m), 2.37 (3H, s); [M+H] ⁺ = 352.
35		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.67 (1H, br s), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, br s), 6.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.33 (1H, br s), 2.50-2.43 (4H, br m), 2.35 (3H, s), 1.32 (9H, s); [M+H] ⁺ = 424.
36		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.77 (1H, br s), 7.58 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 5.35 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.58-2.48 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m), 2.38 (3H, s); [M+H] ⁺ = 436.
37		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.74 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 7.55 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.6 Hz), 5.21 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.49 (2H, d, J = 4.6 Hz), 2.56-2.49 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m); [M+H] ⁺ = 368.
38		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (1H, s), 7.49 (2H, dt, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.98 (2H, dt, J = 8.4, 1.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.29 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.11-4.09 (2H, m), 3.66-3.65 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.54-2.49 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m); [M+H] ⁺ = 412.

[0320]

[表2-7]

39		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.79 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.65 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 74.2 Hz), 7.23-7.21 (3H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.6 Hz), 2.58-2.49 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 404.
40		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.82 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.7 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.60-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 418.
41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.67 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.13 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.60-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 423.
42		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.91 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 7.87 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.2, 1.9 Hz), 5.39 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.63 (6H, s), 2.61-2.54 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 445.
43		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.76 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 7.59-7.56 (1H, m), 7.46 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.37-7.26 (3H, m), 7.22 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.21 (2H, s), 2.59-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 462.
44		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.76 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.66 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.47-7.32 (5H, m), 7.22 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 12.8, 2.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.16 (2H, s), 2.60-2.52 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 462.

[0321]

[表2-8]

45		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.6, 2.1 Hz), 5.36 (1H, t, J = 3.9 Hz), 4.80 (2H, q, J = 8.9 Hz), 2.59-2.53 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 436.
46		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.76 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.07-7.03 (4H, m), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M-H] ⁻ = 428.
47		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.82 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.37 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.60-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 416.
48		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.89 (1H, s), 7.64-7.60 (2H, m), 7.25-7.20 (3H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.31 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.55-2.50 (2H, m), 2.46-2.42 (2H, m), 1.49 (9H, s); [M+H] ⁺ = 454.
49		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.69 (1H, br s), 7.77 (1H, s), 7.52-7.48 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.99-6.95 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 3.76 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.7 Hz); [M+H] ⁺ = 410.
50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.77 (1H, s), 7.18-7.17 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.7, 1.5 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.09 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.11 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.88-2.83 (1H, m), 2.67-2.53 (3H, m), 2.38-2.32 (2H, m), 2.21-2.16 (2H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (2H, m); [M+H] ⁺ = 342.
51		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.67 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.92 (1H, br s), 5.30 (1H, t, J = 4.0 Hz), 3.95 (2H, br s), 3.51 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.58-2.49 (2H, m), 2.46-2.39 (4H, m), 1.41 (9H, s); [M-H] ⁻ = 441.

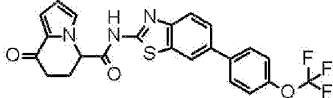
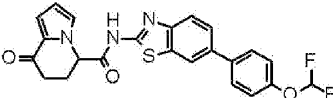
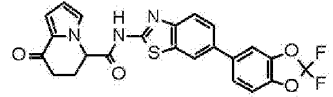
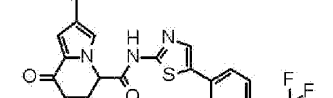
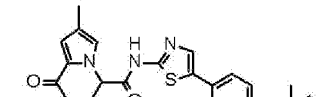
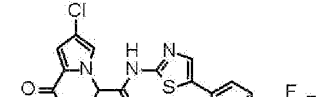
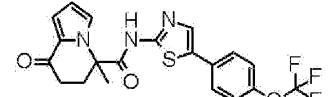
[0322]

[表2-9]

52		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.83 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 1.8 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.14 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.58-2.53 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m), 2.11-2.01 (1H, m), 0.98 (6H, d, J = 6.7 Hz); [M+H] ⁺ = 445.
53		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.79 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 7.21 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.98 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.33 (1H, t, J = 3.7 Hz), 4.38-4.33 (2H, br m), 4.17-4.12 (2H, br m), 2.57-2.50 (2H, m), 2.43-2.39 (2H, m), 1.44 (9H, d, J = 6.1 Hz); [M+H] ⁺ = 429.
54		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.78 (1H, br s), 7.67 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 6.18 (1H, dd, J = 3.1, 1.2 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.62-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m), 2.30 (3H, s); [M+H] ⁺ = 342.
55		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.86 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.60 (3H, s), 2.56-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m), 2.40 (3H, s); [M+H] ⁺ = 373.
56		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.69 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 4.0 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 4.3, 2.4 Hz), 5.29 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.55-2.50 (2H, m), 2.44-2.40 (2H, m); [M+H] ⁺ = 378.
57		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.89 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.98 (2H, dt, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.75 (2H, dt, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.58 (3H, s), 2.56-2.52 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 380.
58		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.91 (1H, br s), 8.00 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.67 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 5.50 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 18.1, 8.5 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 18.1, 3.0 Hz); [M+H] ⁺ = 408.

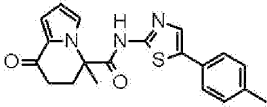
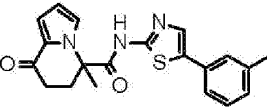
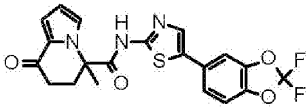
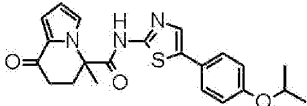
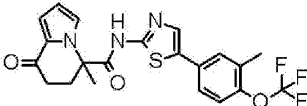
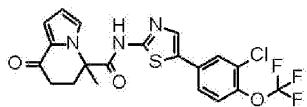
[0323]

[表2-10]

59		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.00 (1H, br s), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89-7.84 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 3.8, 2.1 Hz), 5.43 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.66-2.56 (2H, m), 2.47-2.38 (2H, m); [M+H] ⁺ = 472.
60		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.76 (3H, m), 7.38 (1H, t, J = 74.9 Hz), 7.28-7.28 (3H, m), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.43 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.64-2.56 (2H, m), 2.44-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 454.
61		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.99 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 3.8, 2.7 Hz), 5.42 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.62-2.56 (2H, m), 2.47-2.40 (2H, m); [M+H] ⁺ = 468.
62		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.64 (1H, br s), 7.56-7.54 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.06-5.05 (1H, m), 2.87-2.84 (1H, m), 2.66-2.46 (3H, m), 2.17 (3H, s); [M+H] ⁺ = 436.
63		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.45-7.41 (2H, m), 7.03-7.00 (2H, m), 6.98 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.05 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.89-2.83 (1H, m), 2.65-2.50 (3H, m), 2.17 (3H, s), 1.37 (9H, s); [M+H] ⁺ = 424.
64		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.86 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.76-7.72 (2H, m), 7.43-7.41 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.35 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.64-2.50 (2H, m), 2.47-2.35 (2H, m); [M+H] ⁺ = 436.
65		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.07 (1H, br s), 7.55 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26-7.24 (3H, m), 7.16 (1H, s), 6.56 (1H, t, J = 3.3 Hz), 2.90 (1H, dt, J = 13.5, 3.6 Hz), 2.68 (1H, dt, J = 17.5, 3.6 Hz), 2.54-2.48 (1H, m), 2.39 (1H, td, J = 13.5, 4.4 Hz), 2.01 (3H, s); [M+H] ⁺ = 436.

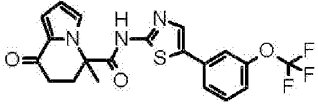
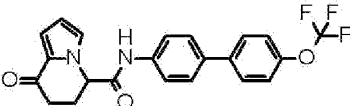
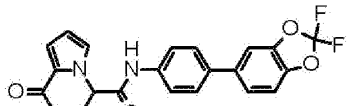
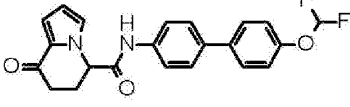
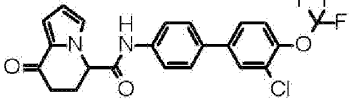
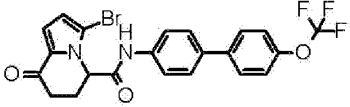
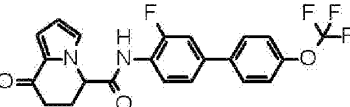
[0324]

[表2-11]

66		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.47 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 2.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.50-2.39 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.28-2.21 (1H, m), 2.00 (3H, s); [M+H] ⁺ = 366.
67		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.49 (1H, br s), 7.89 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.31 (1H, t, J = 3.4 Hz), 2.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.50-2.39 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.29-2.22 (1H, m), 2.01 (3H, s); [M+H] ⁺ = 366.
68		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.86 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.30 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.50-2.42 (2H, m), 2.36-2.26 (2H, m), 1.95 (3H, s); [M+H] ⁺ = 432.
69		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.39 (1H, br s), 7.77 (1H, s), 7.49-7.46 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.96-6.93 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 4.2, 2.3 Hz), 4.67-4.59 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.47 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.43-2.37 (1H, m), 2.27-2.20 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.1 Hz); [M+H] ⁺ = 410.
70		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.54 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.2, 2.3 Hz), 7.35-7.34 (2H, m), 6.87 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 2.83 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.83 (3H, s), 2.47-2.36 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.01 (3H, s); [M+H] ⁺ = 450.
71		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.61 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64-7.60 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 4.2, 2.7 Hz), 2.83 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.50-2.38 (2H, m), 2.28-2.21 (1H, m), 2.02 (3H, s); [M+H] ⁺ = 470.

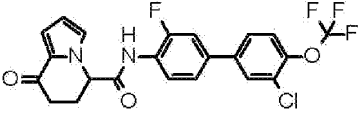
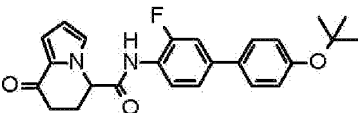
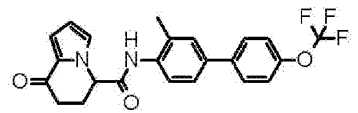
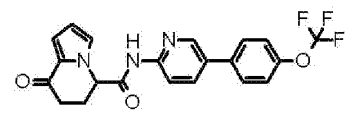
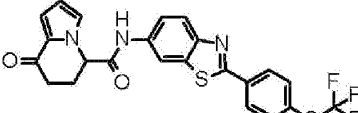
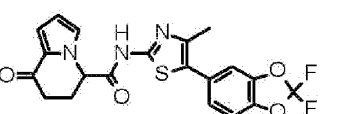
[0325]

[表2-12]

72		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.57 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.62-7.60 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.32 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.83 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.50-2.38 (2H, m), 2.28-2.21 (1H, m), 2.02 (3H, s); [M+H] ⁺ = 436.
73		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.62 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.73 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.43 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 5.23 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.60-2.43 (4H, m); [M+H] ⁺ = 415.
74		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.57 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.71-7.65 (4H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.21 (1H, t, J = 4.6 Hz), 2.59-2.44 (4H, m); [M+H] ⁺ = 411.
75		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.55 (1H, s), 7.72-7.68 (4H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 74.2 Hz), 7.26-7.23 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.21 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.60-2.44 (4H, m); [M+H] ⁺ = 397.
76		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.62 (1H, br s), 7.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77-7.71 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz), 7.20 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.22 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.59-2.54 (1H, m), 2.51-2.44 (3H, m); [M+H] ⁺ = 449.
77		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.75 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.44 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.72-2.66 (1H, m), 2.56-2.45 (3H, m); [M+H] ⁺ = 494.
78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.31 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35-7.17 (6H, m), 7.04 (1H, s), 6.52 (1H, s), 5.06 (1H, s), 2.93-2.88 (1H, m), 2.68-2.61 (3H, m); [M+H] ⁺ = 433.

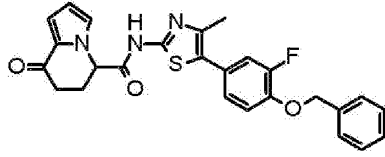
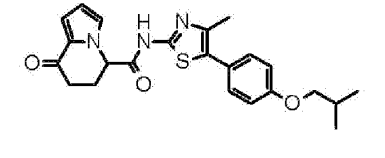
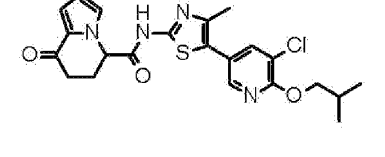
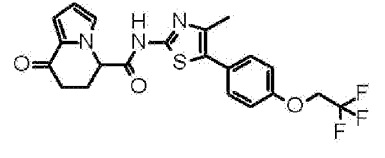
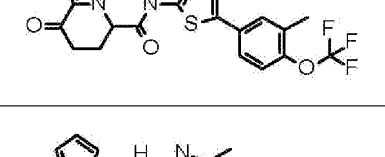
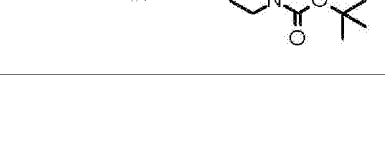
[0326]

[表2-13]

79		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.38 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.39 (1H, t, J = 3.7 Hz), 2.57-2.44 (4H, m); [M+H] ⁺ = 467.
80		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.29 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.63-7.59 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.37 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.57-2.44 (4H, m), 1.33 (9H, s); [M+H] ⁺ = 421.
81		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.81 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.56-7.49 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.31 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.60-2.46 (4H, m), 2.30 (3H, s); [M+H] ⁺ = 429.
82		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.73 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87-7.86 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 3.7 Hz), 2.56-2.41 (4H, m); [M+H] ⁺ = 416.
83		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.77 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.26 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.62-2.45 (4H, m); [M+H] ⁺ = 472.
84		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.76 (1H, br s), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.21 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.59-2.54 (2H, m), 2.43-2.40 (2H, m), 2.35 (3H, s); [M+H] ⁺ = 432.

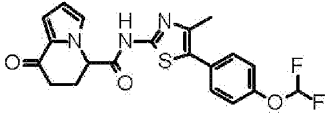
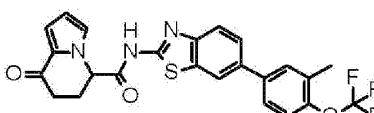
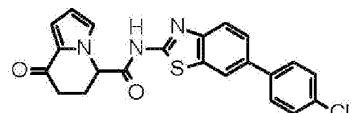
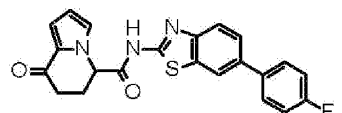
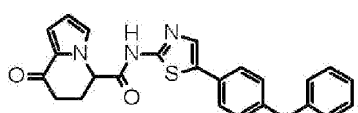
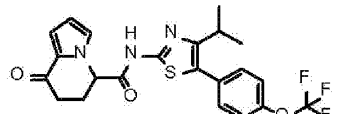
[0327]

[表2-14]

85		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.70 (1H, br s), 7.48-7.47 (2H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.37-7.29 (3H, m), 7.20-7.17 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 5.32 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.22 (2H, s), 2.56-2.54 (2H, m), 2.44-2.39 (2H, m), 2.34 (3H, s); [M+H] ⁺ = 476.
86		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.64 (1H, br s), 7.34-7.33 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.01-6.99 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.32 (1H, t, J = 4.0 Hz), 3.77 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.57-2.53 (2H, m), 2.43-2.41 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.07-1.97 (1H, m), 0.98 (6H, d, J = 6.7 Hz); [M+H] ⁺ = 424.
87		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.77 (1H, br s), 8.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.15 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.59-2.54 (2H, m), 2.44-2.39 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.12-2.02 (1H, m), 0.99 (6H, d, J = 6.7 Hz); [M+H] ⁺ = 460.
88		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.68 (1H, br s), 7.41-7.40 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.14-7.13 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.80 (2H, q, J = 8.7 Hz), 2.58-2.51 (2H, m), 2.44-2.40 (2H, m), 2.34 (3H, s); [M+H] ⁺ = 450.
89		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.75 (1H, br s), 7.47 (1H, s), 7.38 (2H, s), 7.20 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 5.32 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.58-2.51 (2H, m), 2.43-2.41 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.31 (3H, s); [M+H] ⁺ = 450.
90		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.60 (1H, br s), 7.18 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.84 (1H, br s), 5.29 (1H, t, J = 4.3 Hz), 3.97 (2H, br s), 3.50 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.54-2.45 (2H, m), 2.42-2.33 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.42 (9H, s); [M+H] ⁺ = 457.

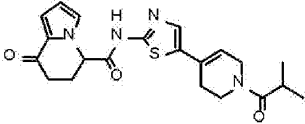
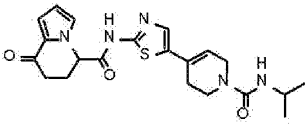
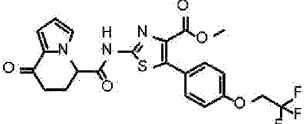
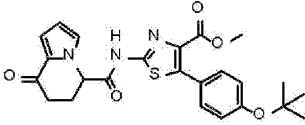
[0328]

[表2-15]

91		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.72 (1H, br s), 7.52-7.48 (2H, m), 7.28 (1H, t, J = 74.5 Hz), 7.27-7.24 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.58-2.52 (2H, m), 2.44-2.40 (2H, m), 2.35 (3H, s); [M+H] ⁺ = 418.
92		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.77 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.27 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.43 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.63-2.57 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m), 2.36 (3H, s); [M+H] ⁺ = 486.
93		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78-7.76 (3H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.42 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.61-2.57 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m); [M+H] ⁺ = 422.
94		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.72 (3H, m), 7.30 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.40 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.62-2.56 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m); [M+H] ⁺ = 406.
95		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.91 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.82-7.74 (6H, m), 7.69 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.58-7.57 (2H, m), 7.24 (1H, br s), 6.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.29 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.39 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.63-2.53 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m); [M+H] ⁺ = 442.
96		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.85 (1H, br s), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.27 (1H, t, J = 2.7 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.11-3.04 (1H, m), 2.57-2.55 (2H, br m), 2.44-2.42 (2H, br m), 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz); [M+H] ⁺ = 464.

[0329]

[表2-16]

97		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.68 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 5.98-5.94 (1H, br m), 5.33 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.18 (1H, br s), 4.05 (1H, br s), 3.69-3.63 (2H, m), 2.99-2.81 (1H, m), 2.59-2.49 (4H, m), 2.44-2.39 (2H, br m), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz); [M+H] ⁺ = 413.
98		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.67 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.94 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.94-3.90 (2H, br m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.49 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.59-2.49 (2H, m), 2.44-2.38 (4H, br m), 1.05 (6H, d, J = 6.0 Hz); [M+H] ⁺ = 428.
99		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.82 (1H, br s), 7.49-7.45 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.01-6.96 (3H, m), 6.49 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 5.1, 2.7 Hz), 4.40 (2H, q, J = 8.1 Hz), 3.79 (3H, s), 2.88-2.82 (1H, m), 2.69-2.51 (3H, m); [M+H] ⁺ = 494.
100		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.80 (1H, br s), 7.42-7.39 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.04-7.02 (2H, m), 6.97 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.87-2.82 (1H, m), 2.69-2.52 (3H, m), 1.40 (9H, s); [M+H] ⁺ = 468.
101a	第一ピーク 実施例35の化合物の光学活性体	HPLC 測定条件 カラム: YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5μm), 250 x 4.6 mm I.D., カラム温度: 25°C, 流速: 0.5 ml/min, 移動相: n-ヘキサン/エタノール=40/60, 検出波長: 288 nm 保持時間: t _R = 13.6 min
101b	第二ピーク 実施例35の化合物の光学活性体	HPLC 測定条件 カラム: YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5μm), 250 x 4.6 mm I.D., カラム温度: 25°C, 流速: 0.5 ml/min, 移動相: n-ヘキサン/エタノール=40/60, 検出波長: 288 nm 保持時間: t _R = 23.4 min

[0330] [試験例1] ヒト i P S 細胞からインスリン産生細胞への分化促進効果の評価

ヒト i P S 細胞からインスリン産生細胞への分化促進効果（薬効）の評価系は、公知情報（非特許文献6）を参考に構築した。また、各分化ステージで

使用する培地も上記公知情報を参考に作成した（ステージ1～5に対して、各々、非特許文献6記載の分化培地A～E（Medium A～E）を使用。ただし、分化培地Eに関してはGLP-1受容体アゴニスト及びニコチンアミドを含んでいないものを使用）。

化合物の薬効を評価するため、陽性コントロールとして実施例1の化合物を使用し、化合物無処置コントロールとして終濃度0.1%のジメチルスルホキシド（DMSO）（SIGMA、D2650）を用いた。全ての化合物はDMSOで溶解させ、培地へ添加後の化合物の終濃度が2 μ Mおよび10 μ Mとなるように2種類の化合物溶液を調製した。以下の評価において、化合物溶液はDMSOの終濃度0.1%となるように培地に添加した。

まず、非特許文献6の「ヒトiPS細胞から膵 β 細胞への分化誘導」の方法に従い、ヒトiPS細胞Toe株（医薬基盤研究所）から培養7日目の細胞（分化培地Cに交換して2日後（FOXA2陽性原始腸管細胞からPDX1陽性膵前駆細胞への分化過程の細胞）まで誘導し、細胞を回収後、バンバンカー（日本ジェネティクス）を用いて 1×10^7 細胞/mL／チューブにて液体窒素中に保存し、評価用細胞ストックを作製した。薬効評価の開始時に本細胞ストックを溶解し、ステージ3用の分化培地C（DMEM high glucose（Life technologies、11965092）、0.25 μ M SANT-1、0.1 μ M LDN193189（Stemgent、04-0074）、10 μ M SB431542、2 μ M Retinoic acid（Stemgent、04-0021）、1% B27 serum free supplement（Life technologies、17504044）に懸濁後、シンセマックスII（Corning、#5656）でコートした96穴プレート（Corning、#3340）に 1×10^5 細胞／ウェル播種した。2日間培養後、培地を除去し、化合物あるいはDMSOのみを添加した新しいステージ3用の分化培地Cを100 μ L／ウェル添加した。2日間培養後、培地を除去し、化合物あるいはDMSOのみを添加した新しいステージ4用の分化培地D（DMEM high gl

ucose、 $0.1\mu\text{M}$ LDN193189、 $5\mu\text{M}$ TGF- β type I receptor kinase inhibitor II (Calbiochem 616452)、 $0.3\mu\text{M}$ (-)-indolactam V (Enzo life science ALX-420-011-C300)、1% B27 serum free supplement) を $100\mu\text{L}$ /ウェル添加した。2～3日間培養後、培地を除去し、化合物あるいはDMSOのみを添加した新しいステージ5用の分化培地E (GLP-1 受容体アゴニスト及びニコチンアミド不含; Knockout DMEM/F-20 (Life technologies、12660012)、1% B27 serum free supplement) を $200\mu\text{L}$ /ウェル添加した。2日間培養後、培地を除去し、4%パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液(Wako、163-20145) を $150\mu\text{L}$ /ウェル添加し、30～60分間室温に置いて細胞を固定した。1%のTriton X-100 (Sigma、T8787) を含むリン酸緩衝液(PBS) (Takara、T9181) で15分間室温に置いた後、PBS-T (Takara、T9183) で洗浄し、PBS-Tで希釈した20% Blocking One (Nacalai tesque、Tokyo、Japan) を用いて室温で1時間ブロッキングを行った。Blocking Oneを除去後、20% Blocking Oneで200倍に希釈したモルモット抗インスリン抗体(アブカム、ab7842) を $50\mu\text{L}$ /ウェル添加し、一晚4℃に置いた。PBS-Tで3回洗浄後、20% Blocking Oneで1000倍に希釈したAlexa Fluor 548標識抗モルモット抗体(Life Technologies、A11075) 及び6-ジアミジノー2-フェニルインドール(DAPI) (Roche Diagnostics、Basel、Switzerland) を添加して2時間室温に置いた。PBS-Tで3回洗浄後、細胞の蛍光画像の解析を行った。

[0331] 細胞画像の撮影はハイコンテンツイメージングシステムOpera PhenixあるいはOperetta (PerkinElmer) を用いて行

った。更に、Harmony (PerkinElmer) を用いた解析によりインスリン陽性細胞およびDAPI陽性総細胞数を計測し、総細胞数に対するインスリン陽性細胞数の割合（インスリン陽性細胞率）を算出した。陽性コントロールとして実施例1の化合物を使用し、化合物無処置コントロールとして終濃度0.1%のDMSOを用いた。10 μ Mの実施例1の化合物におけるインスリン陽性細胞率（30例の平均インスリン陽性細胞率、13%）の化合物無処置コントロール（30例の平均インスリン陽性細胞率、4.9%）からの増加分を100%とし、これを基準に各化合物各濃度のインスリン陽性細胞率増加分を百分率（%）に換算し、活性値とした。化合物の一次評価は、陽性コントロールを含めて各化合物は、2 μ Mおよび10 μ Mの2種類の濃度で、複数のウェルを用いて実施した。両濃度における活性値の和を陽性コントロールと比較することにより活性強度を判断した。両濃度における活性値の和が、化合物無処置コントロールに比べて明らかに高いが、陽性コントロールよりも低い場合を+、陽性コントロールと同等な場合を++、陽性コントロールよりも高い場合を+++と表記した。活性強度が弱い化合物に関しては、0.4、2、5あるいは10 μ Mの濃度で、複数のウェルを用いて再評価を実施し、化合物無処置コントロールに比べて明らかに活性値が高いか、もしくは何れかの濃度での活性値が15%以上を示し、化合物無処置コントロールと比較したt検定によって有意差（ $P < 0.05$ ）を示した化合物を有効と判断した。比較的強い薬効を示した化合物については、濃度依存的効果を調べるため、0.01~10 μ Mの濃度で複数のウェルを用いて二次評価を実施し、SigmaPlot (Systat Software) を用いてEC50（10 μ Mの実施例1の化合物の薬効を100%とした場合に、その50%に相当する薬効を発揮できる化合物の濃度）を算出した。

[0332] 試験例1の結果を表3および表4に示す。

[0333]

[表3]

実施例 番号	活性	実施例 番号	活性	実施例 番号	活性	実施例 番号	活性	実施例 番号	活性
1	++	2	++	3	+	4	++	5	+
6	+	7	+	8	++	9	+++	10a	+++
10b	+++	11	+++	12	++	13	++	14	+
15	+	16	++	17	++	18	++	19	++
20	++	21	+++	22	+++	23	+	24	+
25	+++	26	++	27	++	28	+++	29	+++
30	+++	31	+	32	+++	33	+++	34	++
35	+++	36	+++	37	+	38	+++	39	+++
40	+++	41	+	42	+	43	+++	44	+
45	+++	46	+++	47	++	48	+	49	+++
50	+	51	+++	52	+++	53	++	54	+
55	+	56	++	57	+	58	++	59	+++
60	++	61	+	62	+++	63	+++	64	++
65	+++	66	++	67	++	68	++	69	++
70	++	71	+++	72	+++	73	+	74	+
75	+	76	+	77	+	78	++	79	+
80	+	81	+	82	+	83	+	84	+++
85	+++	86	+++	87	+++	88	+++	89	+++
90	+++	91	+++	92	+++	93	+++	94	+++
95	+++	96	+	97	++	98	++	99	++
100	+	101a	+	101b	+++				

[0334]

[表4]

実施例番号	EC50 (μ M)
1	5.8
9	0.23
10a	1.2
10b	0.22
11	0.49
21	0.45
30	1.0
35	0.25
36	0.31
40	0.82
43	0.19
45	0.13
46	0.54
58	1.6
59	0.54
65	1.8
88	0.24
93	0.29
101b	0.09

[0335] 試験例1の結果より、本発明の化合物またはその塩は化合物を添加しない場合と比較し、多能性幹細胞を効率的にインスリン産生細胞に分化させ得ることが分かった。

[0336] [試験例2] UCHL1活性化の評価

[0337] UCHL1の酵素活性の評価系は、公知情報（非特許文献，PNAS，110，3489-3494，2013に記載の方法）を参考に構築した。評価系が成立していることを確認するため、UCHL1阻害剤である最終濃度50 μ MのLDN-57444（SIGMA，L4170）により酵素活性が阻害されることを確認した。化合物無処置コントロール（以下、コントロールと記載する）としてジメチルスルホキシド（DMSO）（SIGMA，D2650）を用い、全ての被験化合物はDMSOに溶解させて用いた。D

MSO及び被験化合物溶液は、最終濃度が2%となるように酵素反応液に添加した。酵素活性測定のため、まずUCHL1タンパク（R&D、E-340-025）を最終濃度25nMになるようバッファー{50mM Tris-HCl（pH7.4）、1mM ジチオスレイトール（SIGMA、D9779）、1mM EDTA（GIBCO、#15575）}に溶解し、4℃で保存した。96穴プレート（Thermo Scientific、#236105）にUCHL1タンパク溶液を40μl／ウェル分注後、DMSO、あるいは最終濃度が10μMになるように被験化合物溶液を添加し、更に室温にて10μlの蛍光標識基質ubiquitin-AMC（7-amido-4-methylcoumarin）（Enzo、BML-SE211）を最終濃度が570nMになるように添加して酵素反応液を調製し、酵素反応を開始した。酵素反応開始10分後及び2時間後に蛍光標識基質の加水分解により生じたAMCの蛍光量（励起波長：350nm、蛍光波長：440nm）を測定し、両者を差し引きして蛍光量増加分を算出した。

[0338] AMCの蛍光量の測定は、Envision（PerkinElmer）を用いて行った。コントロールの蛍光量増加分を100%とし、これを基準として各被験化合物の蛍光量増加分を百分率（%）に換算して酵素活性値とした。

酵素活性値（%）＝{（各被験化合物の蛍光量増加分）／（コントロールの蛍光量増加分）}×100

コントロール実験及び被験化合物添加実験は、各々、n＝6及びn＝3で実施し、その平均値を酵素活性値として示した。

[0339] 試験例2の結果を表5に示す。

[0340]

[表5]

被験化合物	酵素活性 (%)
コントロール	100
LDN-57444	6
実施例9	270
実施例88	422
実施例101b	318

[0341] 試験例2の結果より、本発明の化合物またはその塩はUCHL1を活性化することが分かった。したがって、本発明の化合物はUCHL1を活性化することによって治療または予防され得る疾患（例えば、神経変性疾患など）の治療または予防に使用することができる。

[0342] [試験例3] ZDFラットを用いた糖尿病病態の改善作用の評価

[0343] 8週齢の雄性ZDF病態ラット（日本チャールスリバー株式会社）へ実施例9に記載の化合物を4週間（Day1から28まで）反復経口投与後、Day28において糖負荷試験を実施して糖尿病病態改善効果を調べた。ZDF病態ラットは、Day0において、随時血糖、インスリン値、及び体重を測定し、多変数によるブロック化割付を実施し、群分けを行った。雄性ZDF Lean ラット4匹（リーン群）、ZDF病態ラット0.5w/v%メチルセルロース400溶液（以下、0.5%MC）投与群8匹（ビヒクル群）、及びZDF病態ラット実施例9化合物投与群8匹（実施例9群）、の合計3群で実験を行った。実施例9に記載の化合物は0.5%MCに懸濁し、一日一回、10mg/kgになるように経口投与した。

[0344] 糖負荷試験は下記のように実施した。即ち、糖負荷試験前日の夕方から翌朝まで絶食し、糖負荷前30分に化合物の最終投与を行った。大塚糖液50%（大塚製薬株式会社）を4mL/kgで経口投与し、2g/kgの糖負荷を実施した。糖負荷前、および糖負荷後の60分の時点で尾静脈採血を行い、血糖値の測定を行った。

[0345] 血糖値は、グルコースC2-テストワコー（和光純薬工業株式会社、Ca

t No. 437-90902, 700回用)を用いて測定した。各個体の糖負荷後60分の測定値から糖負荷前の測定値を差し引いた値(Δ血漿グルコース)を表6に示す。

[0346] [表6]

投与群	Δ血漿グルコース (mg/dL)
リーゼ	45.8
ビヒクル	248.2
実施例9	-275.8

[0347] 試験例3の結果より、本発明の化合物またはその塩は、糖尿病病態を改善する効果を示すことが分かった。したがって、本発明の化合物またはその塩は、温血動物(特にヒト)において糖尿病を治療または予防するために使用することができる。