

明 細 書

発明の名称： インダゾール化合物及び医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なインダゾール化合物、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] 炎症の局所ではプロスタグランジン（PG）類が多量に産生され、炎症の進展に関与している。プロスタグランジン類の産生は、ホスホリパーゼA2により膜グリセロリン脂質からのアラキドン酸の遊離から始まり、次いで遊離されたアラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ（COX）によりプロスタグランジンH2（PGH2）へと変換される。PGH2はプロスタグランジンE2（PGE2）、プロスタグランジンF2 α （PGF2 α ）、プロスタグランジンD2（PGD2）、プロスタグランジンI2（PGI2）およびトロンボキサンA2（TXA2）を含むプロスタグランジン類へと変換される。これらのプロスタグランジン類は、炎症誘導作用を含む様々な生理学的又は病態生理学的活性を有することが知られており、特にPGE2は急性炎症および慢性炎症における炎症誘導物質として、さらには発熱や痛覚過敏を誘発することが知られている。また、PGE2は尿量調節や腎臓でのナトリウム再吸収にも関与することが知られている（例えば、非特許文献1参照）。非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）および選択的COX-2阻害剤は、COX-1および／又はCOX-2阻害作用に基づくPGE2の産生を抑制することで抗炎症作用や抗利尿作用を示す。PGE2合成酵素（PGES）は、炎症メディエーターであるPGE2の合成経路の最終段階を担っている。PGESには現在、膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1（mPGES-1）（例えば、非特許文献2参照）、mPGES-2（例えば、非特許文献3参照）及び細胞質型PGES（cPGES）（例えば、非特許文

献4参照)の3つのサブタイプの存在が知られている。このうちmPGE₂S-1はCOX-2と同様に主に炎症時に誘導され、炎症病変のPGE₂産生に深く関与しており、なかでも腎臓においては恒常的に発現していることが知られている。一方、cPGE₂Sは構成型のPGE₂Sで、主にCOX-1と共存し恒常的なPGE₂産生に関与している(例えば、非特許文献5参照)。mPGE₂S-2に関しては、いずれのCOXにも関連するとされている。mPGE₂S-1欠損マウスの検討から、種々の炎症モデル、例えば、酢酸ライジングモデル(例えば、非特許文献6参照)、関節炎モデル(例えば、非特許文献6、非特許文献7参照)、多発性硬化症モデル(例えば、非特許文献8参照)、発熱モデル(例えば、非特許文献9参照)での病態進展にmPGE₂S-1の関与が示唆されている。また、多尿モデルにおいてもmPGE₂S-1欠損により尿量が減少することが報告されており、多尿の病態にmPGE₂S-1の関与が示唆されている(非特許文献10参照)。mPGE₂S-1阻害剤は、COX-2依存的なPGE₂産生のみを阻害するためNSAIDsやCOX-2阻害剤に比べて種々の副作用の軽減が見込まれる。COX-2阻害剤による心血管イベントリスクの上昇には、COX-2依存的なPGI₂産生の阻害による凝固系や血管収縮性の亢進が寄与しているものと考えられている(非特許文献11参照)。これに対し、mPGE₂S-1阻害剤はPGI₂産生を阻害しないため、COX-2阻害剤で問題となっている心血管イベントリスクを高めないと考えられる(非特許文献12参照)。さらに、mPGE₂S-1阻害剤は炎症に関与するPGE₂産生を阻害する一方、抗炎症性作用を有するPGI₂(例えば、非特許文献13参照)の産生を亢進させる(例えば、非特許文献14参照)ため、強い抗炎症作用が有することが期待される。また、PGE₂は細胞増殖促進作用を有する(例えば、非特許文献15参照)一方、PGI₂は細胞増殖抑制作用を有している(例えば、非特許文献16参照)ため、mPGE₂S-1阻害剤は強い細胞増殖抑制作用も有することが期待できる。従って、mPGE₂S-1阻害活性を示しPGE₂産生を選択的に抑制することができる薬剤は、炎症性疾患や増殖性

疾患、排尿障害疾患などのmPGE₂の関与する疾患の治療又は予防に有益である。

なお、mPGE₂阻害活性を示す化合物は種々知られているが（例えば特許文献1～特許文献13参照）、インダゾール骨格を有する化合物は知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第WO2011/048004号公報
特許文献2：国際公開第WO2012/087771号公報
特許文献3：国際公開第WO2012/022792号公報
特許文献4：国際公開第WO2012/161965号公報
特許文献5：国際公開第WO2013/186692号公報
特許文献6：国際公開第WO2013/072825号公報
特許文献7：国際公開第WO2013/118071号公報
特許文献8：国際公開第WO2014/167444号公報
特許文献9：国際公開第WO2015/059618号公報
特許文献10：国際公開第WO2016/199104号公報
特許文献11：国際公開第WO2016/069374号公報
特許文献12：国際公開第WO2016/069376号公報
特許文献13：国際公開第WO2016/097013号公報

非特許文献

- [0004] 非特許文献1：Jabsら、Am. J. Physiol., 1989, Sep 257, F424-30.
非特許文献2：Jakobssonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 7220-7225.
非特許文献3：Tanikawaら、Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 291, 884-889.
非特許文献4：Taniokaら、J. Biol. Chem., 2000, 2

75, 32775-32782

非特許文献5: Murakamiら、J. Biol. Chem., 2000, 275, 32783-32792.

非特許文献6: Kameiら、J. Biol. Chem., 2004, 279, 33684-33695.

非特許文献7: Kojimaら、J. Immunol., 2008, 108, 3861-3868.

非特許文献8: Kimuraら、Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2000, 106, 21807-21812.

非特許文献9: Engblomら、Nat. Neurosci., 2003, 6, 1137-1138.

非特許文献10: Soodvilaiら、Am. J Physiol Renal Physiol. 2009, 296, F1129-35.

非特許文献11: Foudiら、Cardiovasc. Res., 2009, 81, 269-277.

非特許文献12: Chengら、J. Clin. Invest., 2006, 116, 1391-1399.

非特許文献13: J. Immunol., 2007, 178, 702-710.

非特許文献14: J. Biol. Chem., 2005, 280, 16579-16585.

非特許文献15: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, 88, 4481-4487.

非特許文献16: Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2002, 26, 194-201.

非特許文献17: J. Biol. Chem., 2004, 279, 12647-12658.

非特許文献18: Biomed. Pharmacother., 2011, 6

5, 77-84.

非特許文献19: *Acta. Med. Okayama*, 2008, 62, 373-378.

非特許文献20: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 21807-21812.

非特許文献21: *J. Biol. Chem.*, 279, 33684-33695.

非特許文献22: *J. Immunol.*, 2008, 180, 8361-8368

非特許文献23: *Glia*, 2011, 59, 208-218.

非特許文献24: *J. Burn. Care. Res.*, 2011, 32, 79-90.

非特許文献25: *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 19396-19405.

非特許文献26: *Oncogene*, 2012, 31, 2943-2952.

非特許文献27: *Cancer Res.*, 2008, 68, 3251-3259.

非特許文献28: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 14507-14512.

非特許文献29: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 11790-11795.

非特許文献30: *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 887-895.

非特許文献31: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008, 326, 754-763.

非特許文献32: *Kidney Int.*, 2011, 79, 77-88.

非特許文献33: *J. Immunol.*, 2012, 188, 4093-4102.

非特許文献34: Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2004, 287, L981-L991.

非特許文献35: Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2005, 288, L1010-L1016.

非特許文献36: J. Immunol., 2012, 188, 4093-4102.

非特許文献37: Oncogene, 2012, 31, 2943-2952.

非特許文献38: Arthritis Res. Ther., 2011, 13, R6.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明の主目的は、新規なインダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を提供することにある。また、本発明は、かかるインダゾール誘導体又は医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することも目的とする。

課題を解決するための手段

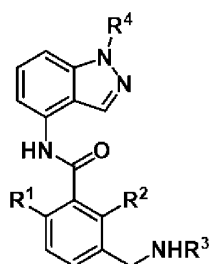
- [0006] 本発明者らは、後述する新規なインダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩が優れた mPGE₂-1 阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

- [0007] すなわち、本発明の実施態様としては、以下の (I) ~ (XXXXIV) を挙げることができる。

(I)

次の一般式 [1]

[化1]



[1]

[式中、

R^1 、 R^2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルを表し；

R^3 は、 $-SO_2R^5$ 、又は $-COR^5$ を表し；

R^4 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい飽和ヘテロ環式基、又は置換されていてもよいアリールアルキルを表し；

R^5 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい飽和ヘテロ環式基、置換されていてもよいアルキニル、又は置換されていてもよいアリールアルキルを表し；

前記ヘテロアリールおよび飽和ヘテロ環式基は環上の炭素原子で結合している]

で表される化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0008] (11)

R^1 、 R^2 におけるアルキルは、1個から3個のハロゲンで置換されていてもよく；

R^4 におけるヘテロアリールは、

(1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、若しくは (iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び

(5) シクロアルキル

から成る群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁴における飽和ヘテロ環式基は、アルキル、アルコキシカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁴におけるアルキルは、飽和ヘテロ環式基又はシクロアルキルで置換されていてもよく；

R⁴におけるアリールは、

(1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、又は (iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び

(5) シクロアルキル

からなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁴におけるアリールアルキルは、1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はアルコキシで置換されていてもよく；

R⁵における飽和ヘテロ環式基は、アルキル及びアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁵におけるアルキルは、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロゲンからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁵におけるシクロアルキルは、

- (1) ヒドロキシ、
 - (2) シアノ、及び
 - (3) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル
- からなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、
- 上記(1)記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0009] (111)

- R⁴におけるアリールが、
- (1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、
 - (2) シアノ、
 - (3) ハロゲン、
 - (4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、若しくは(iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び
 - (5) シクロアルキル
- からなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよいフェニルであり；
- R⁴におけるヘテロアリールが、
- (1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、
 - (2) シアノ、
 - (3) ハロゲン、
 - (4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、若しくは(iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び
 - (5) シクロアルキル
- から成る群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニルであり；
- R⁴における飽和ヘテロ環式基が、アルキル、アルコキシカルボニルまたは

アルキルカルボニルで置換されていてもよい、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである、

上記 (I) または (II) 記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0010] (IV)

R⁵におけるアリールがフェニルであり；

R⁵におけるヘテロアリールがフリルであり；

R⁵における飽和ヘテロ環式基が、アルキル及びアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、ピペリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニルである、上記 (I) ~ (III) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0011] (V)

R⁴が、飽和ヘテロ環式基又はシクロアルキルで置換されていてもよい、炭素数1~6のアルキルである、上記 (I) ~ (IV) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0012] (VI)

R⁴が、炭素数3~10のシクロアルキルである、上記 (I) ~ (IV) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0013] (VII)

R⁴が、

- (1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、
- (4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、又は(iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び
- (5) シクロアルキル

からなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよいフェニルである、上記(Ⅰ)～(ⅠⅤ)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0014] (ⅤⅠⅠⅠ)

R^4 が、(1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、若しくは(iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び

(5) シクロアルキル

から成る群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニルである、上記(Ⅰ)～(ⅠⅤ)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0015] (ⅠⅩ)

R^4 が、アルキル、アルコキシカルボニル及びアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである、上記(Ⅰ)～(ⅠⅤ)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0016] (Ⅹ)

R^4 が、1個から3個のハロゲンで置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル又はアルコキシで置換されていてもよい、フェニルアルキルである、上記(Ⅰ)～(ⅠⅤ)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0017] (ⅩⅠ)

R^5 が、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロゲンからなる群から独立して選択される1個か

ら3個の基で置換されていてもよい、炭素数1～6のアルキルである、上記(Ⅰ)～(X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0018] (XⅠⅠ)

R⁵が、(1)ヒドロキシ、(2)シアノ、及び(3)1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、炭素数3～10のシクロアルキルである、上記(Ⅰ)～(X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0019] (XⅠⅠⅠ)

R⁵が、置換されていてもよいフェニルである、上記(Ⅰ)～(X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0020] (XⅠⅤ)

R⁵が、置換されていてもよいフリルである、上記(Ⅰ)～(X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0021] (XⅤ)

R⁵が、アルキル及びアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、ピペリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニルである、上記(Ⅰ)～(X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0022] (XⅤⅠ)

R⁵が、置換されていてもよい炭素数2～6のアルキニルである、上記(Ⅰ)～(X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0023] (XⅤⅠⅠ)

R⁵が、置換されていてもよいフェニルアルキルである、上記(Ⅰ)～(X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0024] (X V I I I)

R¹がハロゲンまたは1個から3個のハロゲンで置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルである、上記(Ⅰ)～(X V I I)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0025] (X I X)

R²が水素またはハロゲンである、上記(Ⅰ)～(X V I I I)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0026] (X X)

下記実施例1～285の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0027] (X X I)

上記(Ⅰ)～(X X)のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する医薬組成物。

[0028] (X X I I)

上記(Ⅰ)～(X X)のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有するm P G E S－1阻害剤。

[0029] (X X I I I)

上記(Ⅰ)～(X X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、m P G E S－1活性の阻害方法。

[0030] (X X I V)

m P G E S－1阻害における使用のための上記(Ⅰ)～(X X)のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[0031] (X X V)

m P G E S－1阻害剤の製造における上記(Ⅰ)～(X X)のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用

[0032] (X X V I)

上記(Ⅰ)～(X X)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容さ

れる塩、又はその溶媒和物を含有する、PGE₂産生阻害剤。

[0033] (XXV I I)

上記(I) ~ (XX) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、PGE₂産生の阻害方法。

[0034] (XXV I I I)

PGE₂産生阻害における使用のための上記(I) ~ (XX) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩

[0035] (XX I X)

PGE₂産生阻害剤の製造における上記(I) ~ (XX) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[0036] (XXX)

上記(I) ~ (XX) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、mPGE_S-1 が関与する疾患の予防剤又は治療剤。

[0037] (XXX I)

上記(I) ~ (XX) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、mPGE_S-1 が関与する疾患の予防又は治療方法。

[0038] (XXX I I)

mPGE_S-1 が関与する疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩。

[0039] (XXX I I I)

mPGE_S-1 が関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[0040] (XXX I V)

上記(I) ~ (XX) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、PGE₂が関与する疾患の予防剤又

は治療剤。

[0041] (X X X V)

上記 (I) ~ (X X) のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、P G E 2 が関与する疾患の予防又は治療方法。

[0042] (X X X V I)

P G E 2 が関与する疾患の予防又は治療における使用のための上記 (I) ~ (X X) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[0043] (X X X V I I)

P G E 2 が関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における上記 (I) ~ (X X) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[0044] (X X X V I I I)

上記 (I) ~ (X X) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有する、鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防剤又は治療剤。

[0045] (X X X I X)

上記 (I) ~ (X X) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防又は治療方法。

[0046] (X X X X)

鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防又は治療における使用のための上記 (I) ~ (X X) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[0047] (X X X X I)

鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防剤又は治療剤の製造における上記 (I) ~ (X X) のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[0048] (XXXXII)

上記(Ⅰ)～(XX)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿、間質性膀胱炎、神経変性疾患、乾癬、関節リウマチ、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症、細菌性感染症、真菌感染症、火傷、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリトマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、家族性大腸腺腫症、強皮症、滑液包炎、子宮筋腫、前立腺炎、うつ病、神経因性膀胱、夜間多尿、昼間多尿、夜尿症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、尿失禁、前立腺肥大症、慢性前立腺炎、又は癌における痛みの予防剤又は治療剤。

[0049] (XXXXIII)

上記(Ⅰ)～(XX)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、夜間多尿、夜間頻尿、過活動性膀胱、神経因性膀胱、夜尿症、前立腺肥大症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、又は尿失禁の予防剤又は治療剤。

[0050] (XXXXIV)

上記(Ⅰ)～(XX)のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、夜間多尿、夜間頻尿、過活動性膀胱、神経因性膀胱、夜尿症、前立腺肥大症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、又は尿失禁の予防又は治療方法。

[0051] (XXXXV)

夜間多尿、夜間頻尿、過活動性膀胱、神経因性膀胱、夜尿症、前立腺肥大症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、又は尿失禁の予防又は治療における使用のための上記（Ⅰ）～（XX）のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[0052] (XXXXV I)

夜間多尿、夜間頻尿、過活動性膀胱、神経因性膀胱、夜尿症、前立腺肥大症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、又は尿失禁の予防剤又は治療剤の製造における上記（Ⅰ）～（XX）のいずれか記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[0053] 以下、本明細書で用いられる各用語の定義について詳述する。

[0054] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表す。特に、フッ素原子、又は塩素原子が好ましい。

[0055] 「アルキル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の1個から8個の炭素原子、好ましくは1個から6個の炭素原子を有するアルキルを挙げることができる。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソアミル、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、ヘキシル、イソヘキシル、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル等を挙げることができる。

[0056] 「アルキルカルボニル」、「アルコキシ」、「アルコシカルボニル」、「アラルキル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「アリールアルキル」のアルキル部分は上記の「アルキル」と同じものを挙げることができる。

[0057] 「アルコキシ」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の1個から8個の炭素原子、好ましくは1個から6個の炭素原子を有するアルコキシを挙げることができる。具体的には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ

シ、*n*－ペンチルオキシ、*n*－ヘキシルオキシ、*n*－ヘプチルオキシ、*n*－オクチルオキシ等を挙げることができる。

[0058] 「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数が3個から10個であって、1～3環性の飽和炭化水素基を挙げることができる。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルおよびビスクロ[3. 2. 1]オクチル、アダマンチル（トリシクロ[3. 3. 1. 1^{3,7}]デカニルともいう）等を挙げることができる。

[0059] 「アルキニル」としては、例えば、1個または2個の三重結合を有する炭素数が2個から8個の直鎖又は分枝鎖のアルキニルを挙げることができる。具体的には、エチニル、1－プロピニル、2－プロピニル、1－メチル－2－プロピニル、1－ブチニル、2－ブチニル、3－ブチニル、1－ペンチニル、2－ペンチニル、3－ペンチニル、4－ペンチニル、1－メチル－4－ペンチニル等を挙げることができる。好ましくは炭素数が2個～6個のアルキニル、より好ましくは炭素数が2個～4個のアルキニルである。

[0060] 「アリール」としては、例えば1～3環性であって、炭素数が6～14個の芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、1－アントリル、2－アントリル、9－アントリル、1－フェナントリル、2－フェナントリル、3－フェナントリル、4－フェナントリル、10－フェナントリル等を挙げることができる。特に、フェニルが好ましい。

[0061] 「アリールアルキル」のアリール部分としては、上記の「アリール」と同じものを挙げることができる。「アリールアルキル」としては、具体的には、フェニルメチル（ベンジル）、フェニルエチル（フェネチル）、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル等を挙げることができる。

[0062] 「ヘテロアリール」としては、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選択されるヘテロ原子を環内に1個～4個を有し、環構成原子が5個～10個で構

成される1～2環性芳香族ヘテロ環式基を挙げることができる。具体的には、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリルオキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ベンズイミダゾリル（例えば、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、6-ベンズイミダゾリル、7-ベンズイミダゾリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル）、イソキノリル（例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）を挙げることができる。より好ましくは、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-

ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)である。

R⁴におけるヘテロアリアルとしては、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルが好ましい。

R⁵におけるヘテロアリアルとしては、フリルが好ましい。

[0063] 「飽和ヘテロ環式基」としては、例えば、窒素原子、硫黄原子、酸素原子からなる群から任意に選択される、同一又は異なる1～3個のヘテロ原子を有し、3個～8個の原子から構成される、飽和ヘテロ環式基を挙げることができる。飽和ヘテロ環式基としては、具体的には、オキシラニル、アゼチジニル(例えば、2-アゼチジニル、3-アゼチジニル)、ピロリジニル(例えば、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、ピペリジニル(例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例えば、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル)、モルホリニル(例えば、2-モルホリニル、3-モルホリニル、)、チオモルホリニル(例えば、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、)、テトラヒドロフリル(2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル)、テトラヒドロピラニル(2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)を挙げることができる。より好ましくは、ピペリジニル(例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、テトラヒドロフリル(2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル)、テトラヒドロピラニル(2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)である。

[0064] R⁴が、飽和ヘテロ環式基又はシクロアルキルで置換されていてもよい、炭素数1～6のアルキルである場合、該飽和ヘテロ環式基としては、上記「飽和ヘテロ環式基」について定義したものと同一ものを挙げることができ、該シクロアルキルとしては、上記「シクロアルキル」について定義したものと同一ものを挙げることができる。

[0065] R⁴が、アルキル、アルコキシカルボニル及びアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、ピペ

リジニル又はテトラヒドロピラニルである場合、該アルキルとしては、上記「アルキル」について定義したものと同一ものを挙げることができ、該アルコキシカルボニルとしては、上記「アルコキシカルボニル」について定義したものと同一ものを挙げることができ、該アルキルカルボニルとしては、上記「アルキルカルボニル」について定義したものと同一ものを挙げるができる。

[0066] R^5 が、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロゲンからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、炭素数1～6のアルキルである場合、該アルコキシとしては、上記「アルコキシ」について定義したものと同一ものを挙げることができ、該シクロアルキルとしては、上記「シクロアルキル」について定義したものと同一ものを挙げることができ、該モノアルキルアミノとしては、上記「モノアルキルアミノ」について定義したものと同一ものを挙げることができ、該ジアルキルアミノとしては、上記「ジアルキルアミノ」について定義したものと同一ものを挙げるができる。

[0067] R^5 が、アルキル及びアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、ピペリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニルである場合、該アルキルとしては、上記「アルキル」について定義したものと同一ものを挙げることができ、該アルコキシカルボニルとしては、上記「アルコキシカルボニル」について定義したものと同一ものを挙げるができる。

[0068] 本発明は、本明細書に記載した置換基のすべての組み合わせを網羅するものと理解される。即ち、本発明は、一般式[1]中の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれについて記載された基から独立に選択される置換基の任意の組み合わせを包含し、本明細書に具体的に記載した特定の組み合わせには限定されない。

発明の効果

[0069] 本発明化合物は、mPGE₂-1阻害活性を示し、PGE₂の産生を選択

的に抑制することができる。さらに、本発明化合物は、腎臓の集合管細胞における PGE₂ の産生を抑制することで、尿中から血中へのナトリウムおよび水の再吸収を促進することができる。したがって、本発明化合物は、血漿ナトリウム濃度に直接の影響を与えることなく抗利尿作用を示すことができるので、低ナトリウム血症のような副作用が少ないことが期待される。

発明を実施するための形態

[0070] 本発明化合物は、公知化合物又は公知化合物から容易に合成可能な中間体を用い、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱保護することができる。

[0071] 本明細書中で用いる略号は以下の意味を表す。

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DME : 1, 2-ジメトキシエタン

DMSO : ジメチルスルホキシド

NMP : N-メチルピロリドン

THF : テトラヒドロフラン

MeOH : メタノール

EtOH : エタノール

CHCl₃ : クロロホルム

CH₂Cl₂ : 塩化メチレン

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

MS : マススペクトロメトリー

LCMS : 液体クロマトグラフマススペクトロメトリー

WSCD : 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

HBTU : O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-
テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

HATU : 2- (1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1,
3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

PyBOP : 1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホ
スホニウム ヘキサフルオロホスファート

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴

CDCl_3 : 重クロロホルム

J : カップリング定数

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

q : カルテット

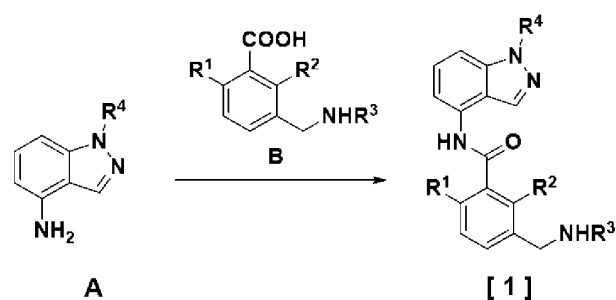
quin. : クインテット

m : マルチプレット

v/v : 容量/容量

[0072] 製法 1

[化2]



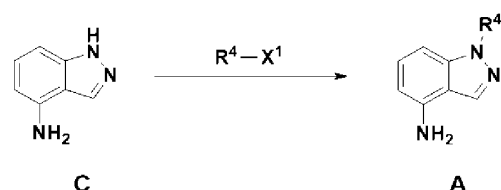
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記と同義である。)

本反応は、化合物Aと化合物Bとの縮合反応であって、縮合反応としてそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。化合物Bのカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物Aを反応させることにより、本発明化合物[1]

を合成することができる。化合物Bの反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。カルボン酸である化合物Bを用いる場合には、塩基の存在又は非存在下において、縮合剤を使用して、 -20°C ～ 100°C の範囲内で反応を行うことができる。本反応に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、WSCD、シアノホスホン酸ジエチル、HBTU、HATU、PyBOPを挙げることができる。本反応に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、DMEなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、 CHCl_3 、 CH_2Cl_2 などのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。使用しうる添加剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。化合物A及び縮合剤の使用量としては、例えば、化合物B 1モルに対して1倍モル～3倍モルの範囲内が適当である。塩基の使用量としては、例えば、化合物Bに対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。

[0073] 化合物Aは、例えば、次に挙げる製法に従って製造することができる。

[化3]



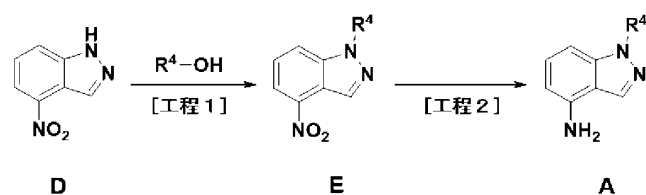
(式中、 R^4 は、前記と同義である。 X^1 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、又はトリフルオロメタンスルホナート等の脱離基を表す。)

[0074] R^4 がアリール、若しくはヘテロアリールの場合には、化合物Aは、公知化合物である化合物C（例えば、WO2006/046031に記載の方法に準じて合成できる）とハロゲン化アリール、若しくはハロゲン化ヘテロアリールを、ヨウ化銅に代表される銅触媒とトランス-1, 2-シクロヘキサジミン等の配位子を用いたBuchwaldアリール化反応（J. Org. Chem. 2004, 69, 5578-5587. ; J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727-7729.）を利用して合成できる。このカップリング反応においては、上記試薬の他に炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、リン酸アルカリ金属（リン酸カリウム等）、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、ハロゲン化アルカリ金属（塩化リチウム、フッ化セシウム等）又は水酸化アルカリ金属（水酸化ナトリウム等）の共存下で行う。溶媒の具体例としては、原料化合物の種類や用いる試薬の種類に従って選択されるべきであるが、例えばトルエン、THF、1, 4-ジオキサン、DME、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、DMF、DMA, NMP, 又はMeOH、EtOH、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類及び水等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常0～200℃、好ましくは60～150℃である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間が適当である。

[0075] R^4 がアルキル、アリーラルキル、シクロアルキル、又は飽和ヘテロ環式基の場合には、N-アルキル化反応を行うことで化合物Aが合成できる。本反応は常法に従って行うことができる。例えば、適当な溶媒中もしくは無溶媒中で、塩基の存在又は非存在下において行うことができる。使用される塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、THF、ジエチルエーテルなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、MeOH、EtOHなどのアルコール類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、用いられる化合物及び試薬の種類によって異なるが、通常0～200℃、好ましくは30～150℃で行われ、塩基の使用量としては、例えば、化合物Cに対して1～10当量、好ましくは1～4当量である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間が適当である。

[0076] また化合物Aは、例えば、次に挙げる製法に従っても製造することができる。

[化4]



(式中、 R^4 は、アルキル、アリーラルキル、又は飽和ヘテロ環式基を表す。)

工程 1

本反応は、公知化合物D（例えばJ. Med. Chem., 2006, 49, 2339-2352. に記載の方法に準じて合成できる）を出発原料とする、典型的な光延法を用いる反応であり、光延反応としてそれ自体公知の

方法に準じて行うことができる。代表的な反応条件としては、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルの存在下、THF、1,4-ジオキサンもしくはDMF等の適当な溶媒中、0℃～室温において化合物Dとアルコールを反応させて、化合物Eを合成できる。アゾジカルボン酸ジエステルとしてはアゾジカルボン酸ジエチルの他、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどが挙げられる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常0～200℃、好ましくは0℃～室温である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間が適当である。

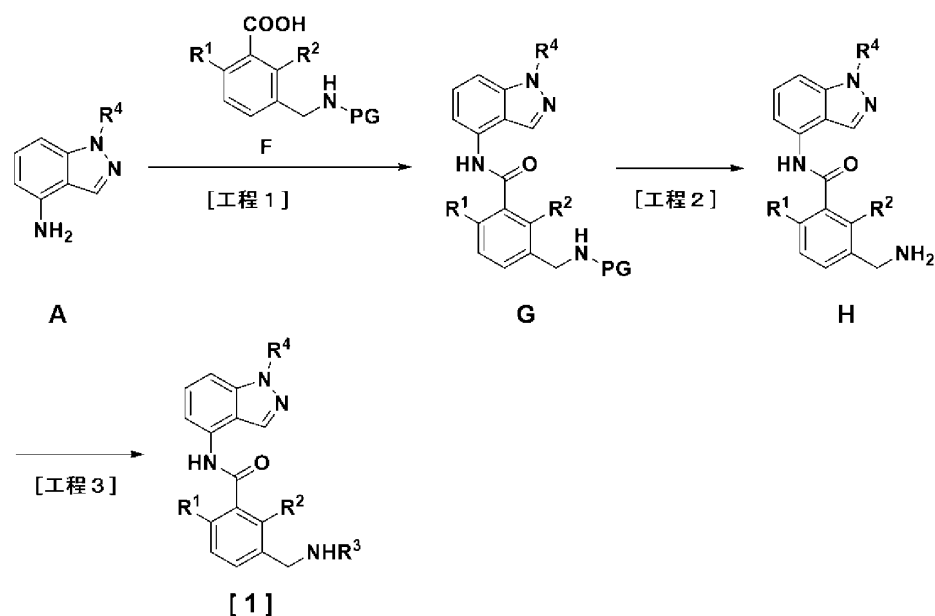
工程2

本反応は、化合物Eの芳香族アミンへの還元反応であり、常法によって行うことができる。例えばこの反応は、適当な溶媒中で、水素ガス雰囲気下、化合物Eとラネーニッケル、パラジウム、ロジウム、白金等を含む触媒を用いる接触水素還元、リチウムアルミニウムヒドライド等を用いるヒドライド還元、還元鉄試薬と塩化アンモニウム等を用いる鉄還元、亜鉛末と酢酸等を用いる方法である。その他、ハイドロサルファイトナトリウムなどの硫化物を用いる方法や、パラジウム-炭素等の金属触媒下、ギ酸アンモニウム、ヒドラジンなどで還元する方法もある。溶媒の例としては、化合物の種類や用いる試薬の種類に従って選択されるが、例えばトルエン、THF、1,4-ジオキサン、DME、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、DMF、又はMeOH、EtOH、tert-ブタノール等のアルコール類及び水を挙げることができる。反応温度は、用いる化合物及び試薬の種類によって異なるが、通常0～300℃、好ましくは20～150℃である。

[0077] 化合物Bは、例えば、WO2011/048004に記載の方法に準じて製造することができる。

[0078] 製法2

[化5]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記と同義である。PGは保護基を表す。)

工程 1

本反応は、化合物Aと化合物Fとの縮合反応であって、製法1に準じて化合物Gを製造することができる。

工程 2

本反応は、化合物Gのアミノ基の脱保護反応であり、アミノ基の脱保護反応としてそれ自体公知の方法に準じて化合物Hを合成することができる。アミノ基の保護基としては、反応に影響しなければ特に限定されないが、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のカルバマー ト類が挙げられる他、文献記載（例えばGreen's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, A John Wiley & Sons, Inc., Publication）のアミノ基の保護基として一般に用いられる保護基を使用できる。脱保護反応の条件としては、塩酸、ルイス酸、トリフルオロ酢酸などを用いた酸性条件下、適当な溶媒中で行うことができる。また、パラジウムなどの触媒の存在下、加水素分解によっても脱保護できる。

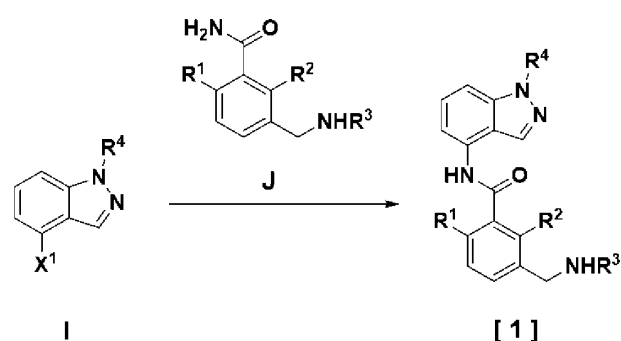
工程 3

本反応は、化合物Hのアミド化もしくはスルホンアミド化反応であって、上記製法2、工程1に準じて本発明化合物[1]を製造することができる。

[0079] 化合物Fは、例えば、文献記載の方法（例えば、WO2011/048004; Tetrahedron Letters, 1993, 34, 6263-6264.）に準じて製造することができる。

[0080] 製法3

[化6]



（式中、R¹、R²、R³、R⁴、X¹は前記と同義である。）

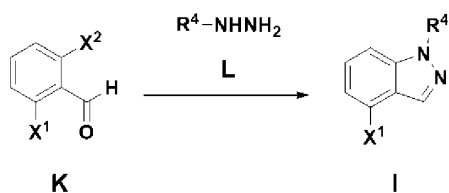
本反応は、化合物Iと化合物Jとのパラジウム触媒又は銅触媒を用いたカップリング反応であって、それ自体公知の方法によって行われる。使用する溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン等の炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF等のエーテル類、DMF、DMA、NMP等のアミド類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は、塩基の存在下、20～200℃、好ましくは60～150℃の範囲内で、また必要に応じてマイクロウェーブを用いて行われる。使用するパラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）が挙げられる。かかるパラジウム触媒の量は、化合物I 1モルに対して、0.001～0.3モルの範囲内が適当である。使用するパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、4,5-

ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9’－ジメチルキサンテン、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル、（±）－2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフチル、2－（ジ－*t*－ブチルホスフィノ）ビフェニル、ビス〔2－（ジフェニルホスフィノ）フェニル〕エーテル等を挙げることができる。また、使用しうる銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅が挙げられる。使用しうる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、塩化リチウム、フッ化セシウム等のハロゲン化アルカリ金属を挙げることができる。塩基の使用量としては、例えば、化合物Iに対して1～10当量、好ましくは1～4当量である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

[0081] 化合物Jは、例えば、製法1における化合物Bとアンモニアとの縮合反応により製造することができる。

[0082] 化合物Iは、例えば、文献記載の方法（例えばJ. Org. Chem.，2009，74，9539；WO2009/117626）に準じて、以下に示すようにベンズアルデヒド誘導体Kと市販品として入手可能な、又は公知の方法で調製可能なヒドラジン誘導体Lを用いて製造することができる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1，4－ジオキサン、THFなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、又はMeOH、EtOH、*tert*－ブタノール等のアルコール類が挙げられ、単独あるいは混合物として使用することができる。反応温度は、用いられる化合物及び試薬の種類によって異なるが、通常0～300℃、好ましくは20～150℃である。

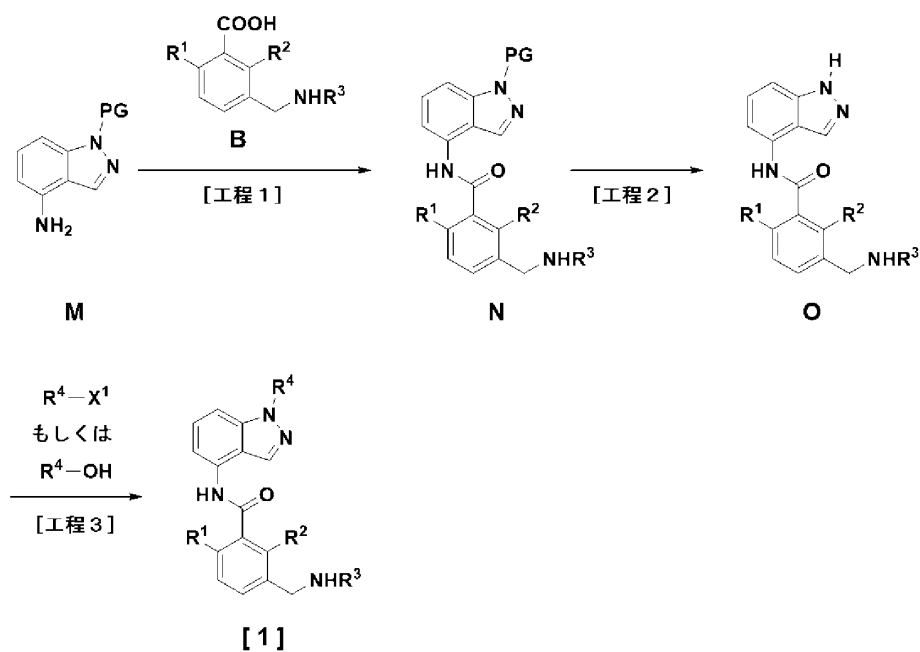
[化7]



(式中、 R^4 、 X^1 は前記と同義である。 X^2 はフッ素原子、塩素原子、臭素原子などの脱離基を表す)

[0083] 製法4

[化8]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 は前記と同義である。PGは保護基を表す。)

工程 1

本反応は、化合物Mと化合物Bとの縮合反応であって、製法1に準じて化合物Nを製造することができる。

工程 2

本反応は、化合物Nの脱保護反応であり、製法2工程2に準じて製造する

ことができる。

工程 3

本反応は、化合物 O のインダゾール環 1 位窒素原子への R⁴ の導入反応であり、前述の化合物 A の製法に準じて、本発明化合物 [1] を製造することができる。

[0084] 化合物 M は、例えば、文献記載の方法（例えば、US 2010/0063066；WO 2004/046133）に準じて製造することができる。

[0085] 本発明化合物は、そのまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

[0086] 例えば、本発明化合物の塩酸塩は、本発明化合物を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0087] 本発明化合物またはその医薬上許容される塩は、大気中に放置したり、または、再結晶をすることにより、溶媒分子を取り込んで溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。このような溶媒和物としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどの溶媒分子との溶媒和物、および水和物を挙げることができる。

[0088] 本発明化合物の一部は不斉炭素を有するが、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。光学異性体は、例えば、後述の実施例のようにして得られたラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学

分割や不斉合成により製造することもできる。

- [0089] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、後記の試験例に示すように、m P G E S - 1 阻害活性を有している。
- [0090] したがって、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を含有するm P G E S - 1 阻害剤を提供する。
- [0091] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、m P G E S - 1 活性の阻害方法を提供する。
- [0092] さらに、本発明の一実施形態では、m P G E S - 1 阻害における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。
- [0093] さらに、本発明の一実施形態では、m P G E S - 1 阻害剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用を提供する。
- [0094] また、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、m P G E S - 1 阻害活性を有することから、P G E 2 産生を阻害する。したがって、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を含有する、P G E 2 産生阻害剤を提供する。
- [0095] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、P G E 2 産生の阻害方法を提供する。
- [0096] さらに、本発明の一実施形態では、P G E 2 産生阻害における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。
- [0097] さらに、本発明の一実施形態では、P G E 2 産生阻害剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用を提供する。
- [0098] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、m P G E S - 1 阻害活性を有し、P G E 2 産生を阻害することから、例えば、m P G E S - 1 が関与する疾患、P G E 2 が関与する疾患、鎮痛作用や抗炎症作用や細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防又は治療に用いることができる。
- [0099] したがって、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容

される塩を含有する、m P G E S - 1 が関与する疾患の予防剤又は治療剤を提供する。

[0100] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、m P G E S - 1 が関与する疾患の予防又は治療方法を提供する。

[0101] さらに、本発明の一実施形態では、m P G E S - 1 が関与する疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。

[0102] さらに、本発明の一実施形態では、m P G E S - 1 が関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用を提供する。

[0103] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を含有する、P G E 2 が関与する疾患の予防剤又は治療剤を提供する。

[0104] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、P G E 2 が関与する疾患の予防又は治療方法を提供する。

[0105] さらに、本発明の一実施形態では、P G E 2 が関与する疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。

[0106] さらに、本発明の一実施形態では、P G E 2 が関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用を提供する。

[0107] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を含有する、鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防剤又は治療剤を提供する。

[0108] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防又は治療方

法を提供する。

[0109] さらに、本発明の一実施形態では、鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。

[0110] さらに、本発明の一実施形態では、鎮痛作用、抗炎症作用または細胞増殖抑制作用により有効性が期待できる疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用を提供する。

[0111] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できる疾患としては、m P G E S - 1 が関与する疾患、例えば、炎症性大腸炎（例えば、非特許文献 17 を参照）、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症（例えば、非特許文献 18 を参照）、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿（例えば、非特許文献 19 を参照）、間質性膀胱炎、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病）（例えば、非特許文献 19 を参照）、乾癬、関節リウマチ（例えば、非特許文献 21、非特許文献 22 を参照）、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛（例えば、非特許文献 23 を参照）、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症（例えば、インフルエンザ、風邪、带状疱疹、A I D S）、細菌性感染症、真菌感染症、火傷（例えば、非特許文献 24 を参照）、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍（例えば、結腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌など）（例えば、非特許文献 25、非特許文献 26、非特許文献 27 を参照）、アテローム性動脈硬化症（例えば、非特許文献 28）、脳卒中（例えば、非特許文献 29 を参照）、痛風、変形性関節症（例えば、非特許文献 30、非特許文献 31 を参照）、若年性関節炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎（例えば、非特許文献 32 を参照）、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息（例えば、非特許文献 33 を参照）、慢性閉塞性肺疾患（例えば、非特許文献 34 を参照）、肺線維症（非特許文献

35を参照)、アレルギー性疾患(非特許文献36を参照)、家族性大腸腺腫症(例えば、非特許文献36を参照)、強皮症(例えば、非特許文献38を参照)、滑液包炎、子宮筋腫、前立腺炎、うつ病、又は癌における痛みを挙げることができる。

[0112] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、後記の試験例に示すように、夜間多尿において排尿量抑制作用を有することから、夜間多尿、過活動膀胱、神経因性膀胱、夜尿症、前立腺肥大症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、又は尿失禁の予防又は治療に用いることができる。

[0113] したがって、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を含有する、夜間多尿の予防剤又は治療剤を提供する。

[0114] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、夜間多尿の予防又は治療方法を提供する。

[0115] さらに、本発明の一実施形態では、夜間多尿の予防又は治療における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。

[0116] さらに、本発明の一実施形態では、夜間多尿の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用を提供する。

[0117] 「対象」とは、mPGE₂-1が関与する疾患又はPGE₂が関与する疾患を有する又は有することが疑われるヒトまたは非ヒト動物をいう。本発明の一実施形態では、対象は哺乳動物である。本発明の一実施形態では、対象はヒトである。

[0118] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩を医薬として投与する場合、本発明化合物又はその医薬上許容される塩をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.001%~99.5%、好ましくは0.1%~90%含有する医薬組成物として、ヒトを含む哺乳動物に投与される。

[0119] 担体としては、医薬上許容される慣用の、固形、半固形、又は液状の希釈

剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に投与することができる。本発明に係る医薬組成物は、これらの投与方法に適した剤型で投与される。

[0120] 医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01 mg～5 g／成人の範囲内、好ましくは、1 mg～500 mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内に持続的に投与することができる。

[0121] 本発明化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が含まれる。一般式〔1〕で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。かかる同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、一般式〔1〕で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。

実施例

[0122] 以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

[0123] MSは、LCMSにより測定した。イオン化法としては、ESI法を用いた。観測された質量分析の値をm/zで表す。

[0124] LCMSの測定条件は以下の通りである。

分析機器：ACUITY UPLC MS/PDA システム（ウォーターズ社製）

質量分析計：Waters 3100 MS検出器

フォトダイオードアレイ検出器：ACUITY PDA 検出器（UV検出波長：210～400nm）

カラム：Acuity BEH C₁₈, 1.7 μm, 2.1×50mm

流速：0.5 mL/min

カラム温度：40℃

溶媒；

A液：0.1%ギ酸/H₂O（v/v；以下、同様）

B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル

観測された質量分析の値をm/zで表す。

[0125] ¹H NMRスペクトルは、JNM-ECS400型核磁気共鳴装置（株式会社JEOL RESONANCE製）により測定した。観測されたピークを化学シフト値δ（ppm）で表す（s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、brs=ブロードシングレット、m=マルチプレット、dd=ダブルダブルット、dt=ダブルトリプレット）。

[0126] 本明細書における化合物名は、IUPACの規則に準拠した命名ソフトウェア、ACD/NAME（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.）を使用するか、ChemBioDraw（バージョン14.0、Cambridge Soft社製）を使用するか、又はIUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0127] 参考例1 2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボニルアミノ）メチル安息香酸

工程1 メチル 5-（アミノメチル）-2-クロロベンゾエート 塩酸塩

メチル 5-（ブロモメチル）-2-クロロベンゾエート（10.2g）（WO2010/132999に記載の方法に準じて合成した）をMeOH（

15 mL) に溶解し、20%アンモニア/MeOH (v/v、40 mL) を加え封管中、80℃で30分間撹拌した。反応液を室温とした後、減圧濃縮し、残留物に2N塩酸を加えて酸性とした。これを酢酸エチルで一度洗浄し、水層を飽和重曹水でpH 7~8としてから酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留黄色オイル(2.0 g)をMeOH(10 mL)に溶解し、2N塩酸(6 mL)を室温に加え、5分間撹拌した。MeOHを減圧留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルを用いて固体化し、濾取、乾燥し、標記化合物(1.7 g)を淡黄色粉末として得た。

工程2 メチル 2-クロロ-5-[(シクロプロパンカルボニルアミノ)メチル]ベンゾエート

メチル 5-(アミノメチル)-2-クロロベンゾエート 塩酸塩(1.2 g)をTHF(25 mL)に懸濁し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.6 mL)を加えて氷冷下撹拌した。これにシクロプロパンカルボニルクロリド(0.55 mL)をゆっくり滴下した。同温で1時間撹拌後、反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標記化合物(813 mg)を白色粉末として得た。

工程3 2-クロロ-5-[(シクロプロパンカルボニルアミノ)メチル]安息香酸

メチル 2-クロロ-5-[(シクロプロパンカルボニルアミノ)メチル]ベンゾエート(813 mg)にMeOH(15 mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(15 mL)を加え、60℃で撹拌した。1時間後反応液を室温とし、MeOHを減圧留去した。残留物に水を加え、氷冷下撹拌し、2N塩酸を用いてpH 2~3とした。析出固体を濾取し、80℃で減圧乾燥し、標記化合物(690 mg)を白色粉末として得た。

[0128] 参考例2 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]

] メチル} 安息香酸

参考例 1 と同様の方法により、工程 2 のシクロプロパンカルボニルクロリドの代わりにピバロイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[0129] 参考例 3 3-[(シクロプロパンカルボニルアミノ)メチル]-2,6-ジフルオロ安息香酸

N-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド (2.76 g) (Synthesis, 2009, 3, 495 に記載の方法に準じて合成した)、2,6-ジフルオロ安息香酸 (1.72 g) の混合物に濃硫酸 (15 mL) を加え、60℃で20時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.80 g) を白色粉末として得た。

[0130] 参考例 4 2-クロロ-5-{[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}安息香酸

2,2,2-トリフルオロ-N-(ヒドロキシメチル)アセトアミド (3.2 g) (Synthesis, 2009, 495-501. に記載の方法に準じて合成した) を濃硫酸 (20 mL) に溶解し、氷冷下攪拌した。これに2-クロロ安息香酸 (3.1 g) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を氷水 (100 mL) に注ぎ、激しく攪拌し、析出固体を濾取した後、水でよく洗浄した。得られた固体をトルエン-メチルエチルケトン (7:1) で洗浄し、標記化合物 (2.2 g) を白色粉末として得た。

[0131] 参考例 5 4-アミノ-1H-インダゾール

2-メチル-3-ニトロアニリン (30 g) を酢酸 (450 mL) に溶解し、氷冷下攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム (20.4 g) の水溶液 (100 mL) を滴下した後、室温で1日攪拌した。酢酸を減圧留去した後、得られた固体に水 (100 mL) を加えしばらく攪拌し、析出した固体を濾取した。これを減圧下乾燥した後、クロロホルムで洗浄後、乾燥し、4-ニ

トロ-1H-インダゾール (22.1 g) を得た。4-ニトロ-1H-インダゾール (10 g) の MeOH (100 mL) - THF (50 mL) 溶液に 5%パラジウム-炭素 (1.5 g) を加え、水素雰囲気下、0.3 MPa で終夜激しく攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、母液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン-酢酸エチル (1:1) で洗浄し、濾取した。これを減圧乾燥し、標記化合物 (6.8 g) を得た。

[0132] 参考例6 5-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピリジン

(5-ブロモ-2-ピリジル)メタノール (200 mg) の THF (5 mL) 溶液に、氷冷下、ナトリウムヒドريد (含量 60%、51 mg) をゆっくり加えて同温で30分間攪拌した。その後、ヨードメタン (80 μ L) を加え、60°Cで終夜攪拌した。反応液を室温とした後、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (155 mg) を黄色オイルとして得た。

[0133] 参考例7 5-ブロモ-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピリジン

2-(5-ブロモ-2-ピリジル)プロパン-2-オール (133 mg) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液を-78°Cに冷却し、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド (264 μ L) を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水をゆっくり加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (88 mg) を無色オイルとして得た。

[0134] 実施例1 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

[工程1] 4-アミノ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インダゾール

アルゴン雰囲気下、4-アミノ-1H-インダゾール (50 mg)、ヨウ

化銅 (I) (7 mg)、リン酸三カリウム (159 mg) の 1, 4-ジオキサン (1 mL) 懸濁液に 4-ヨードベンゾトリフルオリド (112 mg)、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (26 mg) を加え、100℃で撹拌した。18時間後反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (74 mg) を得た。

MS (ESI+) m/z 278 (M+H)⁺

[工程2] 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

2-クロロ-5- [(シクロプロパンカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸 (30 mg)、HATU (64 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (61 μ L) の DMF (1 mL) 溶液に室温で 4-アミノ-1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-インダゾール (36 mg) を加え、同温で終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (60 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ : 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.53-7.57 (3H, m), 7.75 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.66-8.69 (2H, m), 10.89 (1H, s).

[0135] 実施例2 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- (1-フェニル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例1と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わり

に、ヨードベンゼンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.67–0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.38–7.61 (8H, m), 7.76 (2H, d), 7.83 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.68 (1H, t), 10.84 (1H, s).

[0136] 実施例3 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例1と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、3-ヨードベンゾトリフルオリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66–0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.53–7.57 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.83–7.90 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.65–8.69 (2H, m), 10.88 (1H, s).

[0137] 実施例4 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (ピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例1と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、3-ヨードピリジンを用い、2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (ピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミドを白色粉末として得た。得られた当該化合物をMeOH (0.5 mL) に懸濁し、2N 塩酸 (1当量) を加えて攪拌後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテル-MeOHを用いて固体化し、濾取、乾燥し、標記化合物 (17 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66–0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.51–7.57 (3H, m), 7.67–7.69 (2H, m), 7.88 (1H, d), 8.28 (1H, m), 8.64 (1H, dd), 8.66 (1H, s), 8.69 (1H, t), 9.06 (1H, d), 10.89 (1H, s).

[0138] 実施例 5 2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N-[1-(ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、4-ヨードピリジンを用い、2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N-[1-(ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミドを白色粉末として得た。得られた当該化合物を MeOH (1.5 mL) に懸濁し、2N 塩化水素/MeOH (1 当量) を加えて攪拌後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテル-MeOH を用いて固体化し、濾取、乾燥し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

[0139] 実施例 6 2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N-[1-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、4-ヨードトルエンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0140] 実施例 7 2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N-[1-(3-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに

に、3-ヨードトルエンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66–0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 2.43 (3H, s), 4.33 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.45–7.49 (2H, m), 7.53–7.61 (5H, m), 7.84 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.69 (1H, t), 10.84 (1H, s).

[0141] 実施例8 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル}-N-[1-(ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例1と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、2-ヨードピリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66–0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.31–7.35 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.54–7.58 (3H, m), 7.88 (1H, d), 8.00–8.02 (2H, m), 8.54–8.59 (2H, m), 8.64 (1H, s), 8.69 (1H, t), 10.87 (1H, s).

[0142] 実施例9 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル}-N-[1-(2-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例1と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、2-ヨードトルエンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0143] 実施例10 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル}-N-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド 塩酸塩

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、5-ブロモ-2-メチルピリジンを用い、2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミドを白色粉末として得た。得られた当該化合物を MeOH (0.5 mL) に懸濁し、2 N 塩酸 (1 当量) を加えて攪拌後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテル-MeOH を用いて固体化し、濾取、乾燥し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 460 (M+H)⁺

[0144] 実施例 1 1 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、3-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) ピリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.55-7.59 (3H, m), 7.76 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.55 (1H, t), 8.68 (1H, m), 8.71 (1H, s), 9.02 (1H, d), 9.39 (1H, d), 10.91 (1H, s).

[0145] 実施例 1 2 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、5-ブロモ-2- (トリフルオロメチル) ピリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66–0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.55–7.59 (3H, m), 7.83 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.52 (1H, dd), 8.68 (1H, t), 8.72 (1H, s), 9.28 (1H, d), 10.92 (1H, s).

[0146] 実施例 13 2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メトキシフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、2-ブロモアニソールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.66–0.71 (4H, m), 1.61 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.36 (2H, d), 6.97 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.33–7.43 (3H, m), 7.51–7.58 (3H, m), 7.75 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.68 (1H, s), 10.79 (1H, s).

[0147] 実施例 14 N- [1- (4-tert-ブチルフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、1-ブromo-4-tert-ブチルベンゼンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺

[0148] 実施例 15 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- {[(シクロプロピルカルボニル)

〕アミノ〕メチル}ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、2-クロロ-6-ヨードトルエンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

[0149] 実施例 16 3- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} - 2, 6-ジフルオロ-N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法により、工程 1 の 4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに、3-ヨードベンゾトリフルオリドを、工程 2 の 2-クロロ-5- [(シクロプロパンカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸の代わりに 3- [(シクロプロパンカルボニルアミノ) メチル] - 2, 6-ジフルオロ安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

[0150] 実施例 17 2-クロロ-5- {[(トリフルオロアセチル) アミノ] メチル} - N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

2-クロロ-5- {[(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] メチル} 安息香酸 (1.01 g) の CH_2Cl_2 -THF (2:1) 懸濁液 (15 mL) に触媒量の DMF を加えた後、氷冷下撹拌しながら、オキサリルクロリド (907 μL) をゆっくり滴下し室温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を減圧乾燥した。これを THF (5 mL) に溶解し、4-アミノ-1- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-インダゾール (777 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.46 mL) の THF 溶液 (20 mL) に氷冷下滴下し、1 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.2 g) を

白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

[0151] 実施例 18 5-[(アセチルアミノ) メチル] -2-クロロ-N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

工程1 5-(アミノメチル)-2-クロロ-N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド 2-クロロ-5- { [(トリフルオロアセチル) アミノ] メチル} -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] インダゾール-4-イル} ベンズアミド (200 mg) の MeOH (4 mL) -水 (1 mL) 溶液に炭酸カリウム (256 mg) を加え、60℃で4時間撹拌した。溶媒を減圧留去後、残留物に水を加えてしばらく撹拌した。不溶固体を濾取、減圧下乾燥し、標記化合物 (156 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺

工程2 5-[(アセチルアミノ) メチル] -2-クロロ-N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

5-(アミノメチル)-2-クロロ-N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] インダゾール-4-イル} ベンズアミド (20 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (19 μL) の THF 溶液 (2 mL) に氷冷下、アセチルクロリド (32 μL) を滴下し、10分間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで固体化し、濾取後、乾燥し、標記化合物 (19 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺

[0152] 実施例 19 2-クロロ-5-[(プロパノイルアミノ) メチル] -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-

イル} ベンズアミド

実施例 18 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにプロピオニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺

[0153] 実施例 20 2-クロロ-5- {[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりに 3, 3-ジメチルブチリルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0154] 実施例 21 2-クロロ-5- {[(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにメトキシアセチルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

[0155] 実施例 22 2-クロロ-5- {[(フェニルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

[0156] 実施例 23 2-クロロ-5- {[(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにシクロプロパンスルホニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

[0157] 実施例 2 4 2-クロロ-5- { [(N, N-ジメチルグリシル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド 塩酸塩

N, N-ジメチルグリシン (64 mg)、HBTU (26 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (29 μ L) の DMF (0.5 mL) 溶液に、5- (アミノメチル) -2-クロロ-N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド (25 mg) を加え、終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-クロロ-5- { [(N, N-ジメチルグリシル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド (15 mg) を白色粉末として得た。得られた当該化合物の MeOH 溶液 (1 mL) に 2 N 塩酸水溶液 (1 当量) を加えた後、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-MeOH で固体化し、標記化合物 (16 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

[0158] 実施例 2 5 2-クロロ-5- ({ [(1-シアノシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 1-シアノシクロプロパンカルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 538 (M+H)⁺

[0159] 実施例 2 6 2-クロロ-5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 1

ートリフルオロメチルシクロプロパンー1ーカルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 581 (M+H) +

[0160] 実施例27 2-クロロ-5-({[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例24と同様の方法により、N、N-ジメチルグリシンの代わりに1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H) +

[0161] 実施例28 2-クロロ-5-({[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例24と同様の方法により、N、N-ジメチルグリシンの代わりに2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピオン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H) +

[0162] 実施例29 2-クロロ-5-({[(シクロブチルカルボニル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例18工程2と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにシクロブタンカルボニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H) +

[0163] 実施例30 2-クロロ-5-({[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例18工程2と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

[0164] 実施例 3 1 2-クロロ-5-{[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例 1 8 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

[0165] 実施例 3 2 N-[4-クロロ-3-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}カルバモイル)ベンジル]トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-1-カルボキサミド

実施例 2 4 工程 1 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 1-アダマンタンカルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 607 (M+H)⁺

[0166] 実施例 3 3 N-[4-クロロ-3-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}カルバモイル)ベンジル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

実施例 2 4 工程 1 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりにテトラヒドロフラン-2-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0167] 実施例 3 4 N-[4-クロロ-3-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}カルバモイル)ベンジル]テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド

実施例 2 4 工程 1 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりにテトラヒドロフラン-3-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0168] 実施例 3 5 2-クロロ-5- { [(N, N-ジメチル-β-アラニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 3-ジメチルアミノプロピオン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

[0169] 実施例 3 6 tert-ブチル 4- { [4-クロロ-3- ({1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} カルバモイル) ベンジル] カルバモイル} ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに N- (tert-ブトキシカルボニル) イソニペコチン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 656 (M+H)⁺

[0170] 実施例 3 7 2-クロロ-N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} -5- { [(3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 3, 3, 3-トリフルオロプロパン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

[0171] 実施例 3 8 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルアセチル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに シクロプロピル酢酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

[0172] 実施例 3 9 2-クロロ-5- ({ [トランス- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [4- (トリフルオロ

メチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 24 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりにトランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

[0173] 実施例 40 2-クロロ-5- ({ [シス- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 24 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりにシス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

[0174] 実施例 41 2-クロロ-5- { [(2-エチル-2-ヒドロキシブタノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 24 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 2-エチル-2-ヒドロキシ酪酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0175] 実施例 42 5- [(2-ブチノイルアミノ) メチル] -2-クロロ-N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 24 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 2-ブチン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺

[0176] 実施例 43 5- [(ブタノイルアミノ) メチル] -2-クロロ-N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにブチ

リルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

[0177] 実施例 4 4 2-クロロ-5- { [(フェニルアセチル) アミノ] メチル }
-N- { 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 1 8 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりにフェニルアセチルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺

[0178] 実施例 4 5 N- [4-クロロ-3- ({ 1- [4- (トリフルオロメチル)
] フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } カルバモイル) ベンジル]
フラン-2-カルボキサミド

実施例 1 8 工程 2 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりに 2-フロイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 539 (M+H)⁺

[0179] 実施例 4 6 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルアセチル) アミノ] メ
チル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-イン
ダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりにシクロペンチル酢酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

[0180] 実施例 4 7 2-クロロ-5- { [(3-メトキシプロパノイル) アミノ]
メチル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-イ
ンダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 2 4 と同様の方法により、N, N-ジメチルグリシンの代わりに 3-メトキシプロピオン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺

[0181] 実施例 4 8 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル } -N- [1- (4-メトキシフェニル) - 1 H-インダゾール

－４－イル] ベンズアミド

工程１ ４－アミノ－１－（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

実施例１工程１と同様の方法により、４－ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに４－ブロモアニソールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

工程２ ２－クロロ－５－{[(２，２－ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}－Ｎ－[１－（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル] ベンズアミド

２－クロロ－５－{[(２，２－ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}安息香酸（５３ｍｇ）の CH_2Cl_2 懸濁液（２ｍＬ）に触媒量のDMFを加えた後、氷冷下、オキサリルクロリド（３３ μL ）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を減圧乾燥した。これをTHF（１ｍＬ）に溶解し、４－アミノ－１－（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール（３２ｍｇ）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（１４４ μL ）のTHF溶液（２ｍＬ）に氷冷下滴下し、１８時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（４７ｍｇ）を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z ４９１ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : １．１３ (９H, s), ３．８３ (３H, s), ４．３１ (２H, d), ７．１２－７．１６ (２H, m), ７．３７ (１H, dd), ７．４２－７．５０ (３H, m), ７．５３ (１H, d), ７．６１－７．６５ (２H, m), ７．８１ (１H, d), ８．１８ (１H, t), ８．５１ (１H, s), １０．８１ (１H, s) .

[0182] 実施例４９ ２－クロロ－５－{[(２，２－ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}－Ｎ－[１－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル] ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 3-ブロモアニソールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

[0183] 実施例 50 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 48 工程 2 と同様の方法により、4-アミノ-1- (4-メトキシフェニル) -1H-インダゾールの代わりに 4-アミノ-1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-インダゾールを用いて標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

[0184] 実施例 51 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 1-ブロモ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

[0185] 実施例 52 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (2-メチルピリミジン-5-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 5-ブロモ-2-メチルピリミジンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.13 (9H, s), 2.74 (3H, s), 4.31 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.54 (3H, m), 7.70 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.18 (1H, t)

), 8.68 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.89 (1H, s).

[0186] 実施例 5 3 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 2-クロロ-4-ヨードトルエンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

[0187] 実施例 5 4 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド 塩酸塩

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 5-ブロモ-2-メチルピリジンを用いて、2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド (17 mg) を淡黄色粉末として得た。これを酢酸エチル (0.5 mL) に溶解し、4 N 塩化水素/酢酸エチル (1 当量) を加え 5 分間攪拌した。析出固体を濾取後、乾燥し、標記化合物 (17 mg) を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0188] 実施例 5 5 2-クロロ-N-[1-(4-シアノフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 4-ブロモベンズニトリルを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺

[0189] 実施例 5 6 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド 塩酸塩

実施例 54 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに 3-ブロモ-2-メチルピリジンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0190] 実施例 57 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 3-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) ピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

[0191] 実施例 58 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例 54 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに 4-ブロモ-2-メチルピリジンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0192] 実施例 59 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリダジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 3-ヨード-6-メチルピリダジン (EP2080761 に記載の方法に準じて合成した) を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.13 (9H, s), 2.65 (3H, s), 4.31 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, t), 7.79 (1H, d), 7.91 (1H, d)

), 8.16–8.22 (2H, m), 8.52 (1H, d), 8.71 (1H, s), 10.91 (1H, s).

[0193] 実施例60 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド 塩酸塩

実施例54と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに3-ブロモ-5-メチルピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0194] 実施例61 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド 塩酸塩

実施例54と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに3-ブロモ-5-メトキシピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

[0195] 実施例62 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例48と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ブロモベンゼンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0196] 実施例63 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例48と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに5-ブロモ-2-メトキシピリジンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

。

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

[0197] 実施例 6 4 2-クロロ-N-[1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 5 4 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに 3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン (WO 2008/091681 に記載の方法に準じて合成した) を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

[0198] 実施例 6 5 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(4-エトキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 4-ブロモフェネトールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

[0199] 実施例 6 6 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(3-エトキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 3-ブロモフェネトールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

[0200] 実施例 6 7 2-クロロ-N-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 4-ブロモベラトロールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)⁺

[0201] 実施例 68 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 1-ブロモ-3-イソプロポキシベンゼンを用いて、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 519 (M+H) +

[0202] 実施例 69 2-クロロ-N- [1- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 54 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに 5-ブロモ-2-シクロプロピルピリジン (WO 2006/065215 に記載の方法に準じて合成した) を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 502 (M+H) +

[0203] 実施例 70 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 54 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに 4-ブロモ-2-シクロプロピルピリジン (WO 2010/125082 に記載の方法に準じて合成した) を用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 502 (M+H) +

[0204] 実施例 71 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 1-ブロモ-3- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンを用いて、標記化合物を薄桃

色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

[0205] 実施例 7 2 2-クロロ-N-[1-(6-シアノピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに5-ブロモ-2-シアノピリジンを用いて、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺

[0206] 実施例 7 3 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド 塩酸塩

実施例 5 4 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに4-ブロモ-2-メトキシピリジンを用いて、標記化合物を薄橙色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

[0207] 実施例 7 4 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 5 4 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに5-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピリジン用いて、標記化合物を薄橙色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

[0208] 実施例 7 5 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 5 4 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに5-ブロモ-2-ヒドロキシメチルピリジン用いて、標記化合物を薄橙色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 492 (M+H) +

[0209] 実施例 7 6 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例 5 4 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに 4-ブロモ-2, 6-ジメチルピリジンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 490 (M+H) +

[0210] 実施例 7 7 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-{1-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル) ピリジンを用いて、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 530 (M+H) +

[0211] 実施例 7 8 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-{1-[5-(メトキシメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 5 4 と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わりに 3-ブロモ-5-(メトキシメチル) ピリジン (US 5 8 6 1 4 2 3 に記載の方法に準じて合成した) 用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 506 (M+H) +

[0212] 実施例 7 9 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-{1-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 4 8 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 1-ブロモ-2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンを用いて、標記

化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0213] 実施例 80 2-クロロ-5-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 2-ブロモチアゾールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.13 (9H, s), 4.30 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, t), 7.73 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.16 (1H, t), 8.30 (1H, d), 8.66 (1H, s), 10.94 (1H, s).

[0214] 実施例 81 2-クロロ-N-{1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}-5-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 3-(ジフルオロメトキシ)プロモベンゼンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

[0215] 実施例 82 2-クロロ-5-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例 48 と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに 5-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)トルエンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0216] 実施例 83 2-クロロ-5-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミ

ノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1H-イン
ダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例48と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに4-ブ
ロモチアゾールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 468 (M+H) +

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (9H, s), 4.27 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.49 (3H, m), 7.73 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.12 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.26 (1H, d), 10.80 (1H, s).

[0217] 実施例84 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N- {1- [6- (2-メトキシプロパン-2-イル) ピリ
ジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例54と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わ
りに5-ブロモ-2- (2-メトキシプロパン-2-イル) ピリジン (WO
2006/048727に記載の方法に準じて合成した) 用いて、標記化
合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 534 (M+H) +

[0218] 実施例85 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N- {1- [6- (2-フルオロプロパン-2-イル) ピリ
ジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例48と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに5-ブ
ロモ-2- (2-フルオロプロパン-2-イル) ピリジンを用いて、標記化
合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 522 (M+H) +

[0219] 実施例86 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N- {1- [6- (エトキシメチル) ピリジン-3-イル]
-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例54と同様の方法により、5-ブロモ-2-メチルピリジンの代わ

りに5-ブロモ-2-(エトキシメチル)ピリジン(WO 2011/051342に記載の方法に準じて合成した)を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺

[0220] 実施例87 2-クロロ-N-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例48と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに5-ブロモ-2-メチルピリジンを、2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}安息香酸の代わりに2-クロロ-5-{[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}安息香酸を用いて、2-クロロ-N-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ベンズアミド(15mg)を得た。得られた当該化合物を酢酸エチル(0.5mL)に溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル(1当量)を加え5分間攪拌した。析出固体を濾取後、乾燥し、標記化合物(11mg)を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

[0221] 実施例88 5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 塩酸塩

実施例48と同様の方法により、4-ブロモアニソールの代わりに5-ブロモ-2-メチルピリジンを、2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}安息香酸の代わりに5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(WO 2011/048004に記載の方法に準じて合成した)を用いて、5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル]

] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを得た。得られた当該化合物を酢酸エチル (0.5 mL) に溶解し、4 N 塩化水素/酢酸エチル (1 当量) を加え 5 分間攪拌した。析出固体を濾取後、乾燥し、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

元素分析値 $C_{27}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot HCl$ として

計算値 (%) C: 59.40, H: 4.98, N: 12.83

実測値 (%) C: 59.28, H: 4.68, N: 12.57

[0222] 実施例 89 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(3-メトキシベンジル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

工程 1 1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ニトロ-1H-インダゾール

標記化合物は、WO 2011/079076 記載の方法に準じて合成した。4-ニトロ-1H-インダゾール (48 mg)、3-メトキシベンジルクロリド (69 mg)、炭酸カリウム (61 mg) の DMF 懸濁液を 70°C で 16 時間攪拌した。反応液を室温とした後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/ヘキサン → 20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、先に溶出した画分から 1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (35 mg) を、後に溶出した画分から 2-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ニトロ-2H-インダゾール (28 mg) を得た。

1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ニトロ-1H-インダゾール: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.74 (3H, s)、5.66 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.79 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.68 (1

H, s)

2-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ニトロ-2H-インダゾール: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.79 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.87 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.30 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s)

工程2 4-アミノ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-1H-インダゾール

1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (35 mg)、亜鉛末 (65 mg)、MeOH (1 mL)、THF (1 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 mL) の懸濁液を 50°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温とした後、不溶物を濾別し、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (22 mg) を黄色固体として得た。

MS (ESI+) m/z 254 ($M+H$)⁺

工程3 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(3-メトキシベンジル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例48工程2と同様の方法により、4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾールの代わりに4-アミノ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-1H-インダゾールを用いて、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 505 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (9H, s), 3.69 (3H, s), 4.29 (2H, d), 5.61 (2H, s), 6.73 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.35 (1H, m), 7.50 (3H, m), 7.73 (1H, d)

, 8.18 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.72 (1H, s)

.

[0223] 実施例 90 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(2-メトキシベンジル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに 2-メトキシベンジルクロリドを用いて、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

[0224] 実施例 91 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(2,4,6-トリメチルベンジル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに 2,4,6-トリメチルベンジルクロリドを用いて、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

[0225] 実施例 92 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに 4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (65 mg) と 2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-ニトロ-2H-インダゾール (63 mg) を得た。1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-ニトロ-1H-インダゾールを用いて、実施例 89 工程 2 及び工程 3 と同様の方法により、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0226] 実施例 93 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]

ノ] メチル} - N - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 H
- インダゾール - 4 - イル} ベンズアミド

実施例 9 2 の方法により、標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H) +

[0227] 実施例 9 4 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} - N - { 1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H
- インダゾール - 4 - イル} ベンズアミド

実施例 8 9 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに
 3- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドを用いて、標記化合物を薄
 桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H) +

[0228] 実施例 9 5 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} - N - [1 - (2-フェニルエチル) - 1 H-インダゾール-
4-イル] ベンズアミド

実施例 8 9 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに
 2-クロロエチルベンゼンを用いて、1- (2-フェニルエチル) - 4-
 ニトロ-1 H-インダゾール (32 mg) と 2- (2-フェニルエチル) -
 4-ニトロ-2 H-インダゾール (26 mg) を得た。1- (2-フェニル
 エチル) - 4-ニトロ-1 H-インダゾールを用いて実施例 8 9 工程 2 及び
 工程 3 と同様の方法により、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 489 (M+H) +

[0229] 実施例 9 6 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} - N - [1 - (2-フェニルエチル) - 2 H-インダゾール-
4-イル] ベンズアミド

実施例 9 5 の方法により標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 489 (M+H) +

[0230] 実施例 9 7 2-クロロ-N- (1-シクロペンチル-1 H-インダゾール
- 4-イル) - 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル

} ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりにシクロペンチルブロミドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12 (9H, s), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.10 (2H, m), 4.28 (2H, d), 5.13 (1H, quin.), 7.33 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.17 (1H, t), 8.26 (1H, s), 10.68 (1H, s).

[0231] 実施例 98 2-クロロ-N-(1-シクロヘキシル-1H-インダゾール-4-イル)-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりにシクロヘキシルブロミドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 467 (M+H)⁺

[0232] 実施例 99 2-クロロ-N-[1-(シクロブチルメチル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりにブromoメチルシクロブタンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺

[0233] 実施例 100 2-クロロ-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりにブromoメチルシクロヘキサンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.01 (1H, m), 1.12 (9H, s), 1.10–1.29 (4H, m), 1.45 (2H, m), 1.53–1.67 (3H, m), 1.87 (1H, m), 4.22 (2H, d), 4.20 (2H, d), 7.34 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.25 (1H, s).

[0234] 実施例 101 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(3-フェニルプロピル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに (3-ブロモプロピル) ベンゼンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 503 (M+H)⁺

[0235] 実施例 102 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに 2-ブロモプロパンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (9H, s), 1.46 (6H, d), 2.29 (2H, d), 4.96 (1H, quin.), 7.34 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.17 (1H, t), 8.27 (1H, d), 10.67 (1H, s).

[0236] 実施例 103 tert-ブチル 4-(4-{[(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

工程 1 tert-ブチル 4-(4-ニトロ-1H-インダゾール-1

ーイル) ピペリジン-1-カルボキシラート

4-ニトロ-1H-インダゾール (100 mg)、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (148 mg)、トリフェニルホスフィン (241 mg) の THF (6 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、40%アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液 (w/w、0.42 mL) を滴下した後、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (51 mg) を淡黄色粉末として得た。

工程2 tert-ブチル 4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-(4-ニトロ-1H-インダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (51 mg) の MeOH (5 mL) - THF (5 mL) 溶液に5% パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下、0.3 MPa で攪拌した。4時間後、反応液をセライト濾過し、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (43 mg) を淡黄色粉末として得た。

工程3 tert-ブチル 4-(4-{[(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ]メチル}フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例48工程2と同様の方法により、4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾールの代わりに tert-ブチル 4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 568 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.23 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.29 (2H, d), 4.84 (1H, quin.), 7.35 (

2 H, m), 7.44 (1 H, s), 7.51 (2 H, m), 8.17 (1 H, m), 8.28 (1 H, s), 10.68 (1 H, s).

[0237] 実施例104 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例103と同様の方法により、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 469 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9 H, s), 1.89 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 3.56 (2 H, t), 4.01 (2 H, m), 4.30 (2 H, d), 4.87 (1 H, quin.), 7.36 (2 H, m), 7.45 (1 H, s), 7.51 (2 H, m), 7.71 (1 H, d), 8.17 (1 H, t), 8.29 (1 H, s), 10.69 (1 H, s).

[0238] 実施例105 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例89と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピランを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺

[0239] 実施例106 N-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

工程1 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド 塩酸塩

t e r t -ブチル 4 - (4 - { [(2 -クロロ-5 - { [(2, 2 -ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} フェニル) カルボニル] アミノ} - 1 H -インダゾール-1 -イル) ピペリジン-1 -カルボキシラート (4 1 m g) の酢酸エチル (2 m L) 溶液を室温で攪拌し、4 N 塩化水素/酢酸エチル (2 m L) を加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をジエチルエーテル-M e O Hで固体化し、標記化合物 (3 2 m g) を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 4 6 8 (M + H) +

工程2 N - [1 - (1 -アセチルピペリジン-4 -イル) - 1 H -インダゾール-4 -イル] - 2 -クロロ-5 - { [(2, 2 -ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

2 -クロロ-5 - { [(2, 2 -ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (ピペリジン-4 -イル) - 1 H -インダゾール-4 -イル] ベンズアミド 塩酸塩 (1 3 m g) のT H F (0 . 5 m L) 溶液にピリジン (7 μ L) を加え、氷冷下攪拌した。これにアセチルクロリド (3 μ L) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (7 m g) を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 1 0 (M + H) +

[0240] 実施例 1 0 7 2 -クロロ-5 - { [(2, 2 -ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - { 1 - [2 - (モルホリン-4 -イル) エチル] - 1 H -インダゾール-4 -イル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 1 0 3と同様の方法により、t e r t -ブチル 4 -ヒドロキシピペリジン-1 -カルボキシラートの代わりに2 -モルホリノエタノールを用いて、2 -クロロ-5 - { [(2, 2 -ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - { 1 - [2 - (モルホリン-4 -イル) エチル] - 1 H -インダゾール-4 -イル} ベンズアミド (3 3 m g) を得た。これをT H F (1

mL) に溶解し、2 N 塩化水素/MeOH (1 当量) を加えた後、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-THF から粉末化し、標記化合物 (29 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺

[0241] 実施例 108 2-クロロ-5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 103 と同様の方法により、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに 4-フェニルブタン-1-オールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

[0242] 実施例 109 N-(1-ベンジル-1H-インダゾール-4-イル)-2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド

工程 1 1-ベンジル-4-ニトロ-1H-インダゾール

実施例 89 工程 1 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりにベンジルブロミドを用いて、1-ベンジル-4-ニトロ-1H-インダゾールと 2-ベンジル-4-ニトロ-2H-インダゾールを得た。

工程 2 4-アミノ-1-ベンジル-1H-インダゾール

実施例 89 工程 2 と同様の方法により、1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ニトロ-1H-インダゾールの代わりに 1-ベンジル-4-ニトロ-1H-インダゾールを用いて、標記化合物を得た。

工程 3 N-(1-ベンジル-1H-インダゾール-4-イル)-2-クロロ-5- {[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 1 工程 2 と同様の方法により、4-アミノ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インダゾールの代わりに 4-アミノ-1-ベンジル-1H-インダゾールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0243] 実施例 110 N-(1-ベンジル-2H-インダゾール-4-イル)-2-クロロ-5-{[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 109 の方法により標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0244] 実施例 111 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりにヨードメタンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 399 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12 (9H, s), 4.01 (3H, s), 4.29 (2H, d), 7.36 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.16 (1H, t), 8.24 (1H, s), 10.68 (1H, s).

[0245] 実施例 112 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル}-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド

実施例 1 工程 2 と同様の方法により、4-アミノ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インダゾールの代わりに4-アミノ-1-メチル-1H-インダゾール (WO 2004/046133 に記載の方法に準じて合成した) を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 383 (M+H)⁺

[0246] 実施例 113 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド

実施例 89 と同様の方法により、3-メトキシベンジルクロリドの代わりに

にヨードエタンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12 (9H, s), 1.38 (3H, t), 4.29 (2H, d), 4.41 (2H, q), 7.36 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.16 (1H, t), 8.25 (1H, s), 10.67 (1H, s).

[0247] 実施例 125 2-クロロ-5-{[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

[工程1] 4-アミノ-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インダゾール

実施例1工程1と同様に、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに1-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを用いて標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 294 (M+H)⁺

[工程2] tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}カルバモイル)ベンジル]カルバメート

5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2-クロロ安息香酸(300mg)、4-アミノ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール(323mg)をアセトニトリル(5ml)に懸濁し室温で攪拌した。これにクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート(442mg)、1-メチルイミダゾール(431mg)を加え終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を分離後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(539mg)を淡黄色固体として得た。

MS (ESI-) m/z 559 (M-H) +

[工程3] 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

t-ブチル-N- [4-クロロ-3- ({1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} カルバモイル) ベンジル] カルバメート (530 mg) を酢酸エチル (5 ml) に懸濁し、室温で攪拌した。これに4 N 塩酸/酢酸エチル (5 ml) を加え3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに懸濁し、固体をろ取後、乾燥し、白色固体 (430 mg) を得た。これをDMF (8 ml) に溶解し室温で攪拌しながら3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパン酸 (133 mg)、HATU (493 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.449 ml) を加え室温で終夜攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を分離後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (451 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+) m/z 561 (M+H) +

[0248] 実施例276 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

[工程1] 4-アミノ-[1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール

実施例1工程1と同様に、4-ヨードベンゾトリフルオリドの代わりに5-ブromo-2-メトキシピリジンを用いて標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 241 (M+H) +

[工程2] 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 125 工程 2 と同様に、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2-クロロ安息香酸の代わりに 5-[(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)安息香酸を、4-アミノ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾールの代わりに 4-アミノ-[1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール]を用いて標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺

[0249] 以下の化合物は、それぞれ対応する原料化合物を用いて実施例 18 又は実施例 89 と同様に反応、処理することにより製造した。

実施例 114 2-クロロ-5-{[(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

実施例 115 2-クロロ-5-{[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

実施例 116 2-クロロ-N-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}-5-[(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 597 (M+H)⁺

実施例 117 2-クロロ-5-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H) +

実施例 118 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 533 (M+H) +

実施例 119 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 561 (M+H) +

実施例 120 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 565 (M+H) +

実施例 121 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H) +

実施例 122 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 557 (M+H) +

実施例 123 2-クロロ-N- { 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- [({ 1- (トリフル

オロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 597 (M+H) +

実施例 124 2-クロロ-5- {[(メトキシアセチル) アミノ] メチル
}-N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダ
ゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 533 (M+H) +

実施例 126 2-クロロ-5- {[(シクロプロピルスルホニル) アミノ
] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H
-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 565 (M+H) +

実施例 127 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル
) -1H-インダゾール-4-イル] -5- {[(3, 3-ジメチルブタノ
イル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 523 (M+H) +

実施例 128 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル
) -1H-インダゾール-4-イル] -5- {[(シクロペンチルカルボニ
ル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 521 (M+H) +

実施例 129 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル
) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({[1- (トリフルオロメチ
ル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 561 (M+H) +

実施例 130 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-({[(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 509 (M+H) +

実施例 131 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{ [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H) +

実施例 132 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{ [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H) +

実施例 133 2-クロロ-5-{ [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 573 (M+H) +

実施例 134 2-クロロ-5-{ [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 571 (M+H) +

実施例 135 2-クロロ-5-{ [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

実施例 136 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル
プロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3-メチル-4- (トリフル
オロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミ
ド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 575 (M+H)⁺

実施例 137 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ
] メチル} -N- {1- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

実施例 138 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェ
ニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- { [(3, 3-ジメチルブ
タノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

実施例 139 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ
] メチル} -N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1H-
インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 539 (M+H)⁺

実施例 140 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェ
ニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- [({ [1- (トリフルオ
ロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

実施例 141 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H) +

実施例 142 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 515 (M+H) +

実施例 143 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H) +

実施例 144 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 547 (M+H) +

実施例 145 2-クロロ-N- [1- (4-クロロフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 509 (M+H) +

実施例 146 2-クロロ-N- [1- (4-クロロフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺

実施例 147 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-[(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ]メチル]ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

実施例 148 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺

実施例 149 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(3-ヒドロキシー-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺

実施例 150 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル]ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

実施例 151 2-クロロ-5-{[(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

実施例 152 2-クロロ-5-{[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]

] メチル} -N- [1- (4-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 491 (M+H) +

実施例 153 2-クロロ-N- [1- (4-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- [([1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル) アミノ] メチル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H) +

実施例 154 2-クロロ-N- [1- (4-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- ([(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 479 (M+H) +

実施例 155 2-クロロ-N- [1- (4-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- ([(メトキシアセチル) アミノ] メチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 467 (M+H) +

実施例 156 2-クロロ-N- [1- (4-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 495 (M+H) +

実施例 157 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- [1- (4-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 499 (M+H) +

実施例 158 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (4-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 513 (M+H) +

実施例 159 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 506 (M+H) +

実施例 160 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 504 (M+H) +

実施例 161 2-クロロ-N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H) +

実施例 162 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 492 (M+H) +

実施例 163 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1H-インダゾール

－４－イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 480 (M+H) +

実施例 164 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル
プロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メトキシピリジン-4
-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 508 (M+H) +

実施例 165 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ
] メチル} -N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1H-イン
ダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 512 (M+H) +

実施例 166 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミ
ノ] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イ
ル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H) +

実施例 167 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ
] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イ
ル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 542 (M+H) +

実施例 168 2-クロロ-5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シク
ロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] -N- {1- [5- (トリフル
オロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベン
ズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 582 (M+H) +

実施例 169 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ } メチル) -N- { 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 530 (M+H) +

実施例 170 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- { 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 518 (M+H) +

実施例 171 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 546 (M+H) +

実施例 172 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 550 (M+H) +

実施例 173 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H) +

実施例 174 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]

]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 542 (M+H) +

実施例175 2-クロロ-5-[(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}-N-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 582 (M+H) +

実施例176 2-クロロ-5-[(1-(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル)-N-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 530 (M+H) +

実施例177 2-クロロ-5-{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}-N-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 518 (M+H) +

実施例178 2-クロロ-5-{[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 546 (M+H) +

実施例179 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル}-N-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 550 (M+H) +

実施例 180 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 439 (M+H) +

実施例 181 2-クロロ-N- [1- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 479 (M+H) +

実施例 182 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- [1- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 415 (M+H) +

実施例 183 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 443 (M+H) +

実施例 184 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- [1- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 447 (M+H) +

実施例 185 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ } メチル) -N- [1- (プロパン-2-イル) -1H

ーインダゾールー4ーイル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 427 (M+H) +

実施例 186 2-クロロ-5- {[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 441 (M+H) +

実施例 187 2-クロロ-5- {[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(1, 3-チアゾール-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 482 (M+H) +

実施例 188 2-クロロ-5- {[(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N-[1-(1, 3-チアゾール-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 480 (M+H) +

実施例 189 2-クロロ-N-[1-(1, 3-チアゾール-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-[({[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)メチル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 520 (M+H) +

実施例 190 2-クロロ-5- ({[(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N-[1-(1, 3-チアゾール-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 468 (M+H) +

実施例 191 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- [1- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 456 (M+H) +

実施例 192 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 484 (M+H) +

実施例 193 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- [1- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 488 (M+H) +

実施例 194 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 579 (M+H) +

実施例 195 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 579 (M+H) +

実施例 196 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -2- (トリフルオロメチル) -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 564 (M+H)⁺

実施例 197 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺

実施例 198 N- [1- (4-クロロフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

実施例 199 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- {1- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 593 (M+H)⁺

実施例 200 N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

実施例 201 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

実施例 202 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 461 (M+H) +

実施例 203 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル } -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 413 (M+H) +

実施例 204 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 411 (M+H) +

実施例 205 2-クロロ-N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 451 (M+H) +

実施例 206 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ } メチル) -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 399 (M+H) +

実施例 207 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 387 (M+H) +

実施例 208 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 419 (M+H) +

実施例 209 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 433 (M+H) +

実施例 210 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル } -N- (1-エチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 427 (M+H) +

実施例 211 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } -N- (1-エチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 425 (M+H) +

実施例 212 2-クロロ-N- (1-エチル-1H-インダゾール-4-イル) -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 465 (M+H) +

実施例 213 2-クロロ-N- (1-エチル-1H-インダゾール-4-イル) -5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ

｝メチル) ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 413 (M+H) +

実施例 214 2-クロロ-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 401 (M+H) +

実施例 215 2-クロロ-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-{[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 429 (M+H) +

実施例 216 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル}-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 433 (M+H) +

実施例 217 5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 89 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 447 (M+H) +

実施例 218 2-クロロ-5-{[(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H) +

実施例 219 2-クロロ-5-{[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]

] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-
インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 541 (M+H) +

実施例 220 2-クロロ-5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シク
ロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] -N- {1- [3- (トリフル
オロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 581 (M+H) +

実施例 221 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル)
カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [3- (トリフルオロメチル)
フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H) +

実施例 222 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル
} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾ
ール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H) +

実施例 223 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル
プロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル)
フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H) +

実施例 224 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ
] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-
インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 549 (M+H) +

実施例 225 5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - 2- (トリフルオロメチル) - N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 563 (M+H) +

実施例 226 2-クロロ-5- {[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} - N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 482 (M+H) +

実施例 227 2-クロロ-5- {[(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} - N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 480 (M+H) +

実施例 228 2-クロロ-N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] - 5- [({[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 520 (M+H) +

実施例 229 2-クロロ-5- ({[(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) - N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 468 (M+H) +

実施例 230 2-クロロ-5- {[(メトキシアセチル) アミノ] メチル} - N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール-

4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 456 (M+H) +

実施例 231 2-クロロ-5- {[(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル
プロパノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(1, 3-チアゾール-2-
イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 484 (M+H) +

実施例 232 2-クロロ-5- {[(シクロプロピルスルホニル) アミノ
] メチル} -N-[1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1H-インダ
ゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 488 (M+H) +

実施例 233 5- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル
} -N-[1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1H-インダゾール-
4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 502 (M+H) +

実施例 234 2-クロロ-5- {[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミ
ノ] メチル} -N-[1-(2-メチルピリジン-4-イル) -1H-イン
ダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 490 (M+H) +

実施例 235 2-クロロ-5- {[(シクロペンチルカルボニル) アミノ
] メチル} -N-[1-(2-メチルピリジン-4-イル) -1H-インダ
ゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 488 (M+H) +

実施例 236 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 464 (M+H) +

実施例 237 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 496 (M+H) +

実施例 238 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 510 (M+H) +

実施例 239 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 490 (M+H) +

実施例 240 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 488 (M+H) +

実施例 241 2-クロロ-N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 528 (M+H)⁺

実施例 242 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ } メチル) -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

実施例 243 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺

実施例 244 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

実施例 245 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺

実施例 246 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

実施例 247 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミ

ノ] メチル} - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 491 (M+H) +

実施例 248 2 - クロロ - 5 - { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 489 (M+H) +

実施例 249 2 - クロロ - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] - 5 - [({ [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 489 (M+H) +

実施例 250 2 - クロロ - 5 - ({ [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 477 (M+H) +

実施例 251 2 - クロロ - 5 - { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 465 (M+H) +

実施例 252 2 - クロロ - 5 - { [(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

実施例 253 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- [1- (6-メチルピリダジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺

実施例 254 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

実施例 255 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

実施例 256 2-クロロ-N- { 1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺

実施例 257 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ } メチル) -N- { 1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

実施例 258 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル

} - N - { 1 - [4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1
H - インダゾール - 4 - イル } ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 513 (M+H) +

実施例 259 2 - クロロ - 5 - { [(3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル
プロパノイル) アミノ] メチル } - N - { 1 - [4 - メチル - 3 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル } ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H) +

実施例 260 2 - クロロ - 5 - { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ
] メチル } - N - { 1 - [4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニ
ル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル } ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 563 (M+H) +

実施例 261 2 - クロロ - 5 - { [(3 , 3 - ジメチルブタノイル) アミ
ノ] メチル } - N - { 1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フ
ェニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル } ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 573 (M+H) +

実施例 262 2 - クロロ - 5 - { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ
] メチル } - N - { 1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェ
ニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル } ベンズアミド

実施例 18 と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 571 (M+H) +

実施例 263 2 - クロロ - N - { 1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル } - 5 - [({ [1
- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) メチル]
ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 611 (M+H)⁺

実施例 264 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ } メチル) -N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

実施例 265 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

実施例 266 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 575 (M+H)⁺

実施例 267 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

実施例 268 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル } -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 593 (M+H) +

実施例 269 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 506 (M+H) +

実施例 270 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 504 (M+H) +

実施例 271 2-クロロ-N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H) +

実施例 272 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 492 (M+H) +

実施例 273 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 480 (M+H) +

実施例 274 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3

－イル）－1H－インダゾール－4－イル】ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 508 (M+H) +

実施例275 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ]
メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-イン
ダゾール-4-イル】ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 512 (M+H) +

実施例277 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミ
ノ] メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-
インダゾール-4-イル】ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 504 (M+H) +

実施例278 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ]
メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-
インダゾール-4-イル】ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 502 (M+H) +

実施例279 2-クロロ-N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-
イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオ
ロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 542 (M+H) +

実施例280 2-クロロ-N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-
イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(メトキシアセチル)
アミノ] メチル} ベンズアミド

実施例18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 478 (M+H) +

実施例 281 2-クロロ-N-[1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

実施例 282 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル}-N-[1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

実施例 283 5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 18と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 524 (M+H)⁺

実施例 284 2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-(1-シクロプロピル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド

実施例 89と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 425 (M+H)⁺

実施例 285 5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-(1-シクロプロピル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 89と同様に反応、処理することにより標記化合物を得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0250] 下記 1～55に記載の化合物は、上記実施例 1、実施例 48、実施例 88、実施例 89いずれかの方法に準じて製造することができる。

1. 2,6-ジクロロ-3-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]

-] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド
2. 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド
3. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド
4. 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド
5. 2, 6-ジクロロ-N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド
6. 2-クロロ-N- {1- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド
7. 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド
8. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド
9. 2, 6-ジクロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} -3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド
10. 2-クロロ-N- [1- (4-クロロフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

ル-4-イル]-5-({[(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル
] アミノ} メチル) ベンズアミド

11. 2, 6-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1H-イン
ダゾール-4-イル]-3-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ
] メチル} ベンズアミド

12. 2, 6-ジクロロ-3-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-イン
ダゾール-4-イル] ベンズアミド

13. 2, 6-ジクロロ-3-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イ
ル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

14. 2, 6-ジクロロ-3-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N-{1-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イ
ル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

15. 2, 6-ジクロロ-3-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-
4-イル] ベンズアミド

16. 2, 6-ジクロロ-3-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミ
ノ] メチル} -N-[1-(1, 3-チアゾール-4-イル)-1H-イン
ダゾール-4-イル] ベンズアミド

17. 5-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -2-
(トリフルオロメチル)-N-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジ
ン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

18. 5-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-
[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-
(トリフルオロメチル) ベンズアミド

19. N-{1-[3-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1H-インダ
ゾール-4-イル]-5-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]

メチル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20. 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

21. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

22. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-エチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

23. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

24. 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

25. 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

26. 2-クロロ-N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

27. 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

28. 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-イ

ンダゾール-4-イル} ベンズアミド

29. 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

30. 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

31. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

32. 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

33. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

34. 2-クロロ-N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

35. 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

36. 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

37. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

38. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

39. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリダジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

40. 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリダジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

41. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

42. 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

43. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

44. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

45. 2-クロロ-N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) ベンズアミド

46. 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

47. 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル)

－1H－インダゾール－4－イル]－5－{[(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

48. 2-クロロ－5－{[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]メチル}－N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]ベンズアミド

49. 2-クロロ－N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]－5－{[(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド

50. 2-クロロ－N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]－5－{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド

51. 2-クロロ－N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]－5－{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}ベンズアミド

52. 2-クロロ－N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]－5－{[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

53. 2-クロロ－N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]－5－{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド

54. 2,6-ジクロロ－N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]－3－{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド

55. N－[1－(2-シクロプロピルピリジン－4－イル)－1H－インダゾール－4－イル]－5－{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}－2－(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0251] 実施例1～実施例285の構造式を表1～表24に示す。

[表1]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

[表2]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

[表3]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

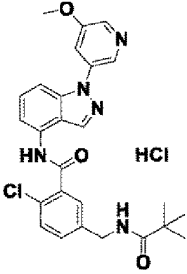
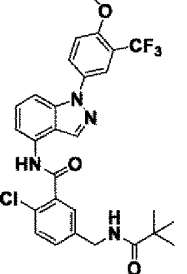
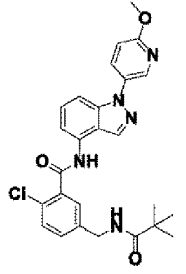
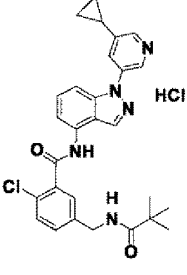
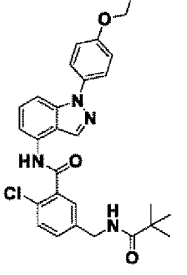
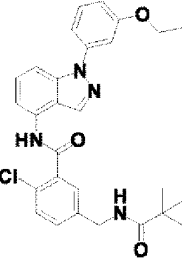
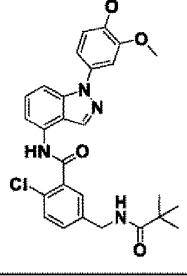
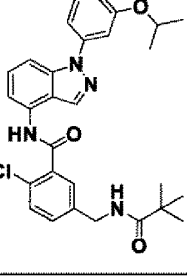
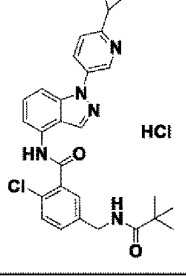
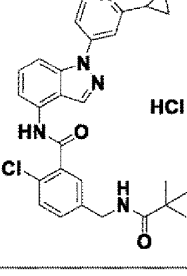
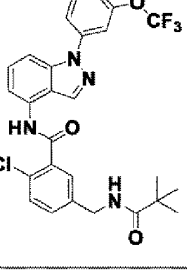
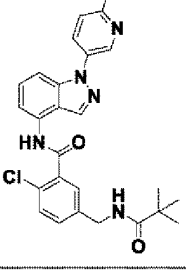
[表4]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

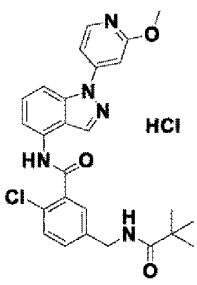
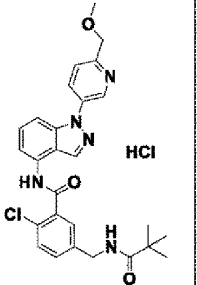
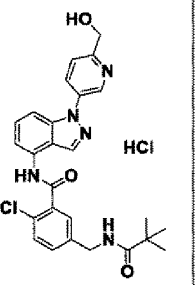
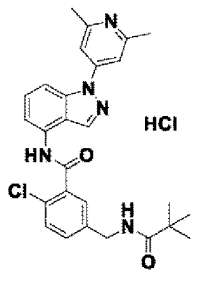
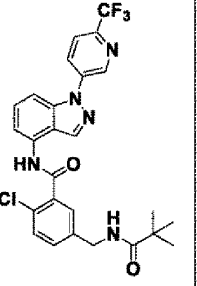
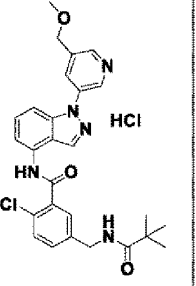
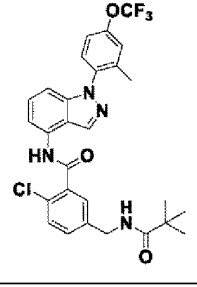
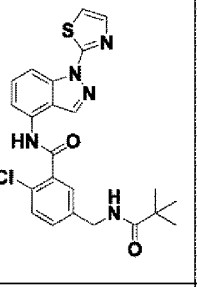
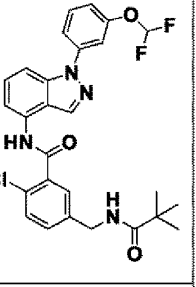
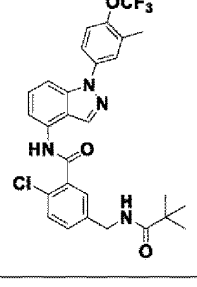
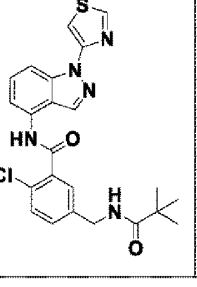
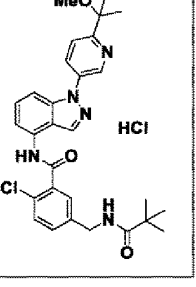
[表5]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	

[表6]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

[表7]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

[表8]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

[表9]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	

[表10]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	

[表11]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	

[表12]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	

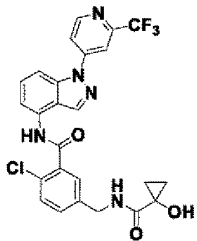
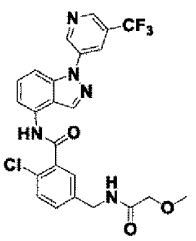
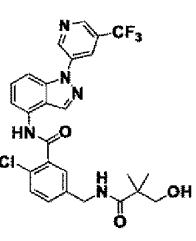
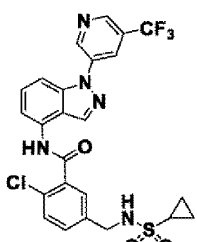
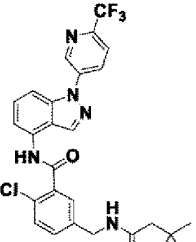
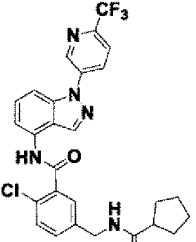
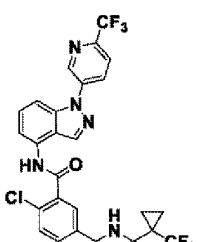
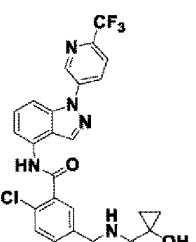
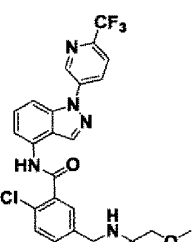
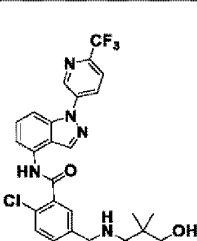
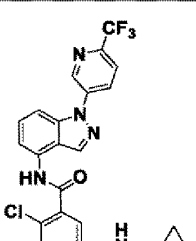
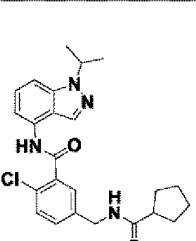
[表13]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	

[表14]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	

[表15]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	

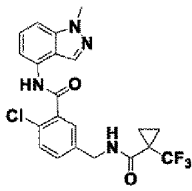
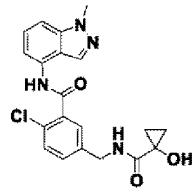
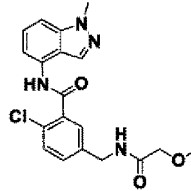
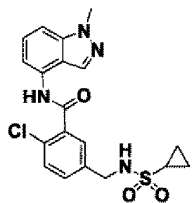
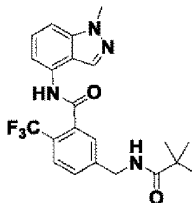
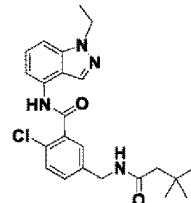
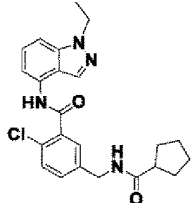
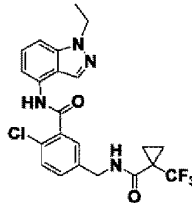
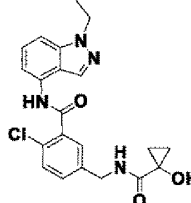
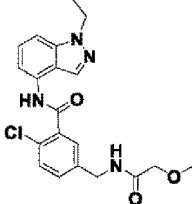
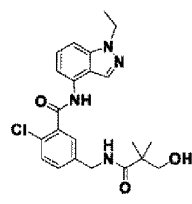
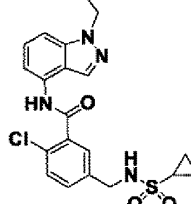
[表16]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	

[表17]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	

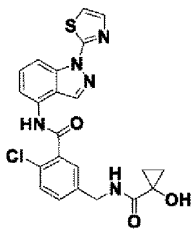
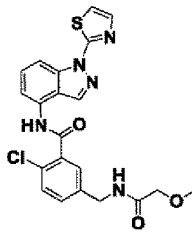
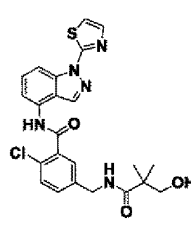
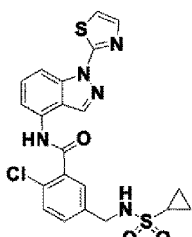
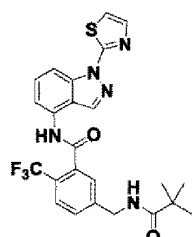
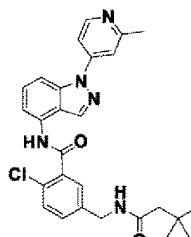
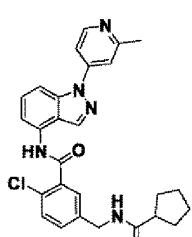
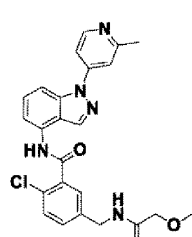
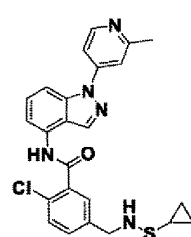
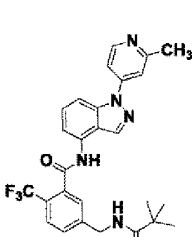
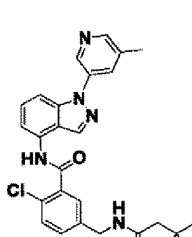
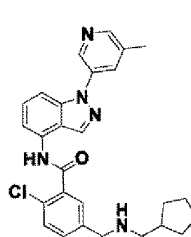
[表18]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	

[表19]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
217		218		219	
220		221		222	
223		224		225	
226		227		228	

[表20]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
229		230		231	
232		233		234	
235		236		237	
238		239		240	

[表21]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	

[表22]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

[表23]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	

[表24]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	

[0252] 試験例1 mPGES-1 阻害活性試験

CHO-K1細胞（DSファーマバイオメディカル社）にヒトmPGES-1 cDNAをコードするプラスミドをFuGENE 6 Transfection Reagent（Promega社製）を用いて一過的にトランスフェクトし、mPGES-1マイクロソーム標本を調製した。調製したmPGES-1マイクロソーム標本を、2.5 mM還元型グルタチオン（Sigma-Aldrich社製）を含んだリン酸カリウム緩衝液pH 7.4で希釈し、DMSOの最終濃度がいずれも1%になるように、試験化合物のDMSO溶液、もしくはDMSOを加え、20分間4℃でインキュベートした。次にPGH2（Cayman chemical社製）基質を終濃度1 μM

に調製した溶液を添加することにより酵素反応を開始し、4℃で60秒間インキュベートした。最終濃度がそれぞれ5 mg/mL及び250 mMになるように、塩化第二鉄（STREM CHEMICALS社製）及びクエン酸（和光純薬工業社製）塩溶液を加えて反応を終了した。形成されたPGE₂をHTRFキット（Cisbio International社製）を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及びミクロソーム標本のない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照におけるPGE₂産生を差し引いた陽性対照におけるPGE₂産生として定義した。次いで、試験化合物の終濃度10 nM、及び100 nMでのPGE₂産生阻害率を算出し、又は標準的な方法を用いてIC₅₀値を測定した。

[0253] 試験例2 ヒトA549細胞を用いたPGE₂及びPGF₂αの産生阻害試験

96ウェルプレートに1ウェル当たりヒトA549細胞（財団法人ヒューマンサイエンス振興財団）2×10⁴個となるように、10%FBSとヒトA549細胞を含むRPMI培地（Sigma社製）100 μLを播種し、一晚インキュベートした。次に培地を除去してリン酸緩衝生理食塩液で洗浄した後、DMSOの最終濃度が0.1%になるように、試験化合物のDMSO溶液、もしくはDMSOを加えた3%FBS含有RPMI培地に添加した。60分インキュベートした後、IL-1β（5 ng/ウェル、BioLegend社製）を加えた。24時間37℃でインキュベートした後、培地中のPGE₂をHTRFキット（Cisbio International社製）を用い、PGF₂αをEIAキット（Cayman chemical社製）を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及びIL-1βのない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照におけるPGE₂及びPGF₂α産生を差し引いた陽性対照におけるPGE₂及びPGF₂α産生として定義した。次いで、標準的な方法を用いてIC₅₀値を測定した。

[0254] 試験例 1 及び試験例 2 の結果を、表 25～表 31 に示す（表中、“－” は未実施を表す）。

[表25]

実施例	mPGE S-1 阻害作用 IC ₅₀ (nM)	A549細胞 PGE 2 産生阻害 IC ₅₀ (nM)	実施例	mPGE S-1 阻害作用 IC ₅₀ (nM)	A549細胞 PGE 2 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
1	1.5	4.5	31	1.6	5.5
2	0.2	6.3	32	23.0	12.1
3	1.2	0.7	33	18.0	41.4
4	18.8	－	34	31.0	20.7
5	9.6	688	35	116	933
6	1.3	0.6	36	1.4	1.7
7	1.8	1.6	37	8.9	2.5
8	3.9	11.3	38	5.7	7.5
9	2.2	4.1	39	7.50	5.1
10	10.0	31.2	40	19.1	60.2
11	2.9	3.4	41	1.0	13.7
12	2.7	1.1	42	391	－
13	2.0	505	43	2.3	13.5
14	1.1	0.4	44	7.2	151
15	5.6	7.8	45	1.2	37.6
16	6.3	9.7	46	3.0	14.3
17	17.0	1.6	47	8.0	8.5
18	84.7	52.4	48	3.3	4.0
19	6.1	1.0	49	9.9	0.9
20	<1.0	2.8	50	14.7	3.5
21	3.8	68.0	51	5.0	112
22	3.3	12.8	52	3.6	20.9
23	5.2	1.5	53	2.6	1.8
24	57.1	46.4	54	9.5	6.2
25	3.9	8.6	55	1.3	1.8
26	1.6	2.3	56	23.6	183
27	10.0	4.4	57	19.8	5.7
28	1.9	5.8	58	5.9	5.9
29	4.5	6.7	59	34.2	24.4
30	5.5	2.6	60	6.7	10.4

[表26]

実施例	mPGEs-1 阻害作用 IC ₅₀ (nM)	A549細胞 PGE ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)	実施例	mPGEs-1 阻害作用 IC ₅₀ (nM)	A549細胞 PGE ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
61	3.5	2.9	91	<1.0	5.1
62	2.4	3.6	92	5.4	4.2
63	1.0	13.7	94	10.0	9.2
64	1.4	1.9	95	1.2	2.7
65	2.2	3.6	97	0.7	5.3
66	0.2	4.0	98	9.0	1.6
67	3.7	5.1	99	1.3	4.1
68	6.7	2.0	100	1.0	1.9
69	3.8	2.1	101	4.7	8.1
70	4.3	1.0	102	3.1	20.7
71	0.1	0.6	103	2.7	4.0
72	6.2	11.5	104	99.9	80.6
73	1.2	3.3	105	1.3	11.1
74	1.3	15.6	106	175	884
75	71.1	260	107	10	399
76	2.4	5.2	108	11.1	20.6
77	1.1	1.0	109	2.04	119
78	10.4	9.8	111	5.5	40.6
79	1.0	3.4	112	12.9	91.1
80	1.1	5.2	113	1.2	20.2
81	14.9	0.3			
82	10.0	0.3			
83	1.5	5.3			
84	0.8	4.9			
85	8.6	6.0			
86	15.7	101			
87	4.7	72.0			
88	1.5	68.2			
89	3.5	20.7			
90	2.2	17.7			

[表27]

実施例	m P G E S - 1 阻害率 (%)		A 5 4 9細胞 P G E ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
	10nM	100nM	
114	87	—	1.9
115	61	—	1.2
116	68	100	0.6
121	48	—	10.0
122	100	—	2.9
123	98	—	5.1
125	62	—	3.5
126	100	—	9.8
127	64	—	4.7
129	67	—	1.2
132	86	—	1.5
138	61	100	6.0
141	54	100	59.4
143	92	100	17.4
144	73	100	1.8
145	92	—	6.3
147	85	—	0.9
148	70	100	4.2
149	94	—	3.2
150	72	—	5.9
151	100	—	14.3

[表28]

実施例	m P G E S - 1 阻害率 (%)		A 5 4 9細胞 P G E ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
	10nM	100nM	
152	58	—	7.6
153	100	—	1.0
154	58	89	17.6
155	100	—	5.9
156	63	86	7.1
157	100	—	14.6
158	49	100	1.6
159	55	100	9.1
164	69	100	28.4
165	80	96	8.6
167	60	85	1.0
168	53	92	1.2
171	—	100	9.6
172	100	—	5.6
173	54	86	6.7
174	85	86	1.9
179	59	95	4.4
180	75	—	40.6
188	68	—	102
189	80	—	23.6
192	70	90	31.4

[表29]

実施例	m P G E S - 1 阻害率 (%)		A 5 4 9細胞 P G E ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
	10nM	100nM	
193	71	—	33.0
194	62	83	0.7
195	65	84	0.8
196	60	78	2.0
200	69	103	0.9
201	85	97	20.1
202	59	79	20.2
204	57	85	43.6
207	59	—	303
208	63	68	799
209	76	90	38.4
210	64	—	379
211	84	—	65.8
212	71	—	17.3
217	79	80	14.7
219	74	93	1.0
220	74	90	<1.0
221	65	100	2.6
222	61	—	3.3
223	78	—	0.6
224	83	—	<1.00

[表30]

実施例	m P G E S - 1 阻害率 (%)		A 5 4 9細胞 P G E ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
	10nM	100nM	
227	81	—	10.0
228	77	—	12.9
235	53	88	6.1
246	78	89	3.5
253	67	75	299
254	100	99	0.7
256	88	98	0.3
257	94	96	4.3
258	84	100	3.2
259	92	92	0.5
260	89	101	1.0
261	95	100	1.4
262	99	94	2.0
263	89	85	0.3
264	94	97	5.1
265	95	100	2.7
270	64	88	3.5
271	50	90	3.0
275	66	91	3.9
276	68	94	3.0
278	72	90	3.1

[表31]

実施例	mPGE ₂ -1 阻害率 (%)		A549細胞 PGE ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
	10nM	100nM	
283	72	96	1.9
284	79	—	9.6
285	75	—	7.7

[0255] 試験例3 ヒト全血を用いたPGE₂の産生阻害試験

Brideauらの報告 (Inflamm. Res., vol. 45, p. 68, 1996) を参考にヒト全血アッセイを実施した。ボランティアから新たに採取した静脈血をヘパリン入りチューブに採血した。これらの対象は外観上炎症症状がなく、採血前少なくとも7日間NSAIDを服用していないことを条件とした。血液に試験化合物のDMSO溶液、もしくはDMSO (いずれもDMSO終濃度0.25%) を加え、20分間37℃でインキュベートした。その後、細菌由来LPS (リン酸緩衝食塩水で希釈した大腸菌血清型0111:B4) を終濃度100 μg/mLに調整して加え、24時間37℃でインキュベートした。24時間インキュベーション後に血液を4℃で5分間2000 rpmで遠心し、上清中のPGE₂をHTRFキット (Cisbio International社製 製品カタログ#62P2APEC) を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及びLPSのない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照におけるPGE₂産生を差し引いた陽性対照におけるPGE₂産生として定義した。次いで、標準的な方法を用いてIC₅₀値を測定した。

本発明化合物は、ヒト全血においてもPGE₂産生阻害作用を示した。

[0256] 試験例4 ラット薬物動態試験

試験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して、10 mg/5 mLの投与液を調製した。絶食条件下の雌性SDラットに10 mg/kgで経

口投与し、投与1、2、4、6時間後に頸静脈から採血した。血液を遠心分離して血漿を分離し、血漿を除タンパク処理した後にHPLCで試験化合物の血漿中濃度を測定した。

[0257] 試験例5 モルモット水負荷多尿モデルにおける排尿量抑制作用評価

多尿モデルとして一般的に用いられているモデルである水負荷多尿モデルを用いて試験化合物の排尿量抑制作用を以下の方法で評価した。

雌性Hartleyモルモット（日本エスエルシー株式会社製）は試験前日の夕方から絶食状態で代謝ケージ（株式会社夏目製作所製）に入れ馴化させた。翌日に水負荷として蒸留水20mL/kgを経口投与した後、再び代謝ケージに入れ水負荷から3時間後までの総排尿量を電子天秤（GX-200、株式会社エー・アンド・デイ製）およびデータ収集・解析システム（PowerLab（登録商標）、ADInstruments社製）を介してパーソナルコンピュータに取り込み、解析用ソフト（LabChart（登録商標）、ADInstruments社製）にて解析した。0.5%メチルセルロース水溶液（媒体）に溶解した試験化合物又は媒体のみは化合物の動態に応じて水負荷の直前に経口投与した。試験化合物群および媒体群の3時間後の総排尿量をもとに、媒体群の排尿量に対する試験化合物群の排尿量抑制率（%）を算出した。

[表32]

実施例	抑制率 (%)
実施例59	21.2
実施例88	34.5
実施例69	57.8
実施例70	25.1
実施例125	58.0
実施例276	35.1

[0258] 試験例6 サル水負荷多尿モデルにおける排尿量抑制作用評価

排尿機能がよりヒトに近いとされているサルを用いた水負荷多尿モデルで試験化合物の排尿量抑制作用を評価した。雌性カニクイザルは試験前日の夕

方から絶食状態とした。馴化として翌日に水負荷として蒸留水 50 mL/kg を経口投与した後、代謝ケージに入れ水負荷から 6 時間後までの総排尿量を電子天秤 (GX-6100R、株式会社エー・アンド・デイ製) を介してデータ取得解析用コンピュータシステム (ハード: Data Science s International 社製、解析ソフト: NOTOCORD SYSTEMS 社製) に取り込み、解析した。馴化は合計 3 回実施した。試験化合物の評価は馴化と同様に実施し、0.5%メチルセルロース水溶液 (媒体) に溶解した試験化合物又は媒体のみは、化合物の動態に応じて水負荷の 2 時間前から直前の間のいずれかに経口投与した。

[0259] 試験例 7 ラット水負荷多尿モデルにおける血漿ナトリウム濃度評価

ラット水負荷多尿モデルを用いて試験化合物の血漿ナトリウム濃度低下作用を評価した。雌性 SD ラット (日本エスエルシー株式会社製) は試験前日の夕方から絶食状態とした。水負荷として蒸留水 25 mL/kg を経口投与した後、2 または 3 時間後にヘパリン加注射器を用いて採血した。得られた血液を 4℃、10 分間、10000 rpm で遠心することで血漿を得た。血漿中のナトリウム濃度は全自動電解質分析装置 (PVA-EXII、エイアンドティー社) を用いて測定した。0.5%メチルセルロース水溶液 (媒体) に溶解した試験化合物又は媒体のみは、化合物の動態に応じて水負荷の 2 時間前から直前の間のいずれかに経口投与した。

[0260] 既存の夜間多尿治療薬であるデスモプレシンは副作用として低ナトリウム血症を引き起こすことが知られている。本試験では、本発明化合物の血漿ナトリウム濃度に与える影響を検討した結果、本発明化合物は、薬効用量の 4 倍の曝露でも血漿ナトリウム濃度に影響を与えないことが明らかとなった。

[0261] 製剤例 1

錠剤 (内服錠) 処方 1 錠 80 mg 中

実施例 1 の本発明化合物	5.0 mg
トウモロコシ澱粉	46.6 mg
結晶セルロース	24.0 mg

メチルセルロース	4.0 mg
----------	--------

ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
--------------	--------

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

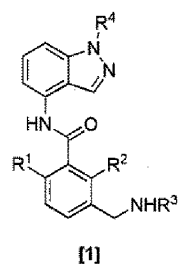
産業上の利用可能性

[0262] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、m P G E S - 1 阻害活性を示すことから、m P G E S - 1 の関与する疾患を治療又は予防するための医薬の製造に使用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式〔1〕：

[化1]



[式中、

R^1 、 R^2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルを表し；

R^3 は、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、又は $-\text{COR}^5$ を表し；

R^4 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい飽和ヘテロ環式基、又は置換されていてもよいアリールアルキルを表し；

R^5 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい飽和ヘテロ環式基、置換されていてもよいアルキニル、又は置換されていてもよいアリールアルキルを表し；

前記ヘテロアリールおよび飽和ヘテロ環式基は環上の炭素原子で結合している]

で表される化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項2] R^1 、 R^2 におけるアルキルは、1個から3個のハロゲンで置換されていてもよく；

R⁴におけるヘテロアリールは、

- (1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、
- (4) (i) 1個から3個のハロゲン、(i i) ヒドロキシ、若しくは(i i i) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び
- (5) シクロアルキル

から成る群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁴における飽和ヘテロ環式基は、アルキル、アルコキシカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁴におけるアルキルは、飽和ヘテロ環式基又はシクロアルキルで置換されていてもよく；

R⁴におけるアリールは、

- (1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、
- (4) (i) 1個から3個のハロゲン、(i i) ヒドロキシ、又は(i i i) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び
- (5) シクロアルキル

からなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁴におけるアリールアルキルは、1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はアルコキシで置換されていてもよく；

R⁵における飽和ヘテロ環式基は、アルキル及びアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁵におけるアルキルは、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロゲンからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよく；

R⁵におけるシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、及び

(3) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、

請求項1記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項3]

R⁴におけるアリールが、

(1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、若しくは(iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び

(5) シクロアルキル

からなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよいフェニルであり；

R⁴におけるヘテロアリールが、

(1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、若しくは(iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び

(5) シクロアルキル

から成る群から独立して選択される 1 個から 3 個の基で置換されていてもよい、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニルであり；

R⁴における飽和ヘテロ環式基が、アルキル、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルで置換されていてもよい、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである、

請求項 1 または 2 記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項4]

R⁵におけるアリールがフェニルであり；

R⁵におけるヘテロアリールがフリルであり；

R⁵における飽和ヘテロ環式基が、アルキル及びアルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される 1 個から 3 個の基で置換されていてもよい、ピペリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニルである、

請求項 1 ～ 3 のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項5]

R⁴が、飽和ヘテロ環式基又はシクロアルキルで置換されていてもよい、炭素数 1 ～ 6 のアルキルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項6]

R⁴が、炭素数 3 ～ 10 のシクロアルキルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項7]

R⁴が、

(1) 1 個から 3 個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) (i) 1 個から 3 個のハロゲン、(i i) ヒドロキシ、又は (i i i) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び

(5) シクロアルキル

からなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよいフェニルである、請求項1～4のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項8]

R^4 が、

(1) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) (i) 1個から3個のハロゲン、(ii) ヒドロキシ、若しくは(iii) アルコキシで置換されていてもよいアルキル、及び

(5) シクロアルキル

から成る群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニルである、請求項1～4のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項9]

R^4 が、アルキル、アルコキシカルボニル及びアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである、請求項1～4のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項10]

R^4 が、1個から3個のハロゲンで置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル又はアルコキシで置換されていてもよい、フェニルアルキルである、請求項1～4のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項11]

R^5 が、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロゲンからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、炭素数1～6のアルキルである、請求項1～10のいずれか記載の化合物若しくはそ

の医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

- [請求項12] R^5 が、(1) ヒドロキシ、(2) シアノ、及び(3) 1個から3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、炭素数3～10のシクロアルキルである、請求項1～10のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。
- [請求項13] R^5 が、置換されていてもよいフェニルである、請求項1～10のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。
- [請求項14] R^5 が、置換されていてもよいフリルである、請求項1～10のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。
- [請求項15] R^5 が、アルキル及びアルコシカルボニルからなる群から独立して選択される1個から3個の基で置換されていてもよい、ピペリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニルである、請求項1～10のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。
- [請求項16] R^5 が、置換されていてもよい炭素数2～6のアルキニルである、請求項1～10のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。
- [請求項17] R^5 が、置換されていてもよいフェニルアルキルである、請求項1～10のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。
- [請求項18] R^1 がハロゲンまたは1個から3個のハロゲンで置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルである、請求項1～17のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。
- [請求項19] R^2 が水素またはハロゲンである、請求項1～18のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

〔請求項20〕 以下の化合物からなる群から選択される請求項1記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物

(1) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(2) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- (1-フェニル-1 H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド、

(3) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- { 1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(4) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (ピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(5) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (ピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(6) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (4-メチルフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(7) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (3-メチルフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(8) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (ピリジン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(9) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル } -N- [1- (2-メチルフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

ル-4-イル] ベンズアミド、

(10) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(11) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(12) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(13) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メトキシフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(14) N- [1- (4-tert-ブチルフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(15) 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(16) 3- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -2, 6-ジフルオロ-N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(17) 2-クロロ-5- { [(トリフルオロアセチル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(18) 5- [(アセチルアミノ) メチル] -2-クロロ-N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(19) 2-クロロ-5-[(プロパノイルアミノ) メチル] -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(20) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(21) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(22) 2-クロロ-5- { [(フェニルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(23) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(24) 2-クロロ-5- { [(N, N-ジメチルグリシル) アミノ] メチル} -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(25) 2-クロロ-5-({ [(1-シアノシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル)-N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(26) 2-クロロ-5-[({ [1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(27) 2-クロロ-5-({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド

、

(28) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(29) 2-クロロ-5- { [(シクロブチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(30) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(31) 2-クロロ-5- { [(シクロヘキシルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(32) N- [4-クロロ-3- ({1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} カルバモイル) ベンジル] トリシクロ [3. 3. 1. ^{13, 7}] デカン-1-カルボキسامイド、

(33) N- [4-クロロ-3- ({1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} カルバモイル) ベンジル] テトラヒドロフラン-2-カルボキسامイド、

(34) N- [4-クロロ-3- ({1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} カルバモイル) ベンジル] テトラヒドロフラン-3-カルボキسامイド、

(35) 2-クロロ-5- { [(N, N-ジメチル-β-アラニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(36) tert-ブチル 4- { [4-クロロ-3- ({1- [

4-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}カルバモイル)ベンジル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシラート、

(37) 2-クロロ-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}-5-{[(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(38) 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルアセチル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(39) 2-クロロ-5-({[トランス-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}メチル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(40) 2-クロロ-5-({[シス-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}メチル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(41) 2-クロロ-5-{[(2-エチル-2-ヒドロキシブタノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(42) 5-[(2-ブチノイルアミノ)メチル]-2-クロロ-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(43) 5-[(ブタノイルアミノ)メチル]-2-クロロ-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(44) 2-クロロ-5-{[(フェニルアセチル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-}

インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(45) N-[4-クロロ-3-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}カルバモイル)ベンジル]フラン-2-カルボキサミド、

(46) 2-クロロ-5-{ [(シクロペンチルアセチル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(47) 2-クロロ-5-{ [(3-メトキシプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(48) 2-クロロ-5-{ [(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド、

(49) 2-クロロ-5-{ [(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド、

(50) 2-クロロ-5-{ [(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(51) 2-クロロ-5-{ [(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(52) 2-クロロ-5-{ [(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド、

(53) 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{ [(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

- (54) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (55) 2-クロロ-N- [1- (4-シアノフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、
- (56) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (57) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、
- (58) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (59) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリダジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (60) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (61) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (5-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (62) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(63) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(64) 2-クロロ-N- [1- (5-シクロプロピルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(65) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (4-エトキシフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(66) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (3-エトキシフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(67) 2-クロロ-N- [1- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(68) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(69) 2-クロロ-N- [1- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(70) 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(71) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(72) 2-クロロ-N- [1- (6-シアノピリジン-3-イル

) - 1H-インダゾール-4-イル] - 5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(73) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (2-メトキシピリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(74) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [6 - (メトキシメチル) ピリジン-3-イル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(75) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(76) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(77) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(78) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [5 - (メトキシメチル) ピリジン-3-イル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(79) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [2-メチル-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(80) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(81) 2-クロロ-N - {1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フ

エニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} - 5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(82) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [3-メチル-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(83) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (1, 3-チアゾール-4-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(84) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [6 - (2-メトキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(85) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [6 - (2-フルオロプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(86) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [6 - (エトキシメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(87) 2-クロロ-N - [1 - (6-メチルピリジン-3-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] - 5 - { [(トリフルオロアセチル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(88) 5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6-メチルピリジン-3-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(89) 2-クロロ-5 - { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (3-メトキシベンジル) - 1 H-イ

ンダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(90) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メトキシベンジル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(91) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2, 4, 6-トリメチルベンジル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(92) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(94) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(95) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-フェニルエチル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(97) 2-クロロ-N- (1-シクロペンチル-1 H-インダゾール-4-イル) -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(98) 2-クロロ-N- (1-シクロヘキシル-1 H-インダゾール-4-イル) -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(99) 2-クロロ-N- [1- (シクロブチルメチル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(100) 2-クロロ-N- [1- (シクロヘキシルメチル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(101) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (3-フェニルプロピル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(102) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(103) tert-ブチル 4- (4- { [(2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} フェニル) カルボニル] アミノ} -1 H-インダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート、

(104) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(105) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパンノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルメチル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(106) N- [1- (1-アセチルピペリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(107) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(108) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (4-フェニルブチル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(109) N- (1-ベンジル-1 H-インダゾール-4-イル) -2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(111) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

(112) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル} -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

(113) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-エチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド

(114) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(115) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(116) 2-クロロ-N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(117) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(118) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(119) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフル

オロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(120) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} - N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(121) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} - N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(122) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} - N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(123) 2-クロロ-N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} - 5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(124) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} - N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(125) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(126) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} - N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(127) 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 1 H-インダゾール-4-イル] - 5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(128) 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(129) 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド、

(130) 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド、

(131) 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(132) 2-クロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(133) 2-クロロ-5-{[(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(134) 2-クロロ-5-{[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(135) 2-クロロ-5-{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(136) 2-クロロ-5-{[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-メチル-4

ー (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(137) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(138) 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} -5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(139) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(140) 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(141) 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} -5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) ベンズアミド、

(142) 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} -5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(143) 2-クロロ-N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} -5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(144) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル

] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(145) 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル]-5-{[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド

(146) 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル]-5-{[(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(147) 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル]-5-{[(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(148) 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル]-5-{[(メトキシアセチル) アミノ] メチル} ベンズアミド

(149) 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル]-5-{[(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(150) 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル]-5-{[(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(151) 2-クロロ-5-{[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル}-N-[1-(4-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(152) 2-クロロ-5-{[(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル}-N-[1-(4-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(153) 2-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-4-イル]-5-{[(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド

、

(154) 2-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-({[(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) ベンズアミド、

(155) 2-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-([(メトキシアセチル) アミノ] メチル) ベンズアミド、

(156) 2-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{ [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(157) 2-クロロ-5-{ [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

(158) 2, 6-ジクロロ-3-{ [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(159) 2-クロロ-5-{ [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(160) 2-クロロ-5-{ [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(161) 2-クロロ-N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-[({[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(162) 2-クロロ-5-({[(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N-[1-(2-メトキシピリ

ジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
(163) 2-クロロ-5-{[(メトキシアセチル) アミノ] メチル}-N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(164) 2-クロロ-5-{[(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル}-N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(165) 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル}-N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(166) 2-クロロ-5-{[(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル}-N-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(167) 2-クロロ-5-{[(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル}-N-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(168) 2-クロロ-5-{[(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル}-N-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(169) 2-クロロ-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル}-N-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(170) 2-クロロ-5-{[(メトキシアセチル) アミノ] メチル}-N-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(171) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(172) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(173) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(174) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(175) 2-クロロ-5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(176) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(177) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(178) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(179) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(180) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(181) 2-クロロ-N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(182) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(183) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(184) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(185) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(186) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(187) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(188) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) ア

ミノ] メチル} - N - [1 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1
H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(189) 2 - クロロ - N - [1 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イ
ル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] - 5 - [({ [1 - (トリフ
ルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベン
ズアミド、

(190) 2 - クロロ - 5 - ({ [(1 - ヒドロキシシクロプロピ
ル) カルボニル] アミノ} メチル) - N - [1 - (1, 3 - チアゾ
ール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(191) 2 - クロロ - 5 - { [(メトキシアセチル) アミノ] メ
チル} - N - [1 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1 H - イン
ダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(192) 2 - クロロ - 5 - { [(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメ
チルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (1, 3 - チアゾ
ール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(193) 2 - クロロ - 5 - { [(シクロプロピルスルホニル) ア
ミノ] メチル} - N - [1 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1
H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(194) 5 - { [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メ
チル} - N - {1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1
H - インダゾール - 4 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズ
アミド、

(195) 5 - { [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メ
チル} - N - {1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1
H - インダゾール - 4 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズ
アミド、

(196) 5 - { [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メ
チル} - 2 - (トリフルオロメチル) - N - {1 - [6 - (トリフル

オロメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-4-イル
} ベンズアミド、

(197) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メ
チル} - N- [1- (2-メトキシピリジン-4-イル) - 1 H-イ
ンダゾール-4-イル] - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド
、

(198) N- [1- (4-クロロフェニル) - 1 H-インダゾー
ル-4-イル] - 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ
] メチル} - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(199) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メ
チル} - N- {1- [3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フ
ェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} - 2- (トリフルオロメ
チル) ベンズアミド、

(200) N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 1 H
-インダゾール-4-イル] - 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノ
イル) アミノ] メチル} - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド
、

(201) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メ
チル} - N- [1- (1, 3-チアゾール-4-イル) - 1 H-イン
ダゾール-4-イル] - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(202) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メ
チル} - N- [1- (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-
4-イル] - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(203) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル)
アミノ] メチル} - N- (1-メチル-1 H-インダゾール-4-イ
ル) ベンズアミド、

(204) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) ア
ミノ] メチル} - N- (1-メチル-1 H-インダゾール-4-イル

) ベンズアミド、

(205) 2-クロロ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-[({[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド、

(206) 2-クロロ-5-({[1-(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド

(207) 2-クロロ-5-{[1-(メトキシアセチル)アミノ]メチル}-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド、

(208) 2-クロロ-5-{[1-(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル}-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド、

(209) 5-{[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、

(210) 2-クロロ-5-{[1-(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]メチル}-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド、

(211) 2-クロロ-5-{[1-(シクロペンチルカルボニル)アミノ]メチル}-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド、

(212) 2-クロロ-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-[({[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド、

(213) 2-クロロ-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-({[1-(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル)ベンズアミド、

(214) 2-クロロ-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(215) 2-クロロ-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-{[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(216) 2-クロロ-5-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]メチル}-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンズアミド、

(217) 5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-(1-エチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、

(218) 2-クロロ-5-{[(3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(219) 2-クロロ-5-{[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(220) 2-クロロ-5-{[(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}-N-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(221) 2-クロロ-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}-N-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(222) 2-クロロ-5-{[(メトキシアセチル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H

ーインダゾールー4ーイル} ベンズアミド、

(223) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾールー4ーイル} ベンズアミド、

(224) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾールー4ーイル} ベンズアミド、

(225) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -2- (トリフルオロメチル) -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾールー4ーイル} ベンズアミド、

(226) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾールー2ーイル) -1H-インダゾールー4ーイル] ベンズアミド、

(227) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾールー2ーイル) -1H-インダゾールー4ーイル] ベンズアミド、

(228) 2-クロロ-N- [1- (1, 3-チアゾールー2ーイル) -1H-インダゾールー4ーイル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(229) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- [1- (1, 3-チアゾールー2ーイル) -1H-インダゾールー4ーイル] ベンズアミド、

(230) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾールー2ーイル) -1H-インダゾールー4ーイル] ベンズアミド、

- (231) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (232) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (233) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、
- (234) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (235) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (236) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (237) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (238) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジン-4-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、
- (239) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
- (240) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) ア

ミノ] メチル} - N - [1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(241) 2 - クロロ - N - [1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] - 5 - [({ [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(242) 2 - クロロ - 5 - ({ [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) - N - [1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(243) 2 - クロロ - 5 - { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} - N - [1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(244) 2 - クロロ - 5 - { [(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(245) 2 - クロロ - 5 - { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} - N - [1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(246) 5 - { [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(247) 2 - クロロ - 5 - { [(3, 3 - ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(248) 2 - クロロ - 5 - { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(249) 2 - クロロ - N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 -

イル) - 1H-インダゾール-4-イル] - 5 - [({ [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(250) 2-クロロ-5 - ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) - N - [1 - (6-メチルピリダジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(251) 2-クロロ-5 - { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6-メチルピリダジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(252) 2-クロロ-5 - { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6-メチルピリダジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(253) 2-クロロ-5 - { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6-メチルピリダジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(254) 2-クロロ-5 - { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [4-メチル-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(255) 2-クロロ-5 - { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} - N - {1 - [4-メチル-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(256) 2-クロロ-N - {1 - [4-メチル-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} - 5 - [({ [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(257) 2-クロロ-5 - ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) - N - {1 - [4-メチル-3 -

(トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル
} ベンズアミド、

(258) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } - N- { 1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(259) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル } - N- { 1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(260) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル } - N- { 1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(261) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル } - N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(262) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル } - N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(263) 2-クロロ-N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } - 5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) メチル] ベンズアミド、

(264) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ } メチル) - N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

(265) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル } - N- { 1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル } ベンズアミド、

チル} - N - {1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル} ベンズアミド、

(266) 2 - クロロ - 5 - { [(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル} ベンズアミド、

(267) 2 - クロロ - 5 - { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} - N - {1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル} ベンズアミド、

(268) 5 - { [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - インダゾール - 4 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(269) 2 - クロロ - 5 - { [(3, 3 - ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(270) 2 - クロロ - 5 - { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(271) 2 - クロロ - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] - 5 - [({ [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(272) 2 - クロロ - 5 - ({ [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] ベンズアミド、

(273) 2 - クロロ - 5 - { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - イ

ンダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(274) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド

、

(275) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(276) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

、

(277) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(278) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(279) 2-クロロ-N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(280) 2-クロロ-N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(281) 2-クロロ-N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズア

ミド、

(282) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(283) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(284) 2-クロロ-5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-シクロプロピル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド、

(285) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-シクロプロピル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(286) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(287) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(288) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(289) 2-クロロ-N- [1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(290) 2, 6-ジクロロ-N-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-3-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(291) 2-クロロ-N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}-5-{[(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド、

(292) 2-クロロ-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}-N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(293) 2, 6-ジクロロ-3-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-{1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}ベンズアミド、

(294) 2, 6-ジクロロ-N-{1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-4-イル}-3-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(295) 2-クロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド、

(296) 2, 6-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル]-3-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}ベンズアミド、

(297) 2, 6-ジクロロ-3-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]ベンズアミド、

(298) 2, 6-ジクロロ-3-{[(2, 2-ジメチルプロパ

ノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(299) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - {1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(300) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(301) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (1, 3-チアゾール-4-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(302) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - 2- (トリフルオロメチル) - N - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(303) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - [1 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-インダゾール-4-イル] - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(304) N - {1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-インダゾール-4-イル} - 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(305) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} - N - (1-メチル-1 H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド、

(306) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパ

ノイル) アミノ] メチル} -N- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド、

(307) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- (1-エチル-1H-インダゾール-4-イル) ベンズアミド、

(308) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(309) 2-クロロ-5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(310) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(311) 2-クロロ-N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(312) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(313) 2-クロロ-5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、

(314) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4

ー（トリフルオロメトキシ）フェニル]ー1H-インダゾールー4-イル} ベンズアミド、

(315) 2-クロロ-5- { [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル]ー1H-インダゾールー4-イル} ベンズアミド、

(316) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル]ー1H-インダゾールー4-イル} ベンズアミド、

(317) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル]ー1H-インダゾールー4-イル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

(318) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (1, 3-チアゾールー2-イル)ー1H-インダゾールー4-イル] ベンズアミド、

(319) 2-クロロ-N- [1- (2-メチルピリジンー4-イル)ー1H-インダゾールー4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(320) 2-クロロ-5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) -N- [1- (2-メチルピリジンー4-イル)ー1H-インダゾールー4-イル] ベンズアミド、

(321) 2-クロロ-5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジンー4-イル)ー1H-インダゾールー4-イル] ベンズアミド、

(322) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-メチルピリジンー4-

- イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
(323) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (5-メチルピリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
(324) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリダジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
(325) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メチルピリダジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、
、
(326) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、
(327) 5- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、
(328) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- {1- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-インダゾール-4-イル} ベンズアミド、
(329) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (6-メトキシピリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、
(330) 2-クロロ-N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-4-イル] - 5- ({ [(1-ヒ

ドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) ベンズアミド、

(331) 2, 6-ジクロロ-3- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} -N- [1- (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(332) 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(3, 3-ジメチルブタノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(333) 2-クロロ-5- { [(シクロペンチルカルボニル) アミノ] メチル} -N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] ベンズアミド、

(334) 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- [({ [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) メチル] ベンズアミド、

(335) 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- ({ [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] アミノ} メチル) ベンズアミド、

(336) 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(メトキシアセチル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(337) 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、

(338) 2-クロロ-N- [1- (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) -1H-インダゾール-4-イル] -5- { [(シクロ

プロピルスルホニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、
(339) 2, 6-ジクロロ-N-[1-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-3-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル} ベンズアミド、
(340) N-[1-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-5-{[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] メチル}-2-(トリフルオロメチル) ベンズアミド。

- [請求項21] 請求項1～20のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する医薬組成物。
- [請求項22] 請求項1～20のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有するmPGEs-1阻害剤。
- [請求項23] 請求項1～20のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、PGE2産生阻害剤。
- [請求項24] 請求項1～20のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、mPGEs-1が関与する疾患の予防剤又は治療剤。
- [請求項25] 請求項1～20のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、PGE2が関与する疾患の予防剤又は治療剤。
- [請求項26] 請求項1～20のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿、間質性膀胱炎、神経変性疾患、乾癬、関節リウマチ、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症、細菌性感染症、真菌感染症、火傷、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍

、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、痛風、変形性関節症、若年性関節炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリトマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、家族性大腸腺腫症、強皮症、滑液包炎、子宮筋腫、前立腺炎、うつ病、神経因性膀胱、夜間多尿、昼間多尿、夜尿症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、尿失禁、前立腺肥大症、慢性前立腺炎、又は癌における痛みの予防剤又は治療剤。

[請求項27] 請求項1～20のいずれか記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、夜間多尿、夜間頻尿、過活動性膀胱、神経因性膀胱、夜尿症、前立腺肥大症、中枢性尿崩症、腎性尿崩症、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、又は尿失禁の予防剤又は治療剤。