

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3545461号  
(P3545461)

(45) 発行日 平成16年7月21日(2004.7.21)

(24) 登録日 平成16年4月16日(2004.4.16)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

C O 7 D 209/08

C O 7 D 209/08

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4355

A 6 1 K 31/4355

請求項の数 13 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-207568  
 (22) 出願日 平成6年8月31日(1994.8.31)  
 (65) 公開番号 特開平7-165708  
 (43) 公開日 平成7年6月27日(1995.6.27)  
 審査請求日 平成13年8月20日(2001.8.20)  
 (31) 優先権主張番号 特願平5-248614  
 (32) 優先日 平成5年9月10日(1993.9.10)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000000217  
 エーザイ株式会社  
 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
 (74) 代理人 100079108  
 弁理士 稲葉 良幸  
 (74) 代理人 100080953  
 弁理士 田中 克郎  
 (74) 代理人 100093861  
 弁理士 大賀 真司  
 (72) 発明者 吉野 博  
 千葉県我孫子市つくし野2-4-7  
 (72) 発明者 大和 隆志  
 茨城県つくば市東新井34-6、グリーン  
 パレス中山306号

最終頁に続く

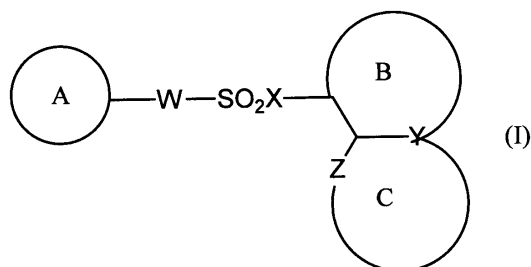
(54) 【発明の名称】 二環式ヘテロ環含有スルホンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



(式中、A環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、B環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個のみ含む不飽和6員ヘテロ環を、C環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個のみ含む5員ヘテロ環を、Wは単結合または -CH=CH- を、Xは -N(R<sup>1</sup>)- を、Yは炭素原子または窒素原子を、Zは -N(R<sup>2</sup>)- または窒素原子を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、意味する。但し、(1) A環が4-メチルベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが -NH- であり、B環がメトキシベンゼンであり、かつC環が無置換のイミダゾールである組み合わせ、(2) A環が4-

アセトアミド)ベンゼンまたは4-アミノベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが-NH-であり、B環が無置換のベンゼンであり、かつC環が無置換のピラゾールである組み合わせ、(3)Yが炭素原子でありC環がイミダゾリル基である化合物、(4)5,5'-ジメチル-7,7'-ビス(p-トルエンスルホンアミド)-2,2'-ビスインダゾール、および(5)2-アセチル-7-ベンゼンスルホンアミド-3-(2-ベンゼンスルホンアミドエチル)-6-メトキシインドールを除く)で表わされるスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】

Wが単結合である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】

Wが単結合であり、XおよびZがいずれも-NH-であり、かつYが炭素原子である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】

B環が置換基を有していてもよい、ベンゼンまたはピリジンである請求項1~3のいずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】

C環が置換基を有していてもよいピロールである請求項1~4のいずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】

A環が置換基を有していてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、B環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、C環が置換基を有していてもよいピロールであり、Wが単結合であり、かつXおよびZがいずれも-NH-である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】

下記の群から選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩：

1) 4-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

2) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

3) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

4) 6-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

5) 3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

6) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

7) N-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

8) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

9) 4-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

10) 4-カルバモイル-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

11) 6-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

12) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド

13) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(メチルスルホニ

10

20

30

40

50

ル) エチル] ベンゼンスルホンアミド

14) 6 - アミノ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 3 - ピリジンスルホンアミド

15) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - イソプロピルアミノ - 3 - ピリジンスルホンアミド

16) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - [ [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] アミノ ] - 3 - ピリジンスルホンアミド

17) 3 - シアノ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

18) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - メチルメタンスルホンアミド ) ベンゼンスルホンアミド 10

19) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ ( メタンスルホンアミド ) メチル ] ベンゼンスルホンアミド

20) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - シクロプロピルアミノ - 3 - ピリジンスルホンアミド

21) N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 5 - メチル - 3 - ピリジンスルホンアミド

22) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - メチルスルファモイル ) ベンゼンスルホンアミド

23) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ 2 - ( メタンスルホンアミド ) エチル ] ベンゼンスルホンアミド 20

24) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( スルファモイルメチル ) ベンゼンスルホンアミド

25) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - チオカルバモイルベンゼンスルホンアミド

26) 5 - ブロモ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 2 - ピリジンスルホンアミド

27) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - エチルスルファモイル ) ベンゼンスルホンアミド

28) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( エタンスルホンアミド ) ベンゼンスルホンアミド 30

29) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - メチルカルバモイル ) ベンゼンスルホンアミド

30) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニルメチル ) ベンゼンスルホンアミド

31) N - ( 3 , 4 - ジクロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( スルファモイルメチル ) ベンゼンスルホンアミド

32) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - メチルアセトアミド ) ベンゼンスルホンアミド

33) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - ピリジンスルホンアミド 40

34) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ 2 - ( N - メチルメタンスルホンアミド ) エチル ] ベンゼンスルホンアミド

35) 4 - カルバモイルメチル - N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

36) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ ( N - メチルメタンスルホンアミド ) メチル ] ベンゼンスルホンアミド

37) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

38) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 5 - スルファモイル - 2 - ピ 50

リジンスルホンアミド

39) 6 - アセトアミド - N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 3 - ピリジンスルホンアミド

40) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - イミダゾールスルホンアミド

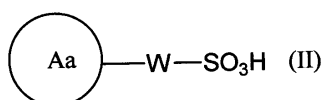
41) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - ホルムアミド - 3 - ピリジンスルホンアミド

42) N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 5 - スルファモイルメチル - 2 - ピリジンスルホンアミド。

【請求項 8】

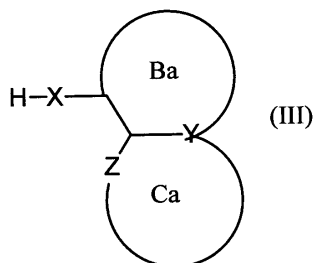
一般式 (II)

【化 2】



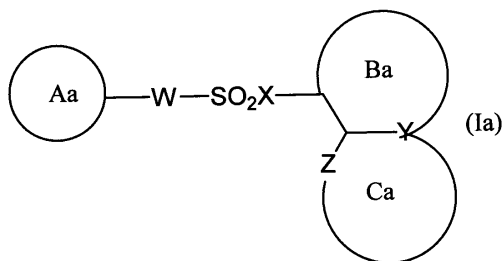
(式中、A a 環は保護されていてもよい請求項 1 記載の A 環を意味し、W は請求項 1 記載と同じ意味を示す) で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式 (III)

【化 3】



(式中、X、Y および Z は請求項 1 記載と同じ意味を示し、B a 環は保護されていてもよい請求項 1 記載の B 環を、C a 環は保護されていてもよい請求項 1 記載の C 環を意味する) で表わされる化合物を反応させ、一般式 (Ia)

【化 4】



(式中、Aa 環、Ba 環、Ca 環、W、X、Y および Z は前記と同じ意味を示す) とし、(I a) の化合物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項 9】

一般式 (IV)

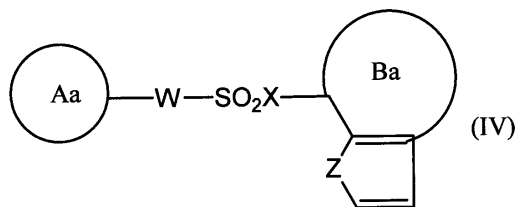
10

20

30

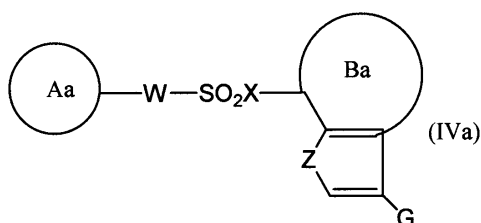
40

## 【化 5】



(式中、A a 環および B a 環は請求項 8 記載と同じ意味を示し、W、X および Z は請求項 1 記載と同じ意味を示す) で表わされる化合物をハロゲン化剤と反応させ、一般式 (IVa) 10

## 【化 6】

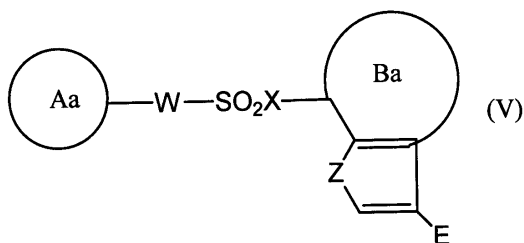


(式中、Aa 環、Ba 環、W、X および Z は前記と同じ意味を示し、G はハロゲン原子を示す) とし、(IVa) の化合物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。 20

## 【請求項 10】

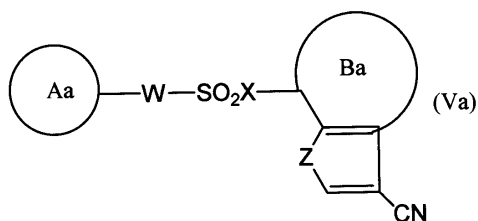
一般式 (V)

## 【化 7】



(式中、A a 環および B a 環は請求項 8 記載と同じ意味を、W、X および Z は請求項 1 記載と同じ意味を示し、E は脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基を意味する) で表わされる化合物を脱水剤と反応させ、一般式 (Va) 30

## 【化 8】

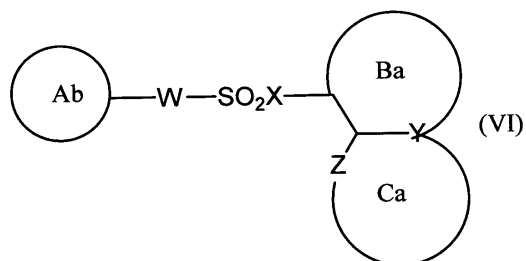


(式中、Aa 環、Ba 環、W、X および Z は前記と同じ意味を示す) とし、(Va) の化合物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。 40

## 【請求項 11】

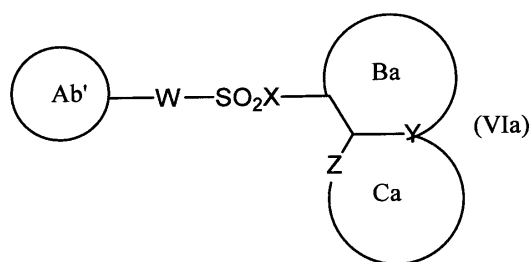
一般式 (VI)

## 【化 9】



(式中、A b 環は還元によりアミノ基へ変換可能な置換基を有する、保護されていてもよい請求項 1 記載の A 環を意味し、B a 環および C a 環は請求項 8 記載と同じ意味を示し、W、X、Y および Z は請求項 1 記載と同じ意味を示す) で表わされる化合物を還元剤と反応させ、一般式 (VIa)

## 【化 10】

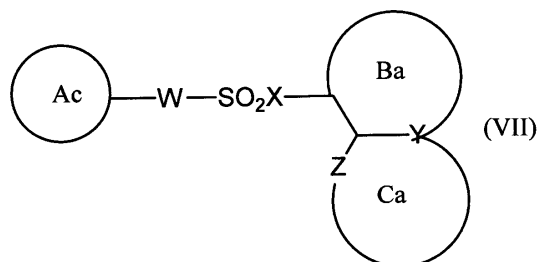


(式中、Ab' 環はアミノ基を有する、保護されていてもよい、請求項 1 記載の A 環を意味し、Ba 環、Ca 環、W、X、Y および Z は前記と同じ意味を示す) とし、(VIa) の化合物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

## 【請求項 12】

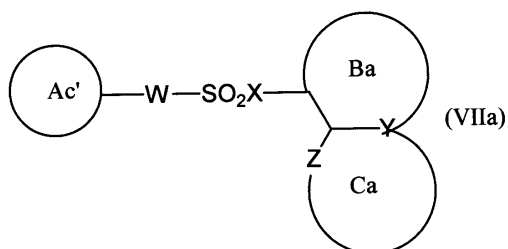
一般式 (VII)

## 【化 11】



(式中、A c 環は脱離基を環上または置換基中に有する、保護されていてもよい請求項 1 記載の A 環を意味し、B a 環および C a 環は請求項 8 記載と同じ意味を、W、X、Y および Z は請求項 1 記載と同じ意味を示す) で表わされる化合物を求核剤と反応させ、一般式 (VIIa)

## 【化 12】



(式中、A c ' 環は、アミノ基、水酸基またはメルカプト基を有する、保護されていても

よい請求項 1 記載の A 環を意味し、B a 環、C a 環、W、X、Y および Z は前記と同じ意味を示す) とし、(V I I a) の化合物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 記載の スルホンアミド誘導体 またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は新規な スルホンアミド誘導体、その製造法及び該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。 10

【0002】

【従来の技術】

癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロホスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチンなど多くの薬剤があるが、いずれもその抗腫瘍効果は不十分であり、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されている。

【0003】

また、芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物としては、4 - アミノベンゼンスルホンアミド誘導体 (特公昭 43 - 3093)、2 - スルファニルアミド - キノキサリン誘導体 (特開昭 62 - 426 ) および N - (2 - アニリノ - 3 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド誘導体 (特開平 5 - 39256 ) が報告されている。芳香族スルホン酸エステル系抗腫瘍性化合物についてはまだ報告がない。 20

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた抗腫瘍活性を有し、従来の抗腫瘍性化合物とは基本骨格が異なる新規 スルホンアミド誘導体 の提供を目的とする。さらに該化合物の製造法および該化合物を有効成分とする医薬組成物をも提供することを目的とする。 30

【0005】

【課題を解決するための手段】

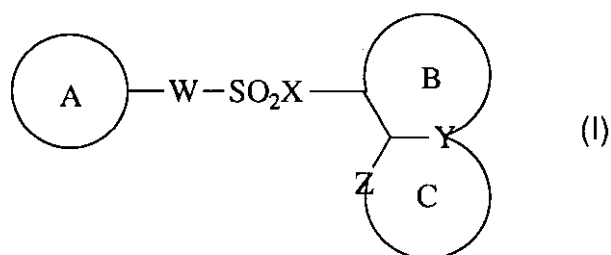
本発明者らは、上記趣旨に鑑み、優れた抗腫瘍性化合物を求めて鋭意研究を行ってきた結果、二環式ヘテロ環を有する 新規スルホンアミド誘導体 が優れた抗腫瘍活性を有し、かつ低毒性であることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は一般式 (I)

【0007】

【化 8】



【0008】

(式中、A 環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、B 環は置換基を有していてもよい、6 員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を 1 個の 50

み含む不飽和 6 員ヘテロ環を、C 環は置換基を有していてもよい、窒素原子を 1 または 2 個のみ含む 5 員ヘテロ環を、W は単結合または  $-CH=CH-$  を、X は  $-N(R^1)-$  を、Y は炭素原子または窒素原子を、Z は  $-N(R^2)-$  または窒素原子を、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、意味する。但し、(1) A 環が 4 - メチルベンゼンであり、W が単結合であり、X が  $-NH-$  であり、B 環がメトキシベンゼンであり、かつ C 環が無置換のイミダゾールである組み合わせ、(2) A 環が 4 - (アセトアミド) ベンゼンまたは 4 - アミノベンゼンであり、W が単結合であり、X が  $-NH-$  であり、B 環が無置換のベンゼンであり、かつ C 環が無置換のピラゾールである組み合わせ、(3) Y が炭素原子であり C 環がイミダゾリル基である化合物、(4) 5, 5' - ジメチル - 7, 7' - ビス (p - トルエンスルホンアミド) - 2, 2' - ビスイミダゾール、および (5) 2 - アセチル - 7 - ベンゼンスルホンアミド - 3 - (2 - ベンゼンスルホンアミドエチル) - 6 - メトキシインドールを除く) で表わされる スルホンアミド誘導体 またはその薬理学的に許容される塩に関する。

#### 【0009】

上記一般式 (I) において、A 環の意味する「置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環」とは、芳香族炭化水素、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうち少なくとも 1 個を含む芳香族ヘテロ環であり、当該環上には置換基 1 ~ 3 個があってもよい。A 環に含まれる主な芳香環を例示すると、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、インドール、イソインドール、インドリジン、イミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾールなどがある。上記芳香環は置換基 1 ~ 3 個を有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なってもよい。置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン基、式  $-a-b$  [式中、a は単結合、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-O-(CH_2)_k-$ 、 $-S-(CH_2)_k-$  または  $-N(R^3)-(CH_2)_k-$  を、k は 1 ~ 5 の整数を、 $R^3$  は水素原子または低級アルキル基を、b は  $-CH_2-$ 、 $-d$  (式中、d は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン基、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基または低級アルコキシ基を意味する) を意味する] で示される基、式  $-a-e-f$  [式中、a は前記と同じ意味を、e は  $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  を、f は低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-b$  または  $-N(R^4)-(CH_2)_m-$ 、 $-b$  (式中、b は前記と同じ意味を示し、 $R^4$  は水素原子または低級アルキル基を、m は 1 ~ 5 の整数を意味する) を意味する] で示される基、式  $-a-g-h$  [式中、a は前記と同じ意味を示し、g は  $-C(O)-$  または  $-C(S)-$  を、h は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-b$  または  $-N(R^5)-(CH_2)_n-$ 、 $-b$  (式中、b は前記と同じ意味を示し、 $R^5$  は水素原子または低級アルキル基を、n は 1 ~ 5 の整数を意味する) を意味する] で示される基、式  $-a-N(R^6)-g-i$  [式中、a および g は前記と同じ意味を示し、 $R^6$  は水素原子または低級アルキル基を、i は水素原子、低級アルコキシ基または f (f は前記と同じ意味を示す) を意味する] で示される基、式  $-a-N(R^7)-e-f$  (式中、a、e および f は前記と同じ意味を示し、 $R^7$  は水素原子または低級アルキル基を意味する) で示される基、または式  $-(CH_2)_p-j-(CH_2)_q-b$  (式中、j は酸素原子または硫黄原子を意味し、b は前記と同じ意味を示し、p および q は同一または異なって 1 ~ 5 の整数を意味する) で示される基などを挙げることができる。

#### 【0010】

上記置換基例において、アミノ基が 2 個のアルキル基で置換されている場合には、これら

10

20

30

40

50



のアルキル基が結合して5または6員環を形成していてもよい。また、A環が水酸基またはメルカプト基を有する含窒素ヘテロ環である場合には、これらの基が共鳴構造をとることにより、オキソ基またはチオキソ基の形になっていてもよい。

B環の意味する「置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なってもよい。

C環の意味する「置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ピロール、ピラゾール、イミダゾールであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なってもよい。

10

B環およびC環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキソ基、式-C(O)-r(式中、rは水素原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基または水酸基を意味する)、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

#### 【0011】

上記一般式(I)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基(アミル基)、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などを挙げることができ、これらのうち、最も好ましい基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基を挙げることができる。

20

30

特に、「 $R^1$ および $R^2$ における低級アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基を意味する。

#### 【0012】

A環が有していてもよい置換基の定義中の低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。A環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基など上記の低級アルキル基から誘導される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。またハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

40

#### 【0013】

上記一般式(I)で示されるスルホンアミド誘導体は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物(I)の塩をも包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

#### 【0014】

50

また、これら化合物の水和物はもちろんのこと光学異性体が存在する場合はそれらすべてが含まれることはいうまでもない。また、本発明化合物は強い抗腫瘍活性を示すが、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて抗腫瘍活性を示す化合物をも包含する。またさらに、本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

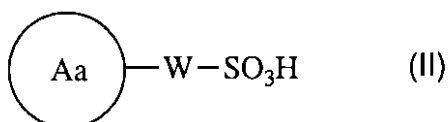
【 0 0 1 5 】

次に本発明化合物（Ⅰ）は種々の方法によって製造することができるが、それらのうち代表的な方法を示せば、以下の通りである。

1) 一般式（ⅠⅠ）

【 0 0 1 6 】

【化 9】

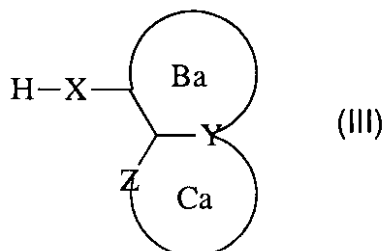


【 0 0 1 7 】

（式中、A a 環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、Wは前記と同じ意味を示す）で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式（ⅠⅠⅠ）

【 0 0 1 8 】

【化 1 0】



【 0 0 1 9 】

（式中、B a 環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、6 員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を 1 個のみ含む不飽和 6 員ヘテロ環を、C a 環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、窒素原子を 1 または 2 個のみ含む 5 員ヘテロ環を意味し、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す）で表わされる化合物を反応させることにより製造することができる。

【 0 0 2 0 】

スルホン酸（ⅠⅠ）の反応性誘導体としては、例えばハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物、N - スルホニルイミダゾリドなどのような一般的によく利用される反応性誘導体を挙げることができるが、特に好適な例はハロゲン化スルホニルである。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、エチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、あるいはこれらから選ばれた 2 種以上の混合溶媒などが利用され得る。また、本反応においてハロゲン化スルホニルを用いた場合の如く、反応の進行に伴い酸が遊離してくる場合には、適当な脱酸剤の存在下に行われるのが好ましいので、ピリジンのような塩基性溶媒の使用は特に好適である。中性溶媒を使用するときは、炭酸アルカリ、有機第 3 級アミンなどの塩基性物質を添加してもよい。勿論、使

10

20

30

40

50

用し得る溶媒はここに挙げたものに限定されるものではない。一般に本反応は室温で進行するが、必要に応じて冷却または加熱してもよい。反応時間は通常10分～20時間であるが、原料化合物の種類、反応温度によって任意に選ばれる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体 (I)を得ることが可能である。

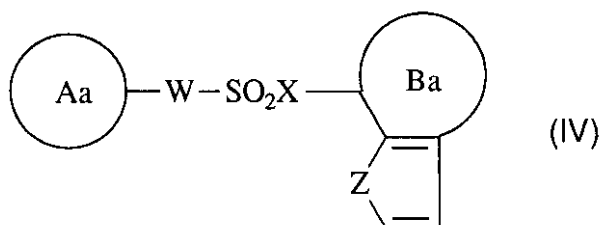
【0021】

2) 一般式 (IV)

【0022】

【化11】

10



【0023】

20

(式中、Aa環、Ba環、W、XおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物をハロゲン化剤と反応させることにより製造することができる。ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸イミド、N-ブromoコハク酸イミド、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、N-ブromoアセトアミド、塩素、臭素などを例示することができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、通常ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩化アルキル化合物やクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族塩化物等が使用されるが、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ピリジン、アセトニトリル等の水溶性溶媒も使用することができる。反応温度はハロゲン化剤および基質の種類によって異なるが、通常-50 から 100 の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体 (I)を得ることが可能である。

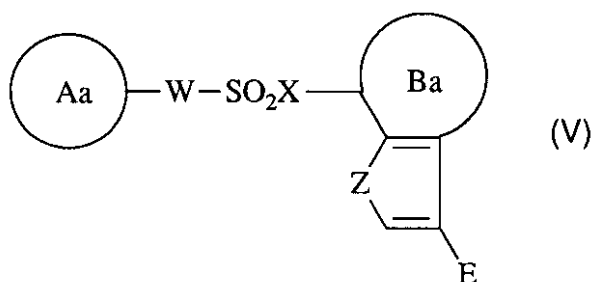
30

【0024】

3) 一般式 (V)

【0025】

【化12】



40

【0026】

(式中、Aa環、Ba環、W、XおよびZは前記と同じ意味を示し、Eは脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基を意味する)で表わされる化合物を脱水剤と反応させることにより製造することができる。脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基としては、例えば(ヒドロキシイミノ)メチル基、カルバモイル基などを挙げるができる。また、原料のア

50

ルデヒドまたはカルボン酸からまずオキシムまたは酸アミドを合成し、これを単離することなく脱水剤と反応させることも可能である。脱水剤としてはニトリルの合成に一般に用いられる方法、例えば無水酢酸、塩化チオニル、オキシ塩化リン、二酸化セレン、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、エチルエーテル、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用され得る。反応温度は脱水剤および基質の種類によって異なるが、通常 - 50 から 150 の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有する スルホンアミド誘導体 (I) を得ることが可能である。

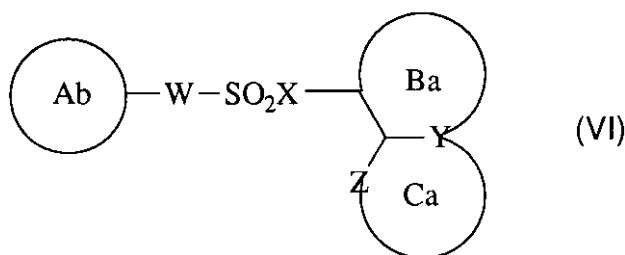
10

【0027】

4) 一般式 (V I)

【0028】

【化13】



20

【0029】

(式中、A b 環は、還元によりアミノ基へ変換可能な置換基を有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、B a 環、C a 環、W、X、Y および Z は前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物を還元剤と反応させることにより製造することができる。還元によりアミノ基へ変換可能な置換基としてはニトロ基、ニトロソ基、ヒドロキシアミノ基、アゾ基などがある。還元には、一般に用いられるニトロ基の還元法を使用することができるが、好ましい例としてはパラジウム - 炭素、酸化白金等を触媒とした接触還元や亜鉛、鉄またはスズと酸による還元等を挙げることができる。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、常圧または加圧下で行うことができる。得られた生成物において、水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基を有する スルホンアミド誘導体 (I) を得ることが可能である。

30

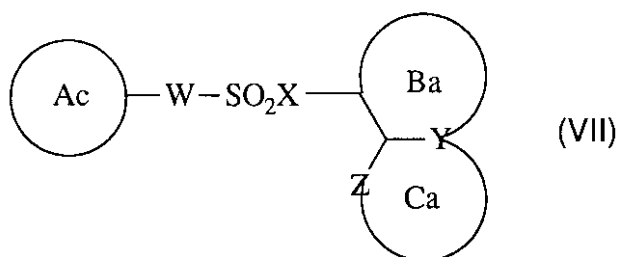
【0030】

5) 一般式 (V I I)

【0031】

【化14】

40



## 【 0 0 3 2 】

10

(式中、Ac環は、脱離基を環上または置換基中に有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、Ba環、Ca環、W、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を求核剤と反応させることにより製造することができる。脱離基としては、例えばハロゲン基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などを挙げることができる。求核剤としては、例えばアミン類、アルコール類、チオール類などを挙げることができる。アルコール類、チオール類などの場合にはアルカリ金属などとの塩の形で反応させてもよい。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、水などが利用され得る。反応温度は基質の種類によって異なるが、通常 - 50 から 150 の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体(Ⅰ)を得ることが可能である。

20

## 【 0 0 3 3 】

次に本発明に用いられる原料化合物(Ⅱ)およびその反応性誘導体ならびに(Ⅲ)を製造する方法について説明する。原料化合物(Ⅱ)およびその反応性誘導体には公知化合物および新規化合物が含まれる。新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、または、それらを組み合わせることにより製造することが可能である。例えば、新規スルホニルクロリドは Chem. Ber., 90, 841 (1957), J. Med. Chem., 6, 307 (1963), J. Chem. Soc.(c), 1968, 1265, Chem. Lett., 1992, 1483, J. Am. Chem. Soc., 59, 1837 (1937), J. Med. Chem., 23, 1376 (1980), J. Am. Chem. Soc., 70, 375 (1948), J. Am. Chem. Soc., 78, 2171 (1956)などに記載されている合成法を応用した方法により製造することができる。原料化合物(Ⅲ)には公知化合物および新規化合物が含まれる。原料化合物(Ⅲ)においてH-X-がアミノ基H<sub>2</sub>N-を意味する場合には、当該ニトロ化合物を一般的に利用されるニトロ基の還元法で還元することによりH<sub>2</sub>N体(Ⅲ)を得ることができる。還元法の好ましい例としてはパラジウム-炭素を触媒とした接触還元や亜鉛末-塩酸による還元などがある。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中常圧または加圧下で行うことができる。

30

40

## 【 0 0 3 4 】

原料化合物が新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、またはそれらを組み合わせることにより製造することが可能である。新規化合物は Can. J. Chem., 42, 1235 (1964), Chem. Abst., 59, 8855f (1963), Tetrahedron Lett., 30, 2129 (1989)などに記載された方法を応用して、例えば、次に示す経路で製造することが可能である。

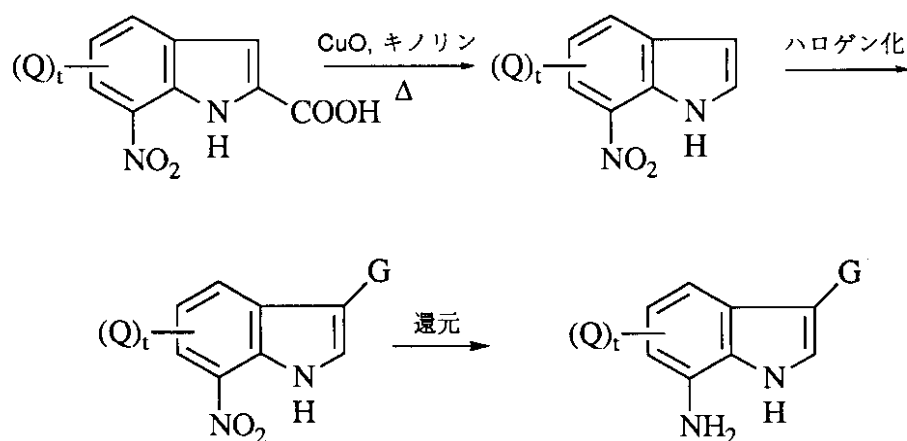
## 【 0 0 3 5 】

反応式 1

50

【 0 0 3 6 】

【 化 1 5 】



10

【 0 0 3 7 】

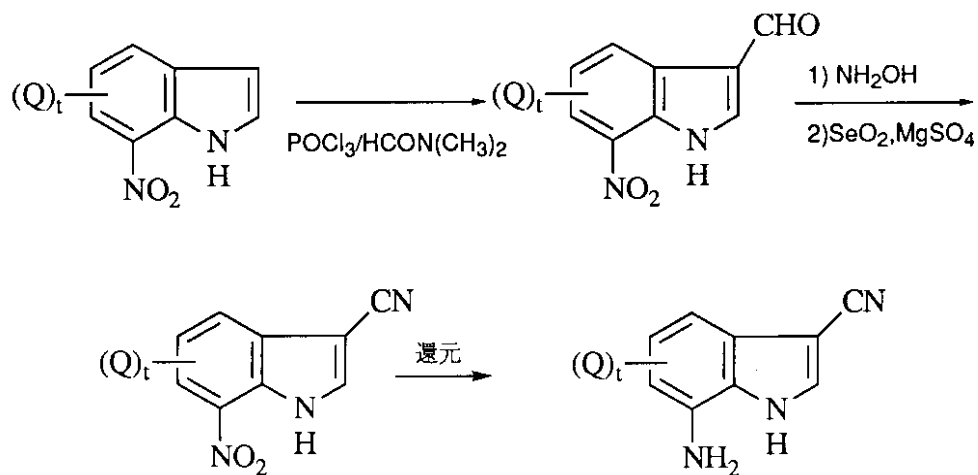
式中、Qは同一または異なった置換基を意味し、Gはハロゲン基を意味し、tは0～2の整数である。

反応式 2

20

【 0 0 3 8 】

【 化 1 6 】



30

【 0 0 3 9 】

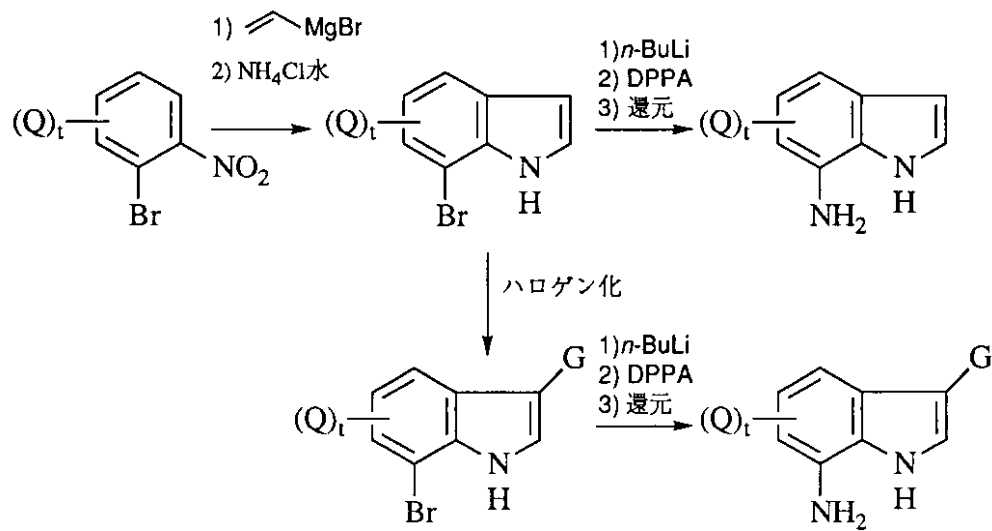
式中、Qおよびtは前記と同じ意味を示す。

反応式 3

40

【 0 0 4 0 】

【 化 1 7 】



10

【 0 0 4 1 】

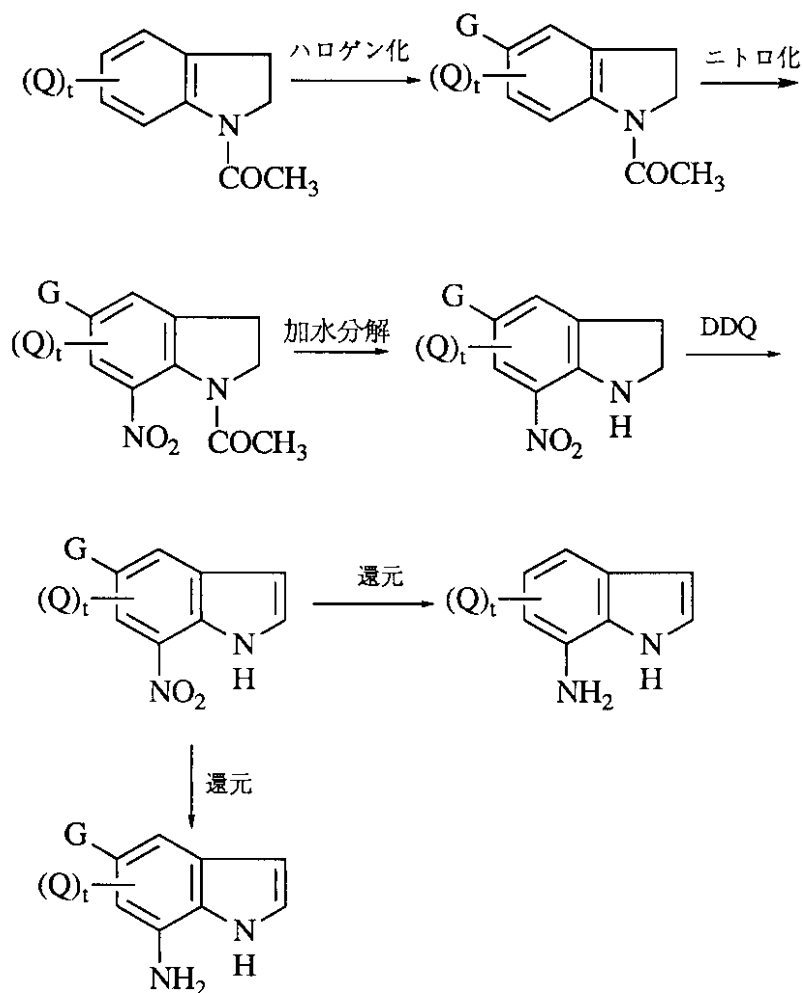
式中、Q、Gおよびtは前記と同じ意味を示し、DPPAはジフェニルホスホリルアジドを意味する。

反応式 4

20

【 0 0 4 2 】

【 化 1 8 】



10

20

## 【 0 0 4 3 】

式中、Q、Gおよびtは前記と同じ意味を示し、DDQは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンを意味する。

30

## 【 0 0 4 4 】

本発明化合物を医薬として使用する場合は、経口もしくは非経口的に投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり特に限定されないが、通常成人1日あたり10～6000mg、好ましくは約50～4000mg、さらに好ましくは100～3000mgでありこれを通常1日1～3回に分けて投与する。

## 【 0 0 4 5 】

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。

40

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

50



注射剤を調製する場合には、必要により主薬にpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもある。

懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルピタンモノラウレートなどを挙げることができる。

#### 【0046】

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルピタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

10

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

#### 【0047】

#### 【発明の効果】

次に本発明化合物の効果を実験例を示す。薬効評価の対照化合物として、公知の二環式ヘテロ環含有スルホンアミドである2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン(CQS;特開昭62-426)を使用した。

#### 【0048】

実験例1 colon38 細胞(マウス結腸癌細胞)に対する *in vitro* 抗腫瘍試験

20

10%牛胎児血清、ペニシリン(100単位/ml)、ストレプトマイシン(100μg/ml)、メルカプトエタノール( $5 \times 10^{-5}$  M)およびピルビン酸ナトリウム(1mM)を含むRPMI1640培地(三光純薬)に浮遊させた colon38 細胞を96穴平底マイクロプレートの各穴に  $2.5 \times 10^3$  個(0.1ml)ずつ播種し、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃で1日培養した。

#### 【0049】

本発明化合物をジメチルスルホキシドにて20mg/mlの濃度に溶解し、10%牛胎児血清-RPMI1640培養液で200μg/mlの濃度まで希釈した。これを最高濃度として10%牛胎児血清-RPMI1640培養液にて3倍系列希釈を行った。これを先に述べた colon38 細胞の培養プレートの各穴に0.1mlずつ加え、5%炭酸ガス含有培養器中37℃で3日間培養した。

30

#### 【0050】

培養後、MTT[3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド]溶液(3.3mg/ml)を0.05mlずつ各穴に加え、さらに2時間培養した。各穴から上清を吸引除去後、生成したホルマゼンをジメチルスルホキシド0.1mlで溶解し、マイクロプレートリーダーで540nmにおける吸光度を測定し、生細胞数の指標とした。以下の式より抑制率を算出し、50%抑制する被検化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

#### 【0051】

40

#### 【数1】

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

#### 【0052】

T: 被検化合物を添加した穴の吸光度

C: 被検化合物を添加しなかった穴の吸光度

50

得られた  $IC_{50}$  値を表 1 - 1 および表 1 - 2 に示す。

【 0 0 5 3 】

【 表 1 】

表 1-1：colon 38 細胞に対する in vitro 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	$IC_{50}(\mu g/ml)$	化合物 (実施例番号)	$IC_{50}(\mu g/ml)$	
2	0.54	36	0.11	10
3	0.23	37	0.19	
4	0.26	38	0.57	
6	0.17	40	0.27	
7	0.22	41	0.57	
8	0.09	42	0.25	
10	0.13	43	0.47	
13	0.63	45	0.44	20
14	0.23	46	0.47	
15	0.35	47	0.22	
17	0.13	48	0.23	
18	0.11	49	0.32	
19	0.10	50	0.22	
21	0.12	51	0.09	
22	0.69	52	0.14	
23	0.13	53	0.12	30
24	0.09	54	0.51	
26	0.17	55	0.59	
27	0.10	56	0.20	
28	0.12	57	0.66	
29	0.19	59	0.54	
32	0.17	60	0.08	
33	0.10	61	0.24	40
34	0.14	62	0.18	
35	0.14	63	0.12	

【 表 2 】

表 1-2: colon 38 細胞に対する in vitro 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (μg/ml)	化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
64	0.23	74	0.36
65	0.20	75	0.28
67	0.87	77	0.17
68	0.57	78	0.26
69	0.47	79	0.09
70	0.42	80	0.19
71	0.23	81	0.25
72	0.15	83	0.27
73	0.11	CQS	2.0

10

20

## 【0054】

実験例 2 colon 38 (マウス結腸癌) に対する in vivo 抗腫瘍試験

BDF<sub>1</sub> マウス(7週齢、雌)の体側皮下に約75mgのcolon 38 を移植した。本発明の化合物を 3.5%ジメチルスルホキシドと 6.5%ツイーン80を含む生理食塩水に懸濁し、移植した翌日より1日1回所定量を8日間腹腔内投与した。対照群には 3.5%ジメチルスルホキシドと 6.5%ツイーン80を含む生理食塩水を腹腔内投与した。対照群是一群10匹、薬剤投与群是一群6匹で実験を行った。

移植後21日目に腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。対照群に対する薬剤投与群の腫瘍増殖抑制率を下記式より求めた。

## 【0055】

## 【数2】

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

## 【0056】

T: 被検化合物投与群の平均腫瘍重量

C: 対照群の平均腫瘍重量

実験結果を表2に示す。

## 【0057】

## 【表3】

40

表2：colon 38 に対する in vivo 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg/日)	増殖抑制率 (%)	判定日 (21日目) における生存率
3	50	94	100
10	50	94	100
17	50	94	100
29	50	97	100
42	50	98	100
CQS	200	53	100

10

## 【0058】

実験例3 HCT116 (ヒト結腸癌) に対する in vivo 抗腫瘍試験

ヌ - ドマウス (BALB/c・nu/nu、7～8週齢、雌) の体側皮下に5～8×10<sup>6</sup> 個のHCT116を移植した。移植後約100mm<sup>3</sup> の腫瘍体積になる約7日後より本発明化合物を 3.5%ジメチルスルホキシドと 6.5% ツイーン80を含む生理食塩水に懸濁し、1日1回所定量を4日間腹腔内投与した。対照群には3.5%ジメチルスルホキシドと 6.5% ツイーン80を含む生理食塩水を腹腔内投与した。対照群は一群10匹、薬剤投与群は一群5匹で実験を行った。投与開始後21日目に腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。対照群に対する薬剤投与群の腫瘍増殖抑制率を下記式より求めた。

20

## 【0059】

## 【数3】

30

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

## 【0060】

T：被検化合物投与群の平均腫瘍重量

C：対照群の平均腫瘍重量

実験結果を表3に示す。

## 【0061】

40

## 【表4】

表3：HCT116 に対する in vivo 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg/日)	増殖抑制率 (%)	判定日 (21日目) における生存率
4	100	97	100
19	50	88	100
21	100	95	100
23	100	87	100
28	100	77	100
29	100	80	100
33	50	74	100
37	100	93	100
46	50	84	100
53	50	86	100
72	100	87	100
73	50	78	100
CQS	200	33	100

## 【0062】

上記実験例から明らかなように本発明化合物は優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用である。

## 【0063】

## 【実施例】

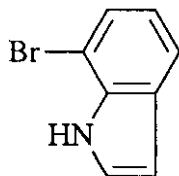
次に、本発明化合物の原料化合物の製造を示す製造例および発明化合物の代表的化合物について実施例を挙げるが、本発明がこれらのみに限定されるものではない。

## 製造例 1

## 7 - プロモ - 1 H - インドール

## 【0064】

## 【化19】



## 【0065】

2 - プロモニトロベンゼン 5.05 g (25ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (250 ml) に窒素雰囲気下 - 40 でビニルマグネシウムブロミド 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 100 ml (100ミリモル) を加え、そのまま 40 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 500 ml 中に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

し、表題化合物 2.89 g を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.56 (1H, dd,  $J = 2.9, 1.8\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, t,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 11.16 - 11.46 (1H, br m)

【0066】

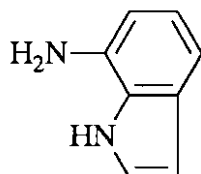
製造例 2

7-アミノ-1H-インドール

【0067】

10

【化20】



製造例 1 の化合物 2.70 g (13.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) に窒素雰囲気下 -70 で n-ブチルリチウム 2.5 M ヘキサン溶液 16.5 ml (41.3 ミリモル) を滴下し、-70 で 15 分間、ついで -20 ~ -10 で 30 分間 20 攪拌した。 -70 に再び冷却後、ジフェニルホスホリルアジド 3.9 ml (18 ミリモル) を滴下し、-70 で 1 時間、ついで -40 で 1 時間攪拌した。ナトリウム ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム ハイドライド 3.4 M トルエン溶液 22.3 ml (75.8 ミリモル) を -40 で加えた後、-30 ~ -20 で 30 分間、ついで室温で 30 分間攪拌した。pH 7.0 リン酸緩衝液を加え、不溶物を濾取し、濾液をエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.29 g を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 5.01 (2H, br s), 30 6.25 - 6.33 (2H, m), 6.70 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.3\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, dd,  $J = 7.9, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 10.48 - 10.72 (1H, br m)

【0068】

製造例 1 および 2 と同様にして、2-プロモニトロベンゼン誘導体から以下の原料化合物を合成した。

7-アミノ-4-メトキシ-1H-インドール

7-アミノ-4-プロモ-1H-インドール

【0069】

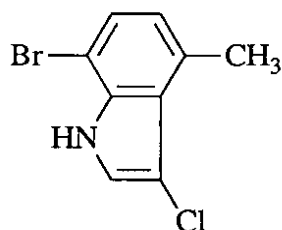
製造例 3

40

7-プロモ-3-クロロ-4-メチル-1H-インドール

【0070】

【化21】



## 【0071】

10

2 - ブロモ - 5 - メチルニトロベンゼンから製造例 1 と同様にして合成した 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1 H - インドール 5 . 8 g ( 2 7 . 6 ミリモル ) のアセトニトリル溶液 ( 2 5 0 m l ) に N - クロロコハク酸イミド 4 . 0 g ( 3 0 . 0 ミリモル ) を加え室温で一晩攪拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 0 m l を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 6 . 7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 2 . 7 4 ( 3 H , s ) , 6 . 7 5 - 7 . 2 6 ( 3 H , m ) , 8 . 2 3 ( 1 H , br s )

## 【0072】

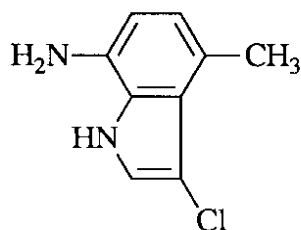
製造例 4

20

7 - アミノ - 3 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - インドール

## 【0073】

【化22】



30

## 【0074】

製造例 3 の化合物 6 . 3 7 g ( 2 6 . 1 ミリモル ) から製造例 2 と同様にして表題化合物 2 . 6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 2 . 7 0 ( 3 H , s ) , 6 . 3 9 - 7 . 1 4 ( 3 H , m ) , 8 . 1 5 ( 1 H , br s )

## 【0075】

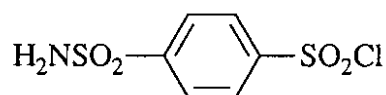
製造例 5

4 - スルファモイルベンゼンスルホニルクロリド

40

## 【0076】

【化23】



## 【0077】

4 - アミノベンゼンスルホンアミド 6 . 4 g ( 3 7 . 2 ミリモル ) を水 1 2 . 5 m l と

50

濃塩酸 6.3 ml の混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム 2.56 g (37.1 ミリモル) の飽和水溶液を 0 以下で滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸 35 ml に飽和させ、塩化第二銅・2 水和物 1.5 g を加えた液) に氷冷、攪拌下加えた。10 分後反応液を氷水に注ぎ、沈澱を濾取、水洗した。沈澱をテトラヒドロフランに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 3.5 g を得た。

【0078】

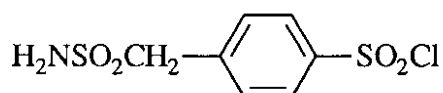
製造例 6

4 - (スルファモイルメチル) ベンゼンスルホニルクロリド

【0079】

10

【化24】



【0080】

4 - ニトロフェニルメタンスルホンアミド 5.0 g (23.1 ミリモル) を 90 % 酢酸に懸濁し、パラジウム - 炭素存在下常温常圧で水素添加した。触媒を濾去後濃縮乾固し、4 - アミノフェニルメタンスルホンアミド 4.3 g を得た。これを水 40 ml と濃塩酸 4.1 ml の混液に加え、攪拌した。0 以下で亜硝酸ナトリウム 1.63 g (23.6 ミリモル) の飽和水溶液を滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸 30 ml に飽和させ、塩化第二銅・2 水和物 0.97 g を加えた液) に氷冷、攪拌下加えた。室温で 40 分攪拌後反応液を氷水中に注ぎ、食塩を飽和させた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 1.7 g を得た。

20

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO -  $d_6$ ) (ppm) : 4.26 (2H, s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ )

【0081】

製造例 5 または 6 と同様にして以下の化合物を合成した。

30

4 - (N - メチルスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4 - (N - エチルスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4 - (N - メトキシスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4 - [(メタンスルホンアミド)メチル] ベンゼンスルホニルクロリド

4 - (N - メチルメタンスルホンアミド) ベンゼンスルホニルクロリド

4 - (1 - ピロリジニルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド

4 - (1 - ピロリジニルカルボニル) ベンゼンスルホニルクロリド

3 - シアノベンゼンスルホニルクロリド

4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド

4 - [(N - メチルメタンスルホンアミド)メチル] ベンゼンスルホニルクロリド

40

【0082】

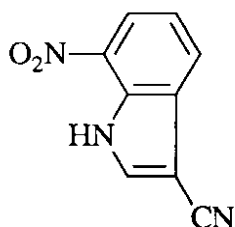
製造例 7

3 - シアノ - 7 - ニトロ - 1H - インドール

【0083】

【化25】





## 【 0 0 8 4 】

10

3 - ホルミル - 7 - ニトロ - 1 H - インドール 10 . 15 g ( 53 . 4 ミリモル ) をジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 3 . 93 g ( 56 . 0 ミリモル ) とピリジン 4 . 5 ml ( 55 . 6 ミリモル ) を加えた。70 - 80 で2時間加熱攪拌後、二酸化セレン 6 . 3 g ( 56 . 8 ミリモル ) と硫酸マグネシウム約5 g を加えた。70 - 80 でさらに 2 . 5 時間加熱後、不溶物を濾去し、濃縮した。水を加えて析出した結晶を濾取し、水、エチルエーテルで順次洗浄した。結晶をテトラヒドロフランとアセトンの混液に溶解し、不溶物を濾去した。濃縮後、酢酸エチルを加え結晶を濾取し、表題化合物 8 . 61 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 7 . 48 ( 1 H , t ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  ) , 8 . 17 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  ) , 8 . 27 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  ) , 8 . 47 ( 1 H , s ) , 12 . 70 - 13 . 00 ( 1 H , br )

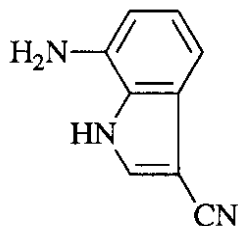
## 【 0 0 8 5 】

製造例 8

7 - アミノ - 3 - シアノ - 1 H - インドール

## 【 0 0 8 6 】

## 【 化 2 6 】



30

## 【 0 0 8 7 】

製造例 7 の化合物 2 . 80 g ( 15 . 0 ミリモル ) をメタノール 100 ml に懸濁し、パラジウム - 炭素存在下常温常圧で水素添加した。触媒を濾別後、濃縮乾固し、表題化合物 2 . 31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 5 . 32 , 5 . 34 ( 2 H , s + s ) , 6 . 47 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 81 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$  ) , 6 . 94 ( 1 H , dd ,  $J = 7 . 9 , 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 8 . 13 ( 1 H , s ) , 11 . 55 - 11 . 90 ( 1 H , br ) ,

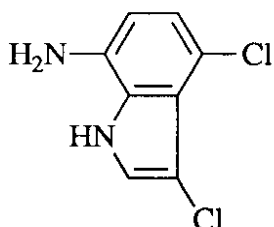
## 【 0 0 8 8 】

製造例 9

7 - アミノ - 3 , 4 - ジクロロ - 1 H - インドール

## 【 0 0 8 9 】

## 【 化 2 7 】



## 【0090】

10

2 - ブロモ - 5 - クロロニトロベンゼンから製造例 1 と同様にして得られた 7 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 H - インドールを製造例 3 と同様にしてまず塩素化し、ついで製造例 2 と同様にしてブロモ基をアミノ基へ変換することにより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 5.26 (2H, s), 6.29 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.45 - 7.51 (1H, m), 11.08 - 11.27 (1H, m)

## 【0091】

同様にして、7 - アミノ - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシ - 3 - クロロ - 1 H - インドールを合成した。

## 【0092】

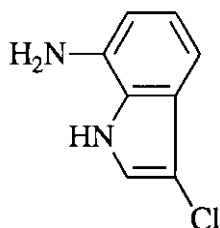
20

製造例 10

7 - アミノ - 3 - クロロ - 1 H - インドール

## 【0093】

## 【化28】



30

## 【0094】

7 - ニトロ - 1 H - インドール 1.076 g (6.64 ミリモル) をアセトニトリル 30 ml に溶解し、N - クロロコハク酸イミド 920 mg (6.89 ミリモル) を加えた。室温で 36 時間攪拌後、飽和重曹水を加え、沈殿を濾取、水洗し、3 - クロロ - 7 - ニトロ - 1 H - インドール 1.2 g を得た。この粉末 863 mg (4.39 ミリモル) をエタノール 10 ml に懸濁し、塩化第一スズ・2 水和物 4.95 g (21.9 ミリモル) と濃塩酸 100  $\mu\text{l}$  を加えた。30 分間加熱還流後、飽和重曹水を加え、不溶物を濾去した。酢酸エチルを加えて抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 490 mg を得た。

40

表題化合物は 3 - クロロ - 7 - ニトロ - 1 H - インドールを白金 - 炭素触媒存在下常温常圧で水素添加しても得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 5.14 (2H, s), 6.36 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.0\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J = 7.9, 0.73\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.5\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 10.85 (1H, br s)

## 【0095】

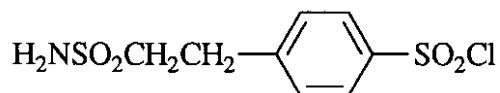
製造例 11

4 - (2 - スルファモイルエチル) ベンゼンスルホニルクロリド

50

【 0 0 9 6 】

【 化 2 9 】



【 0 0 9 7 】

10

クロロスルホン酸 2.4 g (36.5 ミリモル) に、氷冷下 2 - フェニルエタンスルホンアミド 1.3 g (7.3 ミリモル) を 20 分かけて加え、室温でさらに 90 分攪拌した。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 1.6 g を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO -  $d_6$ ) (ppm) : 2.97 - 3.02 (2H, m), 3.21 - 3.26 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ )

【 0 0 9 8 】

同様にして以下の原料化合物を合成した。

4 - [ 2 - (メチルスルホニル)エチル ] ベンゼンスルホニルクロリド

20

4 - [ 2 - (N - メチルメタンスルホンアミド)エチル ] ベンゼンスルホニルクロリド

4 - [ 2 - (メタンスルホンアミド)エチル ] ベンゼンスルホニルクロリド

4 - (N - メチルアセトアミド) ベンゼンスルホニルクロリド

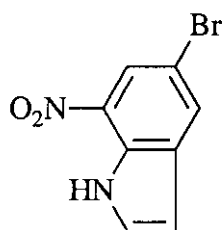
【 0 0 9 9 】

製造例 12

5 - ブロモ - 7 - ニトロ - 1H - インドール

【 0 1 0 0 】

【 化 3 0 】



30

【 0 1 0 1 】

1 - アセチル - 5 - ブロモ - 7 - ニトロインドリン 5.05 g (17.7 ミリモル) をエタノール 6 ml と 6 N 塩酸 40 ml の混液に加え、3 時間加熱還流した。炭酸ナトリウムを加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5 - ブロモ - 7 - ニトロインドリン 4.13 g を得た。この化合物 301 mg (1.24 ミリモル) をトルエン 10 ml に加え、次に 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン 580 mg (2.55 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 3.5 時間加熱還流後、不溶物を濾去し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 252 mg を得た。

40

【 0 1 0 2 】

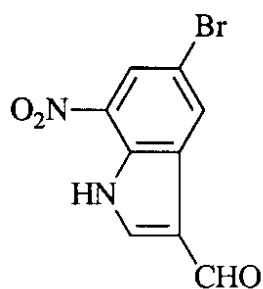
製造例 13

5 - ブロモ - 3 - ホルミル - 7 - ニトロ - 1H - インドール

50

【 0 1 0 3 】

【 化 3 1 】



10

【 0 1 0 4 】

ジメチルホルムアミド 1.0 g (14ミリモル)に窒素雰囲気下0 でオキシ塩化リン 210 mg (1.4ミリモル)を加え、30分間攪拌した。製造例12の化合物 240 mg (1.0ミリモル)を0 で加え、0 で20分間、ついで 100 で30分間攪拌した。反応混合液を氷冷後氷水に注ぎ、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 7-8に保ちながら30分間攪拌した。生じた沈澱を濾取、水洗後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 239 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 8.31 (1H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ), 10.05 (1H, s), 12.89 (1H, br s) 20

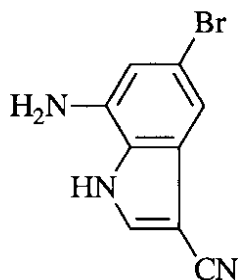
【 0 1 0 5 】

製造例14

7 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - シアノ - 1 H - インドール

【 0 1 0 6 】

【 化 3 2 】



30

【 0 1 0 7 】

製造例13の化合物から製造例7と同様にして得られた5-ブロモ-3-シアノ-7-ニトロ-1H-インドール 214 mg (0.8ミリモル)をメタノール10 mlとテトラヒドロフラン10 mlの混液に溶解した。酸化白金の存在下、3.0 kg /  $\text{cm}^2$  で水素添加後、触媒を濾去、濃縮乾固し、表題化合物 189 mgを得た。 40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 5.68 - 5.71 (2H, m), 6.60 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s)

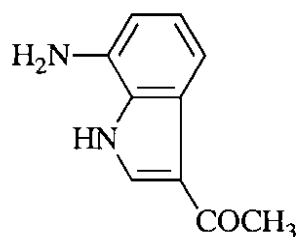
【 0 1 0 8 】

製造例15

3 - アセチル - 7 - アミノ - 1 H - インドール

【 0 1 0 9 】

【 化 3 3 】



## 【 0 1 1 0 】

10

窒素雰囲気下、7 - ニトロ - 1 H - インドール 1 . 2 g ( 7 . 5 ミリモル ) のジクロロメタン溶液 ( 5 0 m l ) に 0 でジメチルアルミニウムクロリド 1 . 0 M ヘキサン溶液 1 1 m l ( 1 1 ミリモル ) を加えた。ついで、0 で塩化アセチル 2 . 1 m l ( 2 9 . 5 ミリモル ) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応系に飽和塩化アンモニウム水を加え、生じた沈澱を濾取した。この沈澱を熱エタノールで十分に洗浄し、洗液を濾液と合わせ、濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3 - アセチル - 7 - ニトロ - 1 H - インドールを得た。これをメタノール 1 0 0 m l に溶解し、パラジウム - 炭素存在下、常温常圧で水素添加した。触媒を濾去後濃縮乾固し、表題化合物 7 9 0 m g を得た。

20

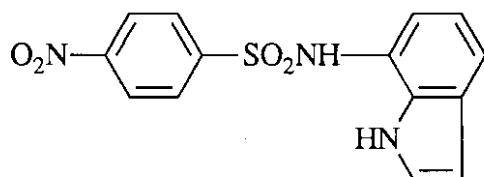
## 【 0 1 1 1 】

## 実施例 1

N - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド

## 【 0 1 1 2 】

## 【 化 3 4 】



30

## 【 0 1 1 3 】

製造例 2 の化合物 1 . 5 0 g ( 1 1 . 3 ミリモル ) をピリジン 4 0 m l に溶解し、室温攪拌下 4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド 2 . 5 7 g ( 1 1 . 6 ミリモル ) を加えた。室温で一晩攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと 0 . 2 N 塩酸を加えた。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 3 . 5 0 g を得た。

40

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( p p m ) : 6 . 4 2 ( 1 H , d d ,  $J$  = 2 . 8 , 2 . 0 H z ) , 6 . 6 6 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 6 H z ) , 6 . 8 3 ( 1 H , d d ,  $J$  = 8 . 0 , 7 . 6 H z ) , 7 . 3 1 ( 1 H , d d ,  $J$  = 3 . 2 , 2 . 8 H z ) , 7 . 3 6 ( 1 H , d ,  $J$  = 8 . 0 H z ) , 7 . 9 4 - 8 . 0 2 ( 2 H , m ) , 8 . 3 0 - 8 . 3 8 ( 2 H , m ) , 1 0 . 2 3 ( 1 H , s ) , 1 0 . 7 4 - 1 0 . 8 7 ( 1 H , m )

## 【 0 1 1 4 】

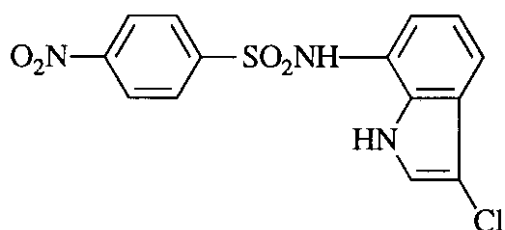
## 実施例 2

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド

## 【 0 1 1 5 】

50

## 【化 3 5】



10

## 【0116】

実施例 1 の化合物 8.98 g (28.3 ミリモル) をジクロロメタン 280 ml とジメチルホルムアミド 7 ml の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下撹拌しながら N-クロロコハク酸イミド 4.16 g (31.2 ミリモル) を加えた。室温で 1.5 時間撹拌後、水 50 ml を加え液量が約 80 ml になるまで濃縮した。酢酸エチルと 0.2 N 塩酸を加えて有機層を分取し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 7.98 g を得た。

融点: 199.5 - 200.5 (クロロホルムから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.72 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J = 8.0$ , 7.6 Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.47 - 7.53 (1H, m), 7.92 - 8.02 (2H, m), 8.30 - 8.41 (2H, m), 10.33 (1H, s), 11.07 - 11.22 (1H, m)

20

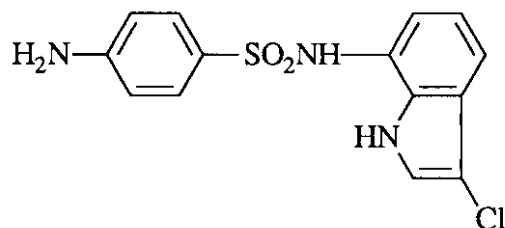
## 【0117】

## 実施例 3

4-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

## 【0118】

## 【化 3 6】



30

## 【0119】

実施例 2 の化合物 7.98 g (22.7 ミリモル) をメタノール 220 ml に溶解し、撹拌しながら加熱還流した。これに 10 分間隔で濃塩酸 10 ml と亜鉛末 7.40 g を 3 回加え、さらに 10 分間還流した。冷却後、大過剰の重曹を加えて中和し、不溶物を濾取した。濾液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、2 N 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 7.21 g を得た。

40

融点: 174.5 - 176 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 5.97 (2H, br s), 6.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J = 8.0$ , 7.6 Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (

50

1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 9 . 5 6 ( 1 H , s ) , 10 . 8 6 - 10 . 9 8 ( 1 H , m )

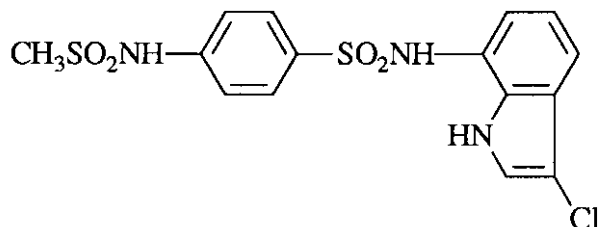
【 0 1 2 0 】

実施例 4

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メタンスルホンアミド ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 1 2 1 】

【 化 3 7 】



10

【 0 1 2 2 】

実施例 3 の化合物 68 mg ( 0 . 211 ミリモル ) をピリジン 1 ml に溶解し、メタン  
スルホニルクロリド 15  $\mu$ l ( 0 . 194 ミリモル ) を加えた。室温で一晩攪拌後、  
重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水で順次洗浄後、硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合  
物 76 mg を得た。

20

融点：213 . 5 - 214 ( 分解 ) ( エタノール - n - ヘキサンから再結晶 )

$^1$  H - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 3 . 08 ( 3 H , s ) , 6 .  
83 ( 1 H , d , J = 7 . 5 H z ) , 6 . 96 ( 1 H , dd , J = 7 . 9 ,  
7 . 7 H z ) , 7 . 23 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 24 ( 1 H , d  
 , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 47 ( 1 H , d , J = 2 . 7 H z ) , 7 . 68 ( 2 H  
 , d , J = 8 . 8 H z ) , 9 . 92 ( 1 H , br s ) , 10 . 38 ( 1 H ,  
br s ) , 10 . 99 ( 1 H , br s )

30

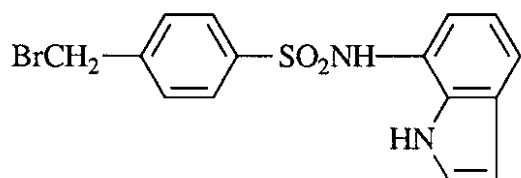
【 0 1 2 3 】

実施例 5

4 - ブロモメチル - N - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 1 2 4 】

【 化 3 8 】



40

【 0 1 2 5 】

4 - ブロモメチルベンゼンスルホニルクロリドと製造例 2 の化合物を等モルのピリジン存  
在下テトラヒドロフラン中室温で反応させ、実施例 1 と同様に処理して表題化合物を得た

$^1$  H - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 4 . 70 ( 2 H , s ) , 6 .  
40 ( 1 H , dd , J = 3 . 1 , 1 . 1 H z ) , 6 . 71 ( 1 H , ddd ,  
J = 7 . 4 , 3 . 2 , 0 . 92 H z ) , 6 . 81 ( 1 H , ddd , J = 8 . 1

50

, 7.4, 0.92 Hz), 7.29 - 7.32 (2H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.96 (1H, br s), 10.75 (1H, br s)

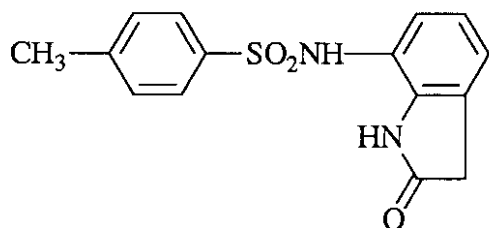
【0126】

実施例 6

N - ( 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - 7 - イル ) - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド

【0127】

【化39】



10

【0128】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点：246 付近から徐々に分解し始め、267 - 269 で急速に分解（ジオキサンから再結晶） 20

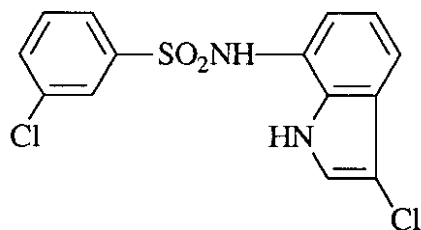
【0129】

実施例 7

3 - クロロ - N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【0130】

【化40】



30

【0131】

実施例 1 と同様にして合成した 3 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド 2.18 g ( 7.11 ミリモル ) を実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物 1.86 g を得た。

融点：180 - 181 (ジクロロメタン - ジイソプロピルエーテルから再結晶)

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ( ppm ) : 6.73 ( 1H , d , J = 7.6 Hz ) , 6.97 ( 1H , dd , J = 8.0 , 7.6 Hz ) , 7.30 ( 1H , d , J = 8.0 Hz ) , 7.45 - 7.51 ( 1H , m ) , 7.51 - 7.76 ( 4H , m ) , 10.09 ( 1H , s ) , 11.02 - 11.18 ( 1H , m ) 40

【0132】

実施例 8

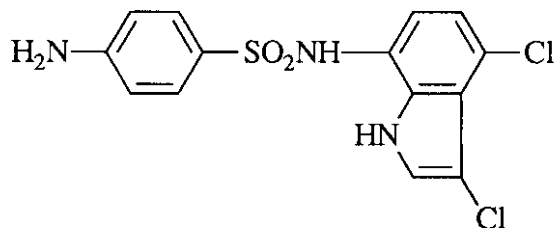
4 - アミノ - N - ( 3 , 4 - ジクロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【0133】

【化41】

50





## 【0134】

10

実施例 1 と同様にして合成した N - ( 3 , 4 - ジクロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド 2 . 4 3 g ( 6 . 2 9 ミリモル ) から実施例 3 と同様にして表題化合物 2 . 0 3 g を得た。

融点 : 2 0 5 - 2 0 6 . 5 ( 分解 ) ( エタノール - n - ヘキサンから再結晶 )

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 6 . 0 0 ( 2 H , s ) , 6 . 5 0 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 6 . 7 7 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 4 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 7 . 3 5 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 5 1 - 7 . 5 8 ( 1 H , m ) , 9 . 5 7 ( 1 H , s ) , 1 1 . 2 0 - 1 1 . 3 8 ( 1 H , m )

## 【0135】

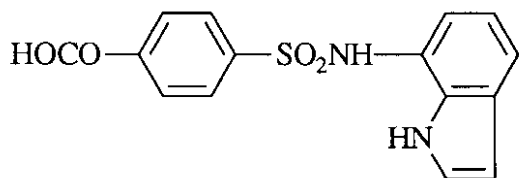
20

実施例 9

4 - [ N - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) スルファモイル ] 安息香酸

## 【0136】

## 【化 4 2】



30

## 【0137】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 6 . 4 0 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 9 , 1 . 9 \text{ Hz}$  ) , 6 . 6 7 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 2 ( 1 H , dd ,  $J = 7 . 9 , 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 3 1 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 9 , 2 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 3 3 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$  ) , 7 . 8 1 - 7 . 8 8 ( 2 H , m ) , 7 . 9 9 - 8 . 0 7 ( 2 H , m ) , 1 0 . 0 7 ( 1 H , s ) , 1 0 . 7 3 - 1 0 . 8 3 ( 1 H , m ) , 1 3 . 3 0 - 1 3 . 5 8 ( 1 H , b

40

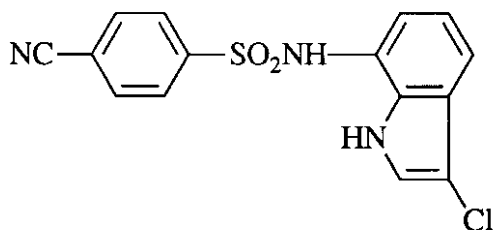
## 【0138】

実施例 10

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

## 【0139】

## 【化 4 3】



## 【0140】

実施例1と同様にして合成した4-シアノ-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼン  
スルホンアミド 100mgから実施例2と同様にして表題化合物76mgを得た。 10

融点：210-211 (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.71 (1H, dd,  $J=7.6, 0.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=8.0, 7.6\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=2.4, 0.8\text{Hz}$ ), 7.82-7.90 (2H, m), 7.97-8.05 (2H, m), 10.25 (1H, s), 11.04-11.15 (1H, m)

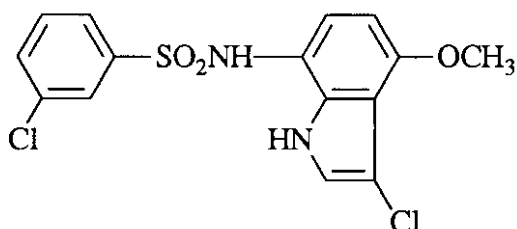
## 【0141】

実施例11

3-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼン  
スルホンアミド 20

## 【0142】

【化44】



30

## 【0143】

実施例1と同様にして合成した3-クロロ-N-(4-メトキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼン  
スルホンアミド 100mgから実施例2と同様にして表題化合物52mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 3.79 (3H, s), 6.37 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.24-7.31 (1H, m), 7.48-7.77 (4H, m), 9.76 (1H, s), 11.06-11.17 (1H, m)

## 【0144】

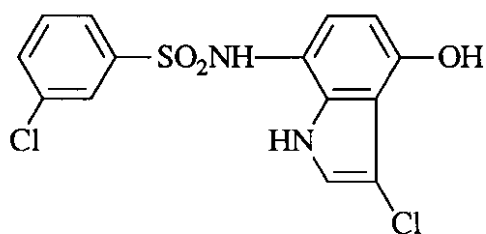
実施例12

3-クロロ-N-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼン  
スルホンアミド

## 【0145】

【化45】

40



## 【0146】

10

実施例1と同様にして合成したN-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド 220 mg (0.47ミリモル)を40%フッ化水素水溶液-アセトニトリル(1:10)混液(2ml)に加えた。室温で一晩攪拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 141 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.15 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.5\text{ Hz}$ ), 6.26 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.47-7.64 (4H, m), 9.54 (1H, s), 10.85 (1H, s)

20

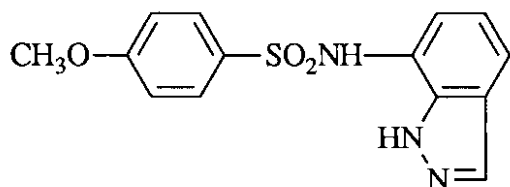
## 【0147】

実施例13

N-(1H-インダゾール-7-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

## 【0148】

## 【化46】



30

## 【0149】

実施例1と同様にして表題化合物を得た。

融点: 155 - 156 (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 3.77 (3H, s), 6.91-6.99 (2H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 8.01-8.07 (1H, m), 9.97 (1H, s), 12.61-12.72 (1H, m)

## 【0150】

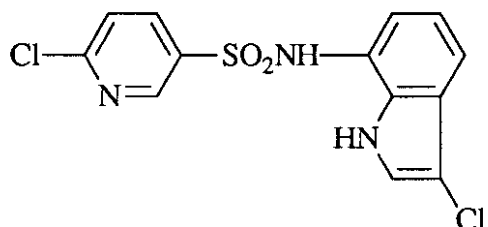
40

実施例14

6-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

## 【0151】

## 【化47】



## 【0152】

6 - クロロ - 3 - ピリジンスルホニルクロリドと製造例 2 の化合物を実施例 1 と同様に反応させて得られた 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) - 3 - ピリジンスルホンアミドを実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 6 . 7 3 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 7 Hz ) , 6 . 9 7 ( 1 H , dd ,  $J$  = 7 . 9 , 7 . 7 Hz ) , 7 . 3 0 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 9 Hz ) , 7 . 4 6 ( 1 H , d ,  $J$  = 2 . 6 Hz ) , 7 . 6 7 ( 1 H , d ,  $J$  = 8 . 4 Hz ) , 8 . 0 3 ( 1 H , dd ,  $J$  = 8 . 4 , 2 . 6 Hz ) , 8 . 6 2 ( 1 H , d ,  $J$  = 2 . 6 Hz ) , 10 . 1 8 - 10 . 3 4 ( 1 H , br ) , 11 . 0 6 - 11 . 1 7 ( 1 H , m )

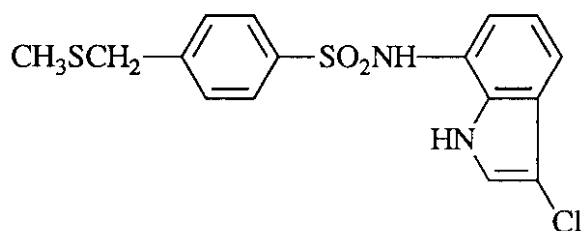
## 【0153】

実施例 15

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メチルチオメチル ) ベンゼンスルホンアミド

## 【0154】

【化 4 8】



## 【0155】

実施例 5 の化合物 1 . 9 7 g ( 5 . 3 7 ミリモル ) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、室温で 15 % ナトリウムメチルチオラート水溶液 10 ml ( 39 . 4 ミリモル ) と触媒量のメチルトリオクチルアンモニウムクロリドを加え一晩攪拌した。水 20 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メチルチオメチル ) ベンゼンスルホンアミド 1 . 5 1 g を得た。これを実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物 839 mg を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 1 . 8 7 ( 3 H , s ) , 3 . 7 0 ( 2 H , s ) , 6 . 7 7 ( 1 H , dd ,  $J$  = 7 . 6 , 2 . 1 Hz ) , 6 . 9 4 ( 1 H , dd ,  $J$  = 7 . 9 , 7 . 7 Hz ) , 7 . 2 4 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 9 Hz ) , 7 . 4 2 ( 2 H , d ,  $J$  = 8 . 2 Hz ) , 7 . 4 7 ( 1 H , d ,  $J$  = 2 . 6 Hz ) , 7 . 6 7 ( 2 H , d ,  $J$  = 8 . 4 Hz ) , 9 . 9 6 ( 1 H , br s ) , 11 . 0 1 ( 1 H , br s )

## 【0156】

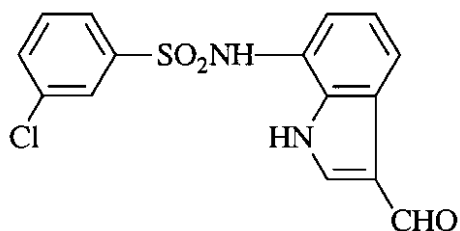
実施例 16

3 - クロロ - N - ( 3 - ホルミル - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミ

ド

【 0 1 5 7 】

【 化 4 9 】



10

【 0 1 5 8 】

ジメチルホルムアミド 14.5 ml 中に窒素雰囲気下撹拌しながらオキシ塩化リン 1.3 ml (13.9 ミリモル) を 10 以下で滴下した。約 5 で 30 分間撹拌後、実施例 1 と同様にして合成した 3-クロロ-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド 2.50 g (8.15 ミリモル) を 3 回に分けて加えた。約 5 でさらに 30 分間撹拌後、冷水 200 ml を加えた。1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応混合物の pH を約 14 にし、ついで 1 N 塩酸で pH を約 2 にした。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカ

20

ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.45 g を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.70 (1H, dd,  $J = 7.6, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.51 - 7.75 (4H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 8.22 - 8.28 (1H, m), 9.93 (1H, s), 10.17 (1H, s), 11.86 - 11.98 (1H, m)

【 0 1 5 9 】

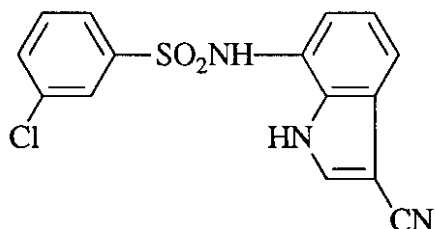
実施例 17

3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 1 6 0 】

【 化 5 0 】

30



40

【 0 1 6 1 】

実施例 16 の化合物 1.20 g (3.58 ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (18 ml) に撹拌下 70 ~ 80 でヒドロキシルアミン塩酸塩 274 mg (3.94 ミリモル) とピリジン 0.32 ml (3.96 ミリモル) を加えた。そのまま 2.5 時間撹拌した後、二酸化セレン 437 mg (3.94 ミリモル) と硫酸マグネシウム粉末約 100 mg を加えた。さらに 2 時間同温で撹拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えて不溶物を濾取した。濾液を 0.1 N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 678 mg を得た。

融点: 204.5 - 205 (酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶)

50

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.71 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.50 - 7.76 (4H, m), 8.17 - 8.25 (1H, m), 10.21 (1H, s), 11.92 - 12.09 (1H, m)

【0162】

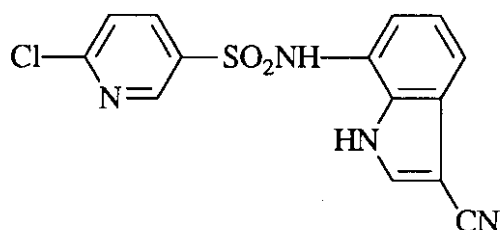
実施例 18

6 - クロロ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 3 - ピリジンスルホンアミド

【0163】

10

【化51】



20

【0164】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.77 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 10.34 - 10.48 (1H, br), 11.98 - 12.12 (1H, m)

【0165】

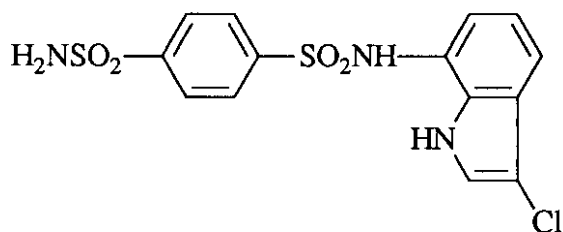
実施例 19

30

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - スルファモイルベンゼンスルホンアミド

【0166】

【化52】



40

【0167】

製造例 5 の化合物 767 mg (3.0 ミリモル) と製造例 2 の化合物 264 mg (2.0 ミリモル) を実施例 1 と同様に反応させ、処理し、N - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - スルファモイルベンゼンスルホンアミド 445 mg を得た。これを実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物 349 mg を得た。

融点 : 220 付近から部分的に黒く着色し始め、240 付近より徐々に分解 (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.75 (1H, d,  $J = 7$

50

. 6 H z ) , 6 . 9 6 ( 1 H , d d , J = 8 . 0 , 7 . 6 H z ) , 7 . 2 9 ( 1 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 7 . 5 0 ( 1 H , d , J = 2 . 8 H z ) , 7 . 5 8 ( 2 H , s ) , 7 . 9 0 - 7 . 9 8 ( 4 H , m ) , 1 0 . 2 3 ( 1 H , s ) , 1 1 . 0 7 - 1 1 . 1 7 ( 1 H , m )

【 0 1 6 8 】

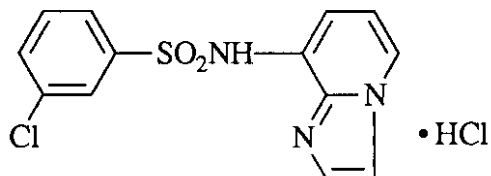
実施例 2 0

3 - クロロ - N - ( 8 - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジニル ) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【 0 1 6 9 】

【 化 5 3 】

10



【 0 1 7 0 】

2 , 3 - ジアミノピリジン 1 . 9 7 g ( 1 8 ミリモル ) をテトラヒドロフランと水の混液に溶解し、3 - クロロベンゼンスルホニルクロリド 1 . 9 0 g ( 9 . 0 ミリモル ) のテトラヒドロフラン溶液を加えた。室温で一晩攪拌後、濃縮し、水とジクロロメタンを加えた。有機層を分取し、器壁をこすり、析出した結晶を濾取し、N - ( 2 - アミノ - 3 - ピリジニル ) - 3 - クロロベンゼンスルホンアミド 1 . 4 1 g を得た。この結晶 5 3 0 m g ( 1 . 8 7 ミリモル ) をメタノールに溶解し、4 0 % クロロアセトアルデヒド水溶液 3 6 7 m g ( 1 . 8 7 ミリモル ) を加えた。4 時間加熱還流後、濃縮乾固し、残渣にメタノール少量を加え、結晶を濾取し、表題化合物 3 7 3 m g を得た。

融点： 2 1 0 付近より徐々に分解 ( エタノールから再結晶 )

【 0 1 7 1 】

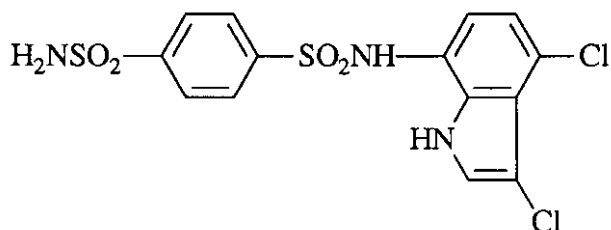
実施例 2 1

N - ( 3 , 4 - ジクロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - スルファモイルベンゼンスルホンアミド

【 0 1 7 2 】

【 化 5 4 】

30



40

【 0 1 7 3 】

製造例 5 の化合物 4 2 9 m g ( 1 . 6 8 ミリモル ) と製造例 9 の化合物 2 5 0 m g ( 1 . 2 4 ミリモル ) を実施例 1 と同様に反応させ、処理し、表題化合物 2 0 0 m g を得た。

融点： 2 8 2 付近より着色し始め、徐々に分解 ( エタノール - エチルエーテルから再結晶 )

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 6 . 6 2 ( 1 H , d , J = 8

50

. 1 H z ) , 6 . 9 5 ( 1 H , d , J = 8 . 1 H z ) , 7 . 5 3 - 7 . 6 2 ( 3 H , m ) , 7 . 8 7 - 7 . 9 9 ( 4 H , m ) , 1 0 . 1 7 - 1 0 . 3 3 ( 1 H , b r ) , 1 1 . 4 4 - 1 1 . 5 6 ( 1 H , m )

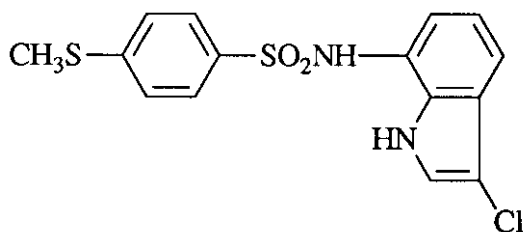
【 0 1 7 4 】

実施例 2 2

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メチルチオ ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 1 7 5 】

【 化 5 5 】



【 0 1 7 6 】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 2 . 4 8 ( 3 H , s ) , 6 . 8 2 ( 1 H , dd , J = 7 . 9 , 1 . 5 H z ) , 6 . 9 6 ( 1 H , dd , J = 8 . 1 , 7 . 5 H z ) , 7 . 2 5 ( 1 H , dd , J = 7 . 9 , 0 . 9 2 H z ) , 7 . 3 3 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 4 9 ( 1 H , d , J = 2 . 7 H z ) , 7 . 6 2 ( 2 H , d , J = 8 . 6 H z ) , 9 . 9 6 ( 1 H , b r s ) , 1 1 . 0 2 ( 1 H , b r s )

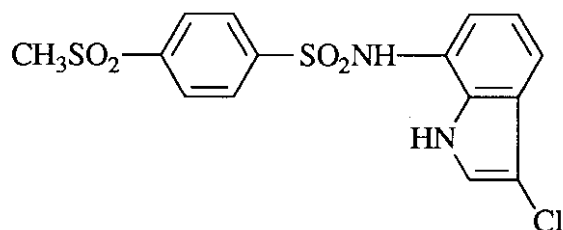
【 0 1 7 7 】

実施例 2 3

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 1 7 8 】

【 化 5 6 】



【 0 1 7 9 】

実施例 2 2 の化合物 5 4 . 2 m g ( 0 . 1 5 4 ミリモル ) をメタノール 2 m l と水 1 . 2 m l の混液に溶解し、室温でモリブデン酸アンモニウム・4 水和物 3 0 m g と 3 0 % 過酸化水素水 0 . 6 m l を加えた。一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 2 9 . 4 m g を得た。

融点 : 2 5 0 付近より着色し始め、 2 6 4 - 2 6 6 で分解 ( エタノール - n - ヘキサンから再結晶 )

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 3 . 2 8 ( 3 H , s ) , 6 . 5 0

10

20

30

40

50



7.5 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.29 (1H, br s), 11.12 (1H, br s)

【0180】

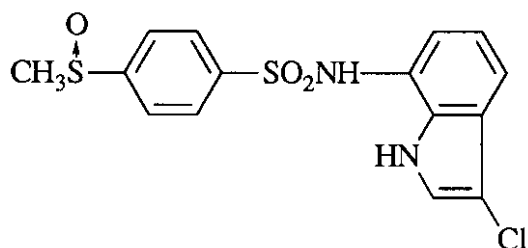
実施例 24

N - (3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル) - 4 - (メチルスルフィニル) ベンゼンスルホンアミド

【0181】

10

【化57】



20

【0182】

実施例 22 の化合物 19.9 mg (0.056 ミリモル) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、氷冷下撹拌しながら m - クロロ過安息香酸 10 mg (0.058 ミリモル) を加えた。1 時間後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 14.4 mg を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 2.76 (3H, s), 6.78 (1H, dd, J = 7.5, 1.1 Hz), 6.96 (1H, dt, J<sub>d</sub> = 0.55 Hz, J<sub>t</sub> = 7.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 0.82 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.15 (1H, br s), 11.06 (1H, br s)

30

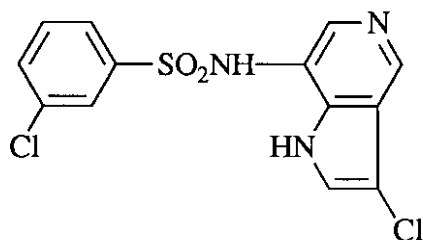
【0183】

実施例 25

3 - クロロ - N - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0184】

【化58】



40

【0185】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 7.41 - 7.65 (2H, m)

50

), 7.65 - 7.77 (2H, m), 7.74 - 7.86 (2H, m), 8.40 - 8.62 (1H, br m), 12.38 - 12.58 (1H, br), 13.56 - 13.74 (1H, br)

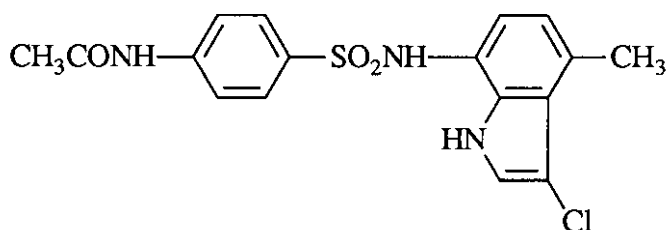
【0186】

実施例 26

4 - アセトアミド - N - (3 - クロロ - 4 - メチル - 1H - インドール - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0187】

【化59】



【0188】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点：225 付近から徐々に分解（エタノール - n - ヘキサンから再結晶）

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.03 (3H, s), 2.56 (3H, s), 6.54 - 6.60 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 9.63 (1H, br s), 10.24 (1H, br s), 10.92 (1H, br s)

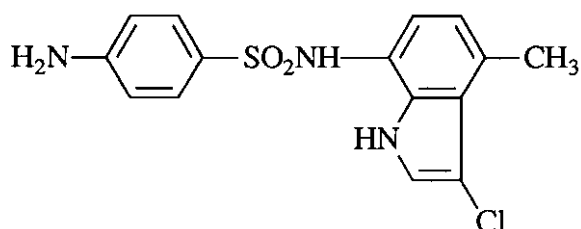
【0189】

実施例 27

4 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - メチル - 1H - インドール - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0190】

【化60】



【0191】

実施例 26 の化合物 3.75 g (9.9 ミリモル) を 2N 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml に溶解し、100 で 2 時間攪拌した。室温にもどした後、酢酸を加えて pH 6 にし、生じた沈澱を濾取、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.1 g を得た。

融点：230 付近から徐々に分解（エタノール - n - ヘキサンから再結晶）

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.56 (3H, s), 5.93 (2H, br s), 6.46 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ),

10

20

30

40

50

7.31 (2H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J = 2.9 \text{ Hz}$ ), 9.34 (1H, br s), 10.88 (1H, br s)

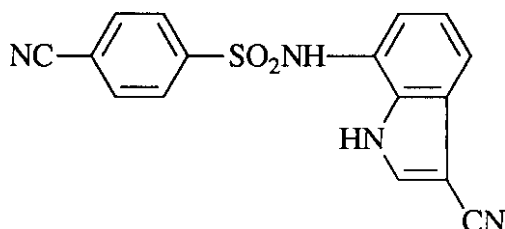
【0192】

実施例 28

4 - シアノ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【0193】

【化 6 1】



10

【0194】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点：250.5 - 252 (酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.67 (1H, d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ), 7.78 - 7.87 (2H, m), 7.97 - 8.05 (2H, m), 8.16 - 8.23 (1H, m), 10.28 - 10.43 (1H, br), 11.92 - 12.09 (1H, m)

20

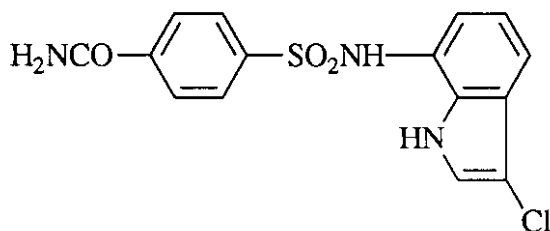
【0195】

実施例 29

4 - カルバモイル - N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【0196】

【化 6 2】



30

【0197】

実施例 10 の化合物 1.0 g (3.01 ミリモル) をエタノール 4.8 ml に加えた液に攪拌しながら 30% 過酸化水素水 2.4 ml と 6 N 水酸化ナトリウム水溶液 360  $\mu\text{l}$  を各々 3 回に分けて加えた (反応温度約 50)。50 でさらに 30 分間攪拌後、希塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 600 mg を得た。

40

融点：248 付近から着色、分解し始め、252.5 - 253.5 で急速に分解 (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.76 (1H, d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ ), 7

50

. 59 (1H, br s), 7.76 - 7.83 (2H, m), 7.91 - 7.98 (2H, m), 8.12 (1H, br s), 10.10 (1H, s), 11.01 - 11.12 (1H, m)

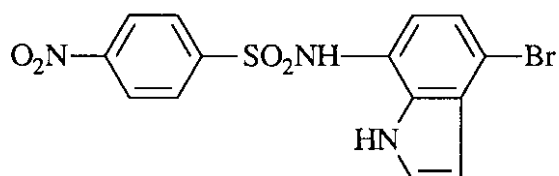
【0198】

実施例 30

N - ( 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド

【0199】

【化63】



10

【0200】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 6.35 - 6.41 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.41 - 7.48 (1H, m), 7.92 - 8.02 (2H, m), 8.30 - 8.41 (2H, m), 10.34 (1H, s), 11.18 - 11.32 (1H, m)

20

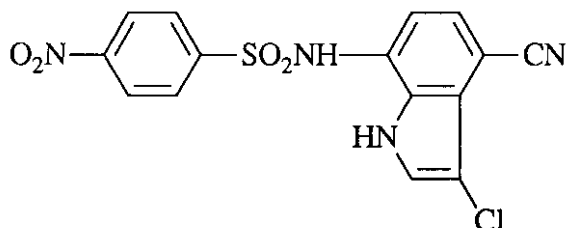
【0201】

実施例 31

N - ( 3 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド

【0202】

【化64】



30

【0203】

実施例 30 の化合物 200 mg (0.505 ミリモル) を N - メチルピロリドン 0.8 ml に溶解し、シアン化第一銅 83 mg (0.91 ミリモル) を加えた。180 - 190 で 3 時間攪拌後、氷水 40 ml を加え不溶物を濾取、水洗した。不溶物を熱エタノールと熱クロロホルムで抽出し、濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、N - ( 4 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド 65 mg を得た。これを実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物 42 mg を得た。

40

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.99 - 8.08 (2H, m), 8.31 - 8.40 (2H, m), 10.75 - 10.95 (1H, br), 11.62 - 11.73 (

50

1 H , m )

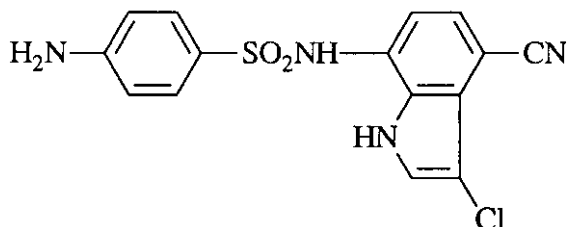
【 0 2 0 4 】

実施例 3 2

4 - アミノ - N - ( 3 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 0 5 】

【 化 6 5 】



10

【 0 2 0 6 】

実施例 3 1 の化合物から実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

融点：232 付近から徐々に分解し始め、249.5 - 255 で急速に分解（エタノール - n - ヘキサンから再結晶）

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.09 (2H, s), 6.52 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.72 - 7.79 (1H, m), 10.20 (1H, s), 11.40 - 11.59 (1H, m)

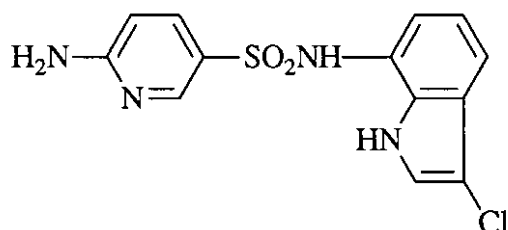
【 0 2 0 7 】

実施例 3 3

6 - アミノ - N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 3 - ピリジンスルホンアミド

【 0 2 0 8 】

【 化 6 6 】



30

【 0 2 0 9 】

実施例 1 4 の化合物 2.48 g (7.25 ミリモル) とヨウ化リチウム 679 mg (5.07 ミリモル) をエタノール 25 ml に加えた。液体アンモニア 10 ml を加えて封管中 120 で 26 時間加熱後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 982 mg を得た。

融点：206 - 207 (酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.37 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 6.83 - 6.94 (1H, m), 6.88 (2H, br s), 6.99 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, dd

40

50

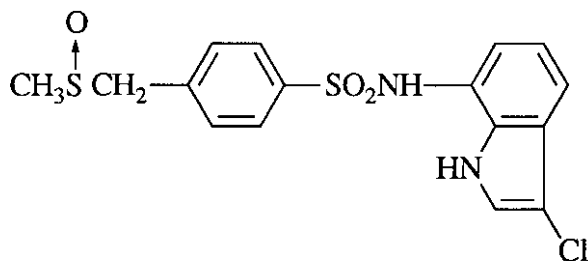
,  $J = 7.9$ ,  $0.7 \text{ Hz}$ ),  $7.48$  (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.56$  (1H, dd,  $J = 8.8$ ,  $2.4 \text{ Hz}$ ),  $8.14$  (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ),  $9.70$  (1H, s),  $10.92 - 11.03$  (1H, m)  
【0210】

実施例 34

N - (3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル) - 4 - (メチルスルフィニルメチル)  
ベンゼンスルホンアミド

【0211】

【化67】



10

【0212】

実施例 15 の化合物を実施例 24 と同様に酸化して表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) :  $2.41$  (3H, s),  $3.98$  (1H, d,  $J = 12.6 \text{ Hz}$ ),  $4.18$  (1H, d,  $J = 12.8 \text{ Hz}$ ),  $6.77$  (1H, d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ),  $6.94$  (1H, dd,  $J = 7.9$ ,  $7.7 \text{ Hz}$ ),  $7.25$  (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ),  $7.43$  (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ),  $7.47$  (1H, d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ),  $7.73$  (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ),  $10.01$  (1H, br s),  $11.03$  (1H, br s)

【0213】

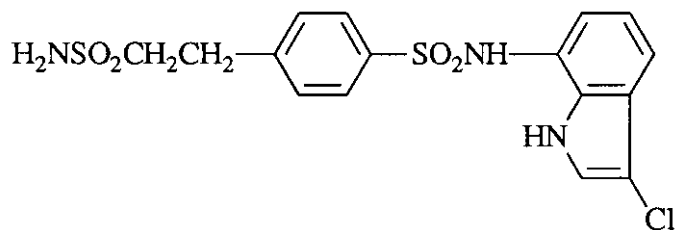
実施例 35

N - (3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - スルファモイルエチル)  
ベンゼンスルホンアミド

30

【0214】

【化68】



40

【0215】

製造例 11 の化合物 865mg (3.05 ミリモル) と製造例 2 の化合物 376mg (2.84 ミリモル) を実施例 1 と同様に反応させ、処理して得られた N - (1 H - インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - スルファモイルエチル) ベンゼンスルホンアミド 957mg を実施例 2 と同様に塩素化して表題化合物 980mg を得た。

融点 :  $217 - 219$  (分解) (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) :  $3.01 - 3.06$  (2H, m),  $3.23 - 3.28$  (2H, m),  $6.81$  (1H, dd,  $J = 7.5$ ,  $0.37 \text{ Hz}$ ),  $6.88$  (2H, br s),  $6.95$  (1H, dd,  $J = 8.1$ ,  $7.5 \text{ Hz}$ ),  $7.24$  (1H, dd,  $J = 7.8$ ,  $0.37 \text{ Hz}$ )

50

), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, d, J=2.6Hz), 7.68(2H, d, J=8.2Hz), 9.99(1H, br s), 11.02(1H, br s)

以上

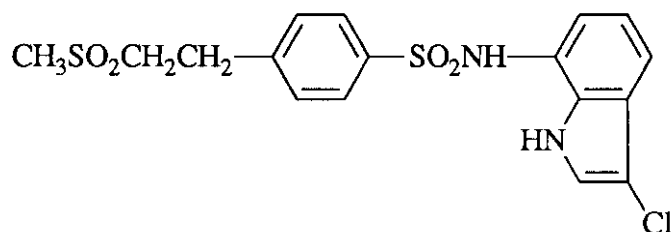
【0216】

実施例 36

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] ベンゼンスルホンアミド

【0217】

【化69】



10

【0218】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

融点：180 付近より着色し始め、201 - 203 で分解（エタノール - n - ヘキサンから再結晶）

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.92 (3H, s), 3.01 - 3.07 (2H, m), 3.40 - 3.46 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.99 (1H, br s), 11.03 (1H, br s)

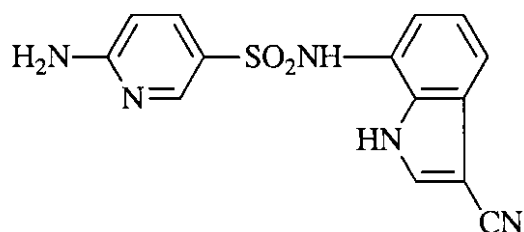
【0219】

実施例 37

6 - アミノ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 3 - ピリジンスルホンアミド

【0220】

【化70】



40

【0221】

実施例 18 の化合物を実施例 33 と同様にしてアミノ化し、表題化合物を得た。

融点：300 以上（エタノール - n - ヘキサンから再結晶）

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.39 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.89 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.41 (1H, d

50

d, J = 7.9, 0.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.19 (1H, s), 9.72 - 9.90 (1H, br), 11.78 - 11.92 (1H, m)

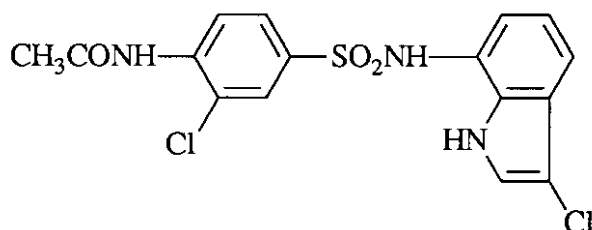
【0222】

実施例 38

4 - アセトアミド - 3 - クロロ - N - (3 - クロロ - 1H - インドール - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0223】

【化71】



10

【0224】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 2.14 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.69 (1H, br s), 10.04 (1H, br s), 11.11 (1H, br s)

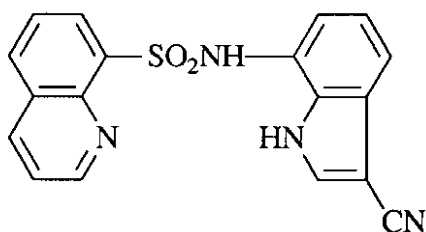
【0225】

実施例 39

N - (3 - シアノ - 1H - インドール - 7 - イル) - 8 - キノリンスルホンアミド

【0226】

【化72】



30

【0227】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 6.68 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 - 7.74 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 7.4, 1.4 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 9.15 (1H, dd, J = 4.3, 1.7 Hz), 10.04 (1H, br s), 12.14 (1H, br s)

【0228】

40

50

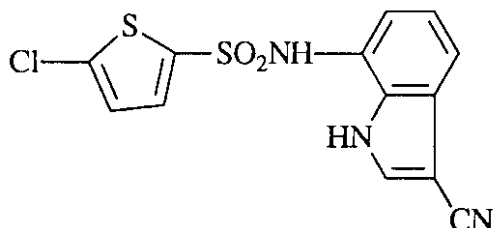


## 実施例 40

5 - クロロ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 2 - チオフェンスルホンアミド

【 0 2 2 9 】

【 化 7 3 】



10

【 0 2 3 0 】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 6 . 8 8 ( 1 H , d d d ,  $J$  = 7 . 7 , 2 . 2 , 0 . 7 3 H z ) , 7 . 1 6 ( 1 H , d d ,  $J$  = 7 . 9 , 7 . 7 H z ) , 7 . 2 0 ( 1 H , d ,  $J$  = 4 . 0 H z ) , 7 . 3 6 ( 1 H , d ,  $J$  = 4 . 2 H z ) , 7 . 5 1 ( 1 H , d ,  $J$  = 8 . 1 H z ) , 8 . 2 3 ( 1 H , d ,  $J$  = 3 . 1 H z ) , 1 0 . 4 2 ( 1 H , b r s ) , 1 2 . 0 1 ( 1 H , b r s )

20

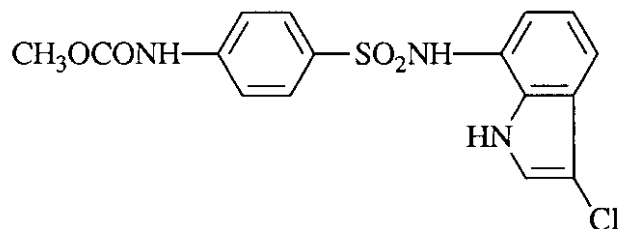
【 0 2 3 1 】

## 実施例 41

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メトキシカルボニルアミノ ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 3 2 】

【 化 7 4 】



30

【 0 2 3 3 】

実施例 3 の化合物 3 8 m g ( 0 . 1 8 ミリモル ) のピリジン溶液 ( 1 m l ) にクロロギ酸メチル 1 7 0 m g ( 1 . 8 ミリモル ) を加え一晩室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 2 0 m g を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 3 . 6 5 ( 3 H , s ) , 6 . 8 0 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 7 H z ) , 6 . 9 3 ( 1 H , t ,  $J$  = 7 . 9 H z ) , 7 . 2 1 ( 1 H , d d ,  $J$  = 7 . 7 , 0 . 3 7 H z ) , 7 . 4 5 ( 1 H , d ,  $J$  = 2 . 7 H z ) , 7 . 5 1 ( 2 H , d ,  $J$  = 9 . 0 H z ) , 7 . 6 3 ( 2 H , d ,  $J$  = 8 . 8 H z ) , 9 . 8 5 ( 1 H , b r s ) , 1 0 . 0 7 ( 1 H , s ) , 1 0 . 9 7 ( 1 H , b r s )

40

【 0 2 3 4 】

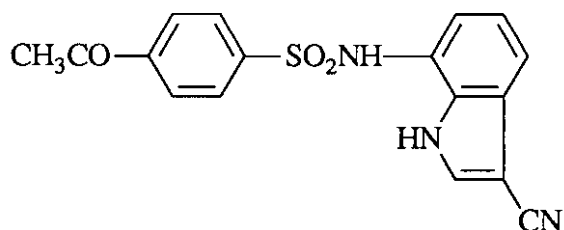
## 実施例 42

4 - アセチル - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 3 5 】

50

## 【化 7 5】



## 【 0 2 3 6 】

10

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.60 (3H, s), 6.74 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=7.9$ ,  $7.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.81-7.88 (2H, m), 8.03-8.10 (2H, m), 8.21 (1H, s), 10.18-10.50 (1H, br), 11.92-12.07 (1H, m)

## 【 0 2 3 7 】

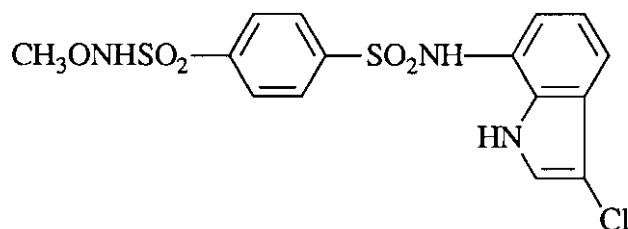
実施例 4 3

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - メトキシスルファモイル )  
ベンゼンスルホンアミド

20

## 【 0 2 3 8 】

## 【化 7 6】



30

## 【 0 2 3 9 】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 3.65 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=8.0$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (4H, s), 10.29 (1H, br s), 10.76 (1H, br s), 11.12 (1H, br s)

## 【 0 2 4 0 】

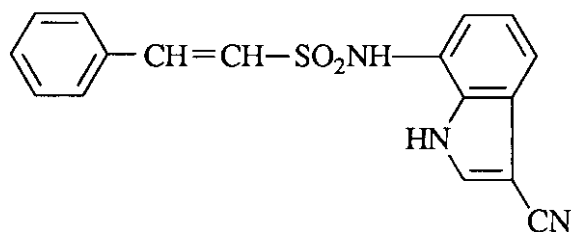
実施例 4 4

N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - - スチレンスルホンアミド

40

## 【 0 2 4 1 】

## 【化 7 7】



## 【 0 2 4 2 】

10

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 7.14 - 7.20 (2H, m), 7.32 (2H, s), 7.35 - 7.47 (4H, m), 7.60 - 7.68 (2H, m), 8.23 (1H, s), 9.70 - 10.03 (1H, br), 11.85 - 12.12 (1H, br)

## 【 0 2 4 3 】

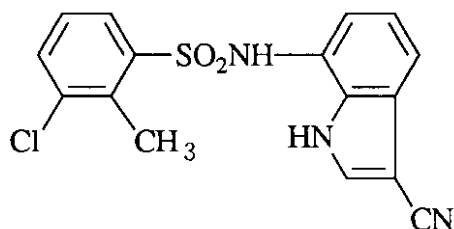
実施例 4 5

3 - クロロ - N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

## 【 0 2 4 4 】

20

【 化 7 8 】



30

## 【 0 2 4 5 】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.61 (3H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.1\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.0, 0.82\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J = 3.1\text{ Hz}$ ), 10.37 (1H, s), 11.99 (1H, br s)

## 【 0 2 4 6 】

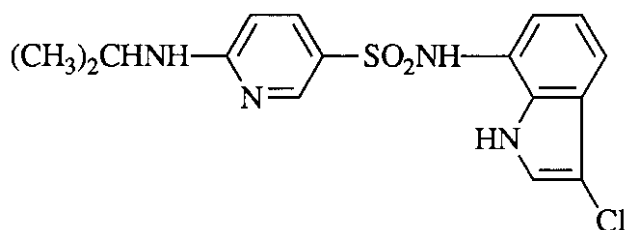
実施例 4 6

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - イソプロピルアミノ - 3 - ピリジン

40

## 【 0 2 4 7 】

【 化 7 9 】



## 【0248】

実施例14の化合物 400mg (1.17 ミリモル)とイソプロピルアミン0.80ml (9.39 ミリモル)をジオキサン5mlに加え封管中 100 で 7.5時間加熱した。濃縮後、酢酸エチルに溶解し、希クエン酸水、飽和重曹水、水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 235mgを得た。

融点： 210 付近から着色し始め、 213 - 215 で分解 (酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 1.09 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.90-4.08 (1H, m), 6.39 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.90-7.05 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=9.0, 2.6\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 9.65-9.84 (1H, br), 10.88-11.04 (1H, m)

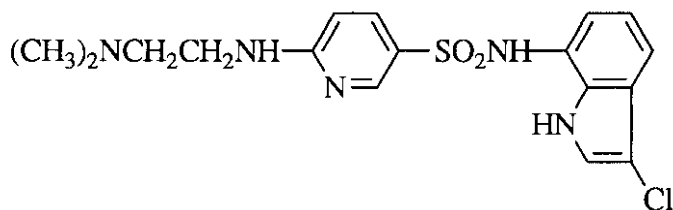
## 【0249】

実施例47

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ピリジンスルホンアミド

## 【0250】

## 【化80】



## 【0251】

実施例14の化合物とN,N-ジメチルエチレンジアミンから実施例46と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.14 (6H, s), 2.35 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.24-3.44 (2H, m), 6.48 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, dd,  $J=7.9, 7.7\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.27-7.39 (1H, m), 7.47 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=9.0, 2.6\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 10.91-11.03 (1H, m)

## 【0252】

実施例48

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-フランスルホンアミド

10

20

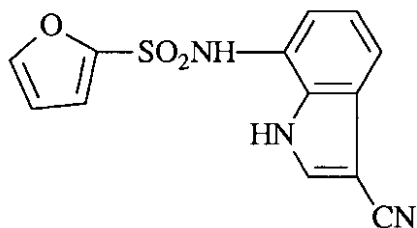
30

40

50

【 0 2 5 3 】

【 化 8 1 】



10

【 0 2 5 4 】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.62 (1H, ddd,  $J = 3.7, 1.8, 0.37\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J = 3.5\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.99 - 8.00 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J = 3.1\text{ Hz}$ ), 10.49 (1H, br s), 12.04 (1H, br s)

【 0 2 5 5 】

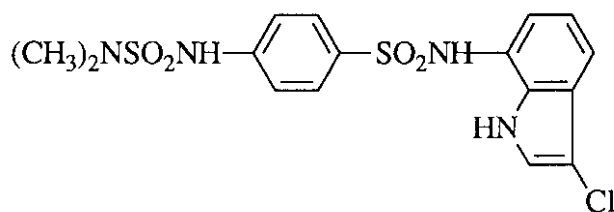
実施例 4 9

20

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ ( ジメチルアミノスルホニル ) アミノ ] ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 5 6 】

【 化 8 2 】



30

【 0 2 5 7 】

実施例 3 の化合物とジメチルスルファモイルクロリドから実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.66 (6H, s), 6.81 (1H, dd,  $J = 7.7, 0.92\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 10.98 (1H, br s)

40

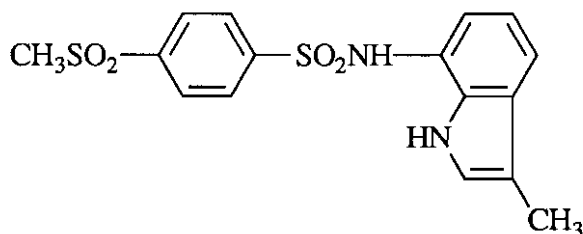
【 0 2 5 8 】

実施例 5 0

N - ( 3 - メチル - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 5 9 】

【 化 8 3 】



## 【0260】

10

3 - ホルミル - 7 - ニトロ - 1 H - インドール 300 mg (1.58ミリモル) の 2 - プロパノール懸濁液 (25 ml) に水素化ホウ素ナトリウム 580 mg (15.3ミリモル) と 10 % パラジウム - 炭素 150 mg を加え、6 時間還流した。反応系に水を加えた後、触媒を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をピリジン 5 ml に溶解した。これを 4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド 170 mg (0.67ミリモル) と実施例 1 と同様に反応させ、処理し、表題化合物 149 mg を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO -  $d_6$ ) (ppm) : 2.18 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, br s), 7.25 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 10.14 (1H, br s), 10.40 (1H, br s)

20

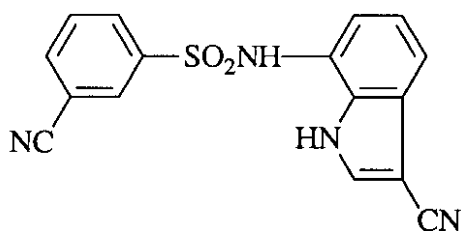
## 【0261】

実施例 5 1

3 - シアノ - N - (3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド

## 【0262】

【化 8 4】



30

## 【0263】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO -  $d_6$ ) (ppm) : 6.71 (1H, d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 8.11 - 8.14 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 10.30 (1H, br s), 12.05 (1H, br s)

40

## 【0264】

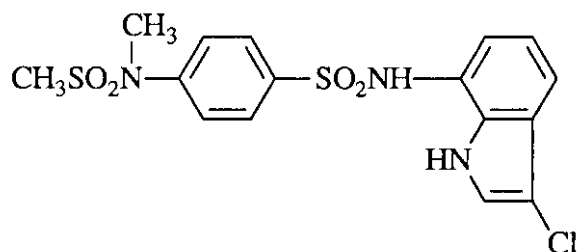
実施例 5 2

N - (3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル) - 4 - (N - メチルメタンスルホンアミド) ベンゼンスルホンアミド

## 【0265】

【化 8 5】

50



## 【0266】

10

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

融点： 199 - 201 (分解) (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.98 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.83 (1H, dd,  $J=7.7$ , 0.37 Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=7.9$ , 7.7 Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=7.9$ , 0.55 Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.50 - 7.54 (2H, m), 7.72 - 7.76 (2H, m), 10.04 (1H, br s), 11.02 (1H, br s)

## 【0267】

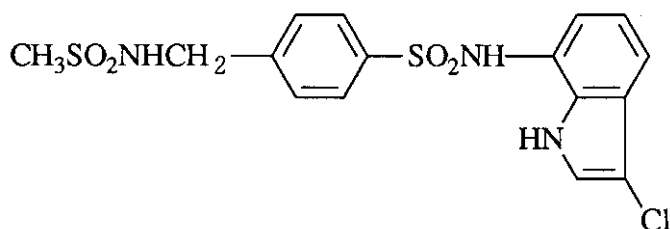
20

実施例 53

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ ( メタンスルホンアミド ) メチル ] ベンゼンスルホンアミド

## 【0268】

## 【化86】



30

## 【0269】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

融点： 180 付近より着色し始め、 189 - 191 で分解 (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.81 (3H, s), 4.19 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=7.9$ , 7.7 Hz), 7.24 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.47 - 7.49 (1H, m), 7.64 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.00 (1H, s), 11.03 (1H, br s)

40

## 【0270】

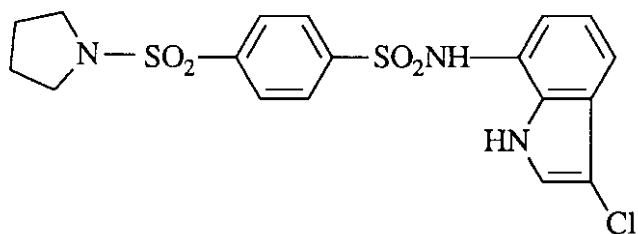
実施例 54

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( 1 - ピロリジニルスルホニル ) ベンゼンスルホンアミド

## 【0271】

## 【化87】

50



## 【0272】

10

4 - (1 - ピロリジニルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリドと製造例 10 の化合物から実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 1.55 - 1.59 (4H, m), 3.07 - 3.11 (4H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 10.18 (1H, br s), 11.03 (1H, br s)

## 【0273】

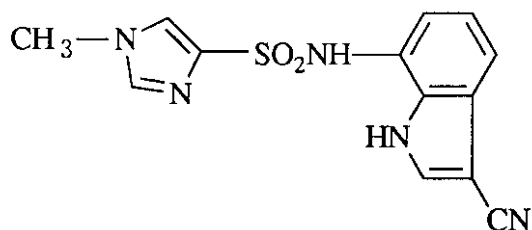
20

実施例 55

N - (3 - シアノ - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - イミダゾールスルホンアミド

## 【0274】

【化88】



30

## 【0275】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 3.61 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J = 7.7, 0.92\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.75 - 7.76 (2H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 3.1\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, br s), 11.92 (1H, br s)

40

## 【0276】

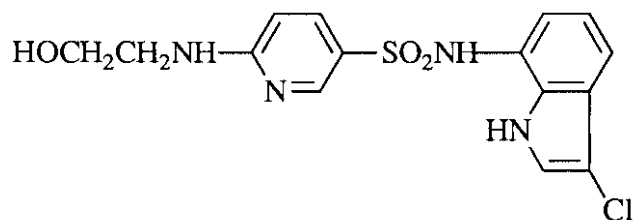
実施例 56

N - (3 - クロロ - 1H - インドール - 7 - イル) - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ] - 3 - ピリジンスルホンアミド

## 【0277】

【化89】





## 【0278】

実施例14の化合物と2-アミノエタノールから実施例46と同様にして表題化合物を得た。 10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 3.24 - 3.40 (2H, m), 3.42 - 3.52 (2H, m), 4.66 - 4.77 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 7.40 - 7.62 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 9.63 - 9.90 (1H, br), 10.90 - 11.07 (1H, m)

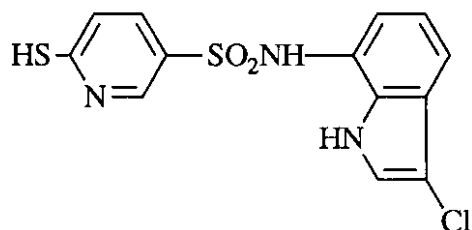
## 【0279】

実施例57 20

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-メルカプト-3-ピリジンスルホンアミド

## 【0280】

【化90】



## 【0281】

実施例14の化合物 340mg (0.99ミリモル)とチオウレア 151mg (1.98ミリモル)をエタノール5mlに加え、2時間加熱還流した。濃縮後、残渣に水 1.6mlと炭酸ナトリウム57mgを加え、室温で10分間攪拌した。水酸化ナトリウム85mgを加え、さらに10分間攪拌後、不溶物を濾去した。塩酸酸性にして生じた沈澱を濾取し、水洗後、テトラヒドロフランに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 121mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.84 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 9.58 - 9.80 (1H, br), 11.08 - 11.19 (1H, m) 40

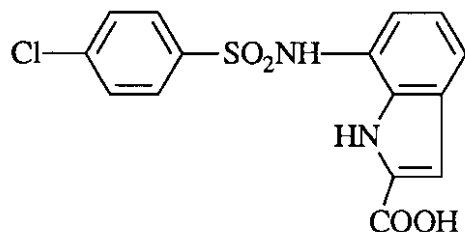
## 【0282】

実施例58

7-(4-クロロベンゼンスルホンアミド)-1H-インドール-2-カルボン酸

## 【0283】

【化91】



## 【 0 2 8 4 】

10

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 6.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 - 7.65 (2H, m), 7.68 - 7.77 (2H, m), 9.62 - 10.00 (1H, br), 11.40 - 11.74 (1H, br)

## 【 0 2 8 5 】

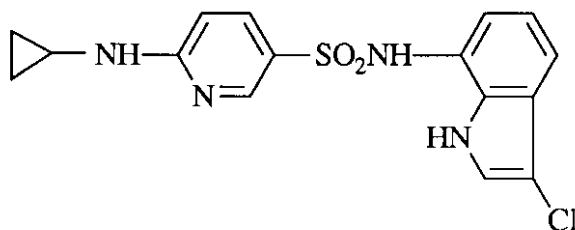
実施例 5 9

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - シクロプロピルアミノ - 3 - ピリジンスルホンアミド

20

## 【 0 2 8 6 】

## 【 化 9 2 】



30

## 【 0 2 8 7 】

実施例 4 6 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 228 付近から着色し始め、233.5 - 235 で分解 (酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.36 - 0.46 (2H, m), 0.63 - 0.75 (2H, m), 2.44 - 2.64 (1H, m), 6.45 - 6.64 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.57 - 7.73 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.68 - 9.90 (1H, br), 10.92 - 11.04 (1H, m)

40

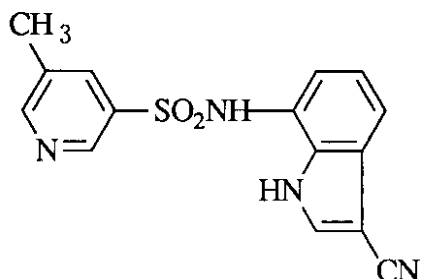
## 【 0 2 8 8 】

実施例 6 0

N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 5 - メチル - 3 - ピリジンスルホンアミド

## 【 0 2 8 9 】

## 【 化 9 3 】



10

## 【0290】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点： 288 付近から徐々に分解（エタノール - n - ヘキサンから再結晶）

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.33 (3H, s), 6.75 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.87-7.91 (1H, m), 8.22 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 8.58-8.67 (2H, m), 10.28 (1H, br s), 11.95-12.08 (1H, m)

## 【0291】

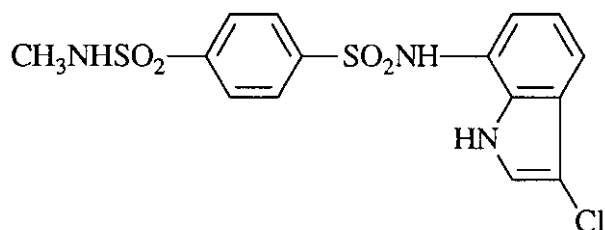
20

実施例 6 1

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - メチルスルファモイル )  
ベンゼンスルホンアミド

## 【0292】

## 【化94】



30

## 【0293】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.39 (3H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=8.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, q,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.87-7.93 (4H, m), 10.20 (1H, br s), 11.08 (1H, br s)

40

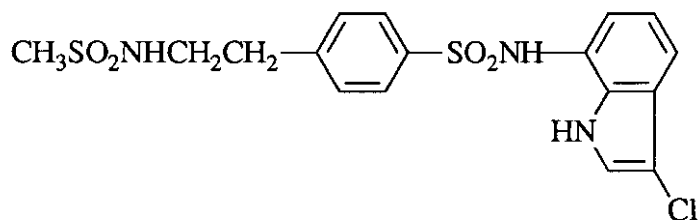
## 【0294】

実施例 6 2

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ 2 - ( メタン  
スルホンアミド ) エチル ] ベンゼンスルホンアミド

## 【0295】

## 【化95】



## 【0296】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

10

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.73 - 2.81 (5H, m), 3.13 - 3.19 (2H, m), 6.82 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.7$  Hz), 7.09 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 9.97 (1H, br s), 11.02 (1H, br s)

## 【0297】

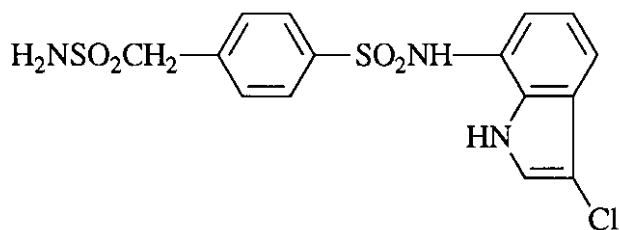
実施例 63

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド

20

## 【0298】

【化96】



30

## 【0299】

製造例 6 の化合物 389 mg (1.44 ミリモル) と製造例 2 の化合物 159 mg (1.2 ミリモル) を実施例 1 と同様にして反応させ、処理し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド 233 mg を得た。これを実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物 160 mg を得た。

融点: 237 - 238.5 (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 4.33 (2H, s), 6.84 (1H, dd,  $J = 7.7, 0.73$  Hz), 6.93 (2H, s), 6.92 - 6.97 (1H, m), 7.24 (1H, dd,  $J = 7.9, 0.37$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.48 - 7.52 (2H, m), 7.75 - 7.79 (2H, m), 10.08 (1H, br s), 11.04 (1H, br s)

40

## 【0300】

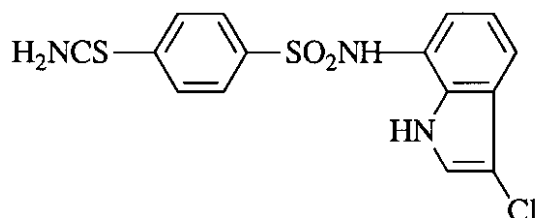
実施例 64

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-チオカルバモイルベンゼンスルホンアミド

## 【0301】

【化97】

50



## 【0302】

実施例10の化合物 400mg (1.21ミリモル)をジメチルホルムアミド10ml 10  
に溶解し、トリエチルアミン 0.5mlを加えた。浴温60-70 で硫化水素を45  
分間通じた。濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄、  
硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィーで精製し、表題化合物 355mgを得た。

融点: 223-225 (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 6.81 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=7.9, 7.7\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.73-7.80 (2H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 9.58-9.73 (1H, br m), 10.02-10.18 (1H, br m), 10.15 (1H, s), 11.03-11.12 (1H, m) 20

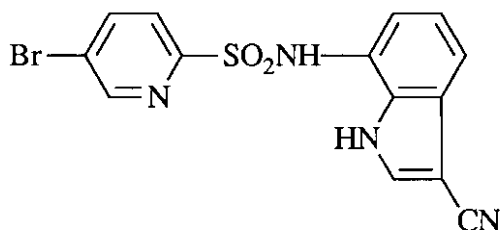
## 【0303】

実施例65

5-ブロモ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ピリジンスルホン  
アミド

## 【0304】

【化98】



30

## 【0305】

実施例1と同様にして表題化合物を得た。

融点: 245.5-246.5 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 6.82 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=7.9, 7.7\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 10.42-10.67 (1H, br), 11.93-12.08 (1H, m) 40

## 【0306】

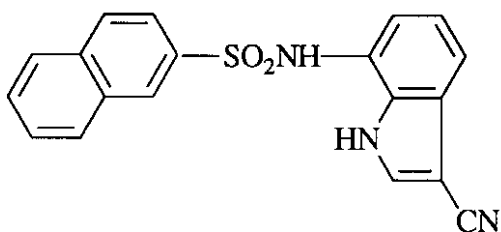
実施例66

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ナフタレンスルホンアミド

## 【0307】

【化99】

50



## 【0308】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

10

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.74 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 2.8 Hz), 7.00 (1H, dd,  $J$  = 7.9, 7.7 Hz), 7.39 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 0.46 Hz), 7.61 - 7.72 (2H, m), 7.80 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 1.8 Hz), 8.01 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 8.08 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J$  = 2.9 Hz), 8.34 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz), 10.23 (1H, br s), 12.01 (1H, br s)

## 【0309】

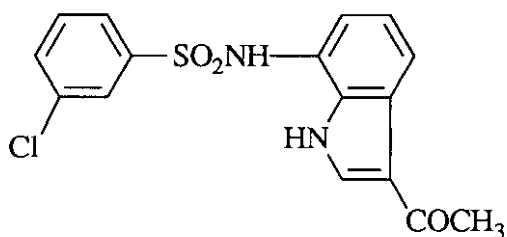
実施例 67

N-(3-アセチル-1H-インドール-7-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド

20

## 【0310】

## 【化100】



30

## 【0311】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.44 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 7.01 (1H, dd,  $J$  = 7.9, 7.7 Hz), 7.53 - 7.63 (2H, m), 7.69 - 7.73 (2H, m), 8.01 (1H, dd,  $J$  = 8.1, 0.73 Hz), 8.26 (1H, d,  $J$  = 2.9 Hz), 10.10 (1H, s), 11.75 (1H, br s)

40

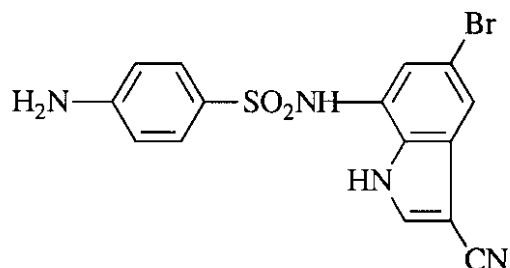
## 【0312】

実施例 68

4-アミノ-N-(5-ブロモ-3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

## 【0313】

## 【化101】



## 【0314】

10

4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリドと製造例 14 の化合物から実施例 1 と同様にして得られた N - ( 5 - ブロモ - 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドを酸化白金存在下常温常圧で水素添加し、表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 6 . 07 ( 2 H , br s ) , 6 . 52 ( 2 H , d ,  $J$  = 8 . 4 Hz ) , 6 . 97 - 6 . 99 ( 1 H , m ) , 7 . 36 ( 2 H , dd ,  $J$  = 8 . 7 , 1 . 6 Hz ) , 7 . 51 ( 1 H , br s ) , 8 . 25 ( 1 H , s ) , 9 . 93 ( 1 H , d ,  $J$  = 5 . 5 Hz ) , 11 . 97 ( 1 H , br s )

## 【0315】

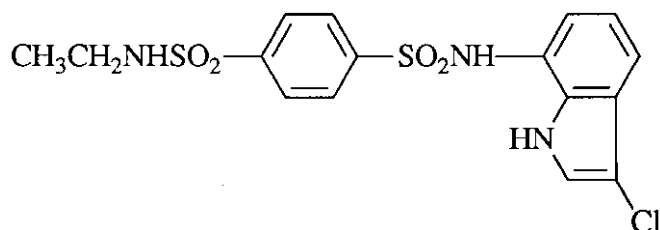
20

実施例 69

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - エチルスルファモイル )  
ベンゼンスルホンアミド

## 【0316】

## 【化102】



30

## 【0317】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 213 - 215 ( エタノール - n - ヘキサンから再結晶 )

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 0 . 90 ( 3 H , t ,  $J$  = 7 . 2 Hz ) , 2 . 76 ( 2 H , dq ,  $J_d$  = 5 . 8 Hz ,  $J_q$  = 7 . 2 Hz ) , 6 . 70 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 4 Hz ) , 6 . 95 ( 1 H , dd ,  $J$  = 8 . 0 , 7 . 6 Hz ) , 7 . 29 ( 1 H , d ,  $J$  = 8 . 0 Hz ) , 7 . 47 ( 1 H , d ,  $J$  = 2 . 8 Hz ) , 7 . 78 ( 1 H , t ,  $J$  = 5 . 6 Hz ) , 7 . 90 ( 4 H , s ) , 10 . 18 ( 1 H , br s ) , 11 . 06 ( 1 H , br s )

40

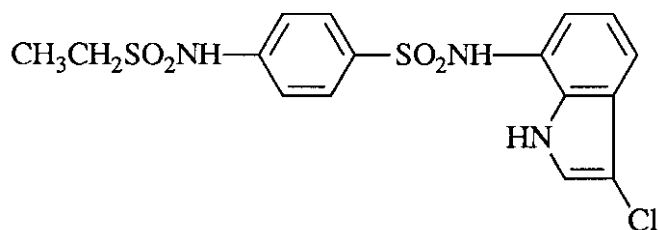
## 【0318】

実施例 70

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( エタンスルホンアミド )  
ベンゼンスルホンアミド

## 【0319】

## 【化103】



## 【0320】

10

実施例4と同様にして表題化合物を得た。

融点： 214 - 215 (分解) (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 1.14 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 3.16 (2H, q,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 9.90 (1H, br s), 10.37 (1H, br s), 10.96 (1H, br s)

## 【0321】

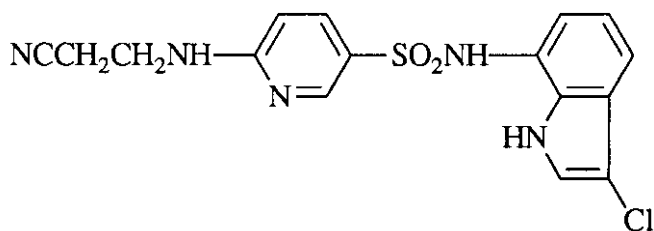
20

実施例71

N - (3 - クロロ - 1H - インドール - 7 - イル) - 6 - [ (2 - シアノエチル) アミノ] - 3 - ピリジンスルホンアミド

## 【0322】

## 【化104】



30

## 【0323】

実施例4と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.72 (2H, t,  $J = 6.4\text{ Hz}$ ), 3.46 - 3.55 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.78 - 7.87 (1H, m), 8.25 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 9.70 - 9.95 (1H, br), 10.92 - 11.04 (1H, m)

40

## 【0324】

実施例72

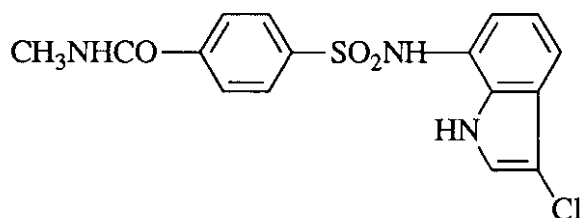
N - (3 - クロロ - 1H - インドール - 7 - イル) - 4 - (N - メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

## 【0325】

## 【化105】

50





## 【0326】

10

実施例9の化合物 533mg (1.68ミリモル)をジメチルホルムアミド5mlとジメチルスルホキシド 2.5mlの混液に溶解し、メチルアミン塩酸塩171mg (2.53ミリモル)、トリエチルアミン 705μl (5.06ミリモル)を加えた。ジフェニルホスホリルアジド 436μl (2.02ミリモル)を加えて室温で一晩攪拌後濃縮した。酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド 465mgを得た。これを実施例2と同様に塩素化し、表題化合物413mgを得た。

融点：252 - 253 (分解) (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.76 (3H, d,  $J = 4.6\text{ Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.76 - 7.83 (2H, m), 7.87 - 7.94 (2H, m), 8.61 (1H, q,  $J = 4.6\text{ Hz}$ ), 10.10 (1H, s), 11.03 - 11.13 (1H, m)

## 【0327】

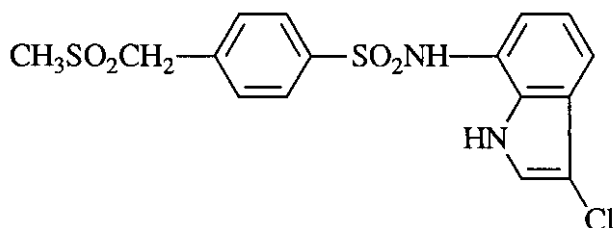
実施例73

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゼンスルホンアミド

30

## 【0328】

【化106】



40

## 【0329】

実施例34の化合物 510mgを30%過酸化水素水により実施例23と同様に酸化して表題化合物 307mgを得た。

融点：225 付近より着色し始め、235 付近から徐々に分解 (エタノール - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.88 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.77 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.51 - 7.56 (2H, m)

50

), 7.73 - 7.78 (2H, m), 10.05 (1H, br s), 11.04 (1H, br s)

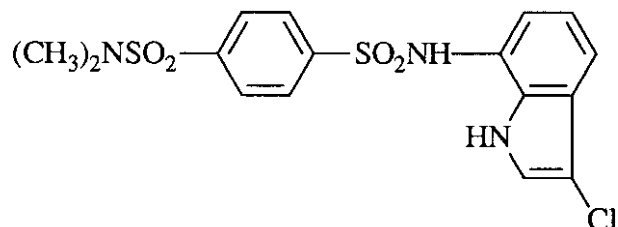
【0330】

実施例 7 4

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンゼンスルホンアミド

【0331】

【化107】



10

【0332】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 2.57 (6H, s), 6.71 (1H, dd, J = 7.4, 0.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1H, br s), 11.04 (1H, br s)

20

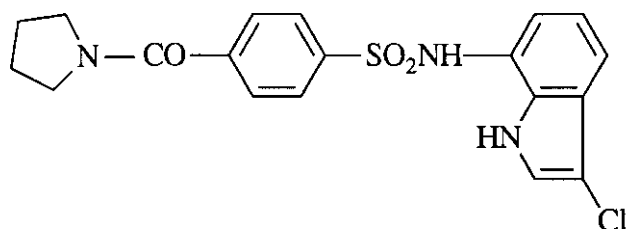
【0333】

実施例 7 5

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( 1 - ピロリジニルカルボニル ) ベンゼンスルホンアミド

【0334】

【化108】



30

【0335】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.79 (2H, dt, Jd = 12.8 Hz, Jt = 6.4 Hz), 1.85 (2H, dt, Jd = 13.6 Hz, Jt = 6.8 Hz), 3.22 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.44 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.0, 7.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.06 (1H, br s), 11.01 (1H, br s)

40

【0336】

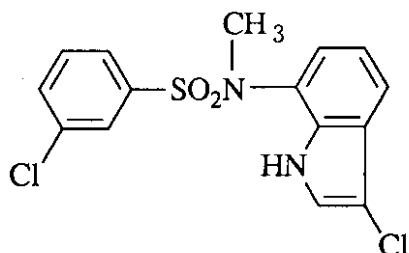
50

## 実施例 76

3 - クロロ - N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

【 0 3 3 7 】

【 化 1 0 9 】



10

【 0 3 3 8 】

実施例 7 の化合物 120 mg ( 0.352 ミリモル ) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム ( 60 % ) 19.2 mg ( 0.479 ミリモル ) を加えた。室温で 30 分間攪拌後ヨウ化メチル 30  $\mu$ l ( 0.482 ミリモル ) を加えた。2 時間後水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 87 mg を得た

20

$^1\text{H}$ -NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 3.26 ( 3 H , s ) , 6.51 ( 1 H , dd ,  $J$  = 7.6 , 0.64 Hz ) , 7.00 ( 1 H , dd ,  $J$  = 7.9 , 7.7 Hz ) , 7.47 ( 1 H , d ,  $J$  = 8.1 Hz ) , 7.53 ( 1 H , d ,  $J$  = 2.7 Hz ) , 7.54 - 7.59 ( 2 H , m ) , 7.65 ( 1 H , t ,  $J$  = 7.9 Hz ) , 7.84 ( 1 H , ddd ,  $J$  = 8.1 , 2.1 , 1.1 Hz ) , 11.62 ( 1 H , br s )

【 0 3 3 9 】

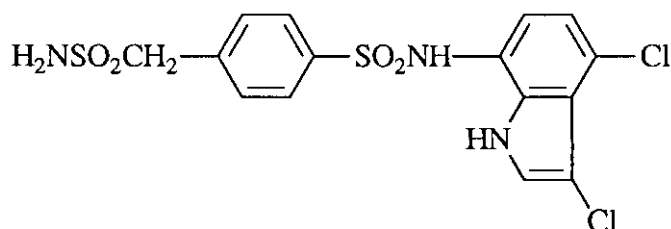
## 実施例 77

N - ( 3 , 4 - ジクロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( スルファモイルメチル ) ベンゼンスルホンアミド

30

【 0 3 4 0 】

【 化 1 1 0 】



40

【 0 3 4 1 】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 297 付近から徐々に分解 ( エタノール - n - ヘキサンから再結晶 )

$^1\text{H}$ -NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 4.34 ( 2 H , s ) , 6.72 ( 1 H , d ,  $J$  = 8.1 Hz ) , 6.93 ( 2 H , s ) , 6.94 ( 1 H , d ,  $J$  = 8.1 Hz ) , 7.51 ( 2 H , d ,  $J$  = 8.1 Hz ) , 7.57 ( 1 H , dd ,  $J$  = 2.7 , 0.55 Hz ) , 7.75 ( 2 H , d ,  $J$  = 8.2 Hz ) , 10.10 ( 1 H , br s ) , 11.44 ( 1 H , br s )

50

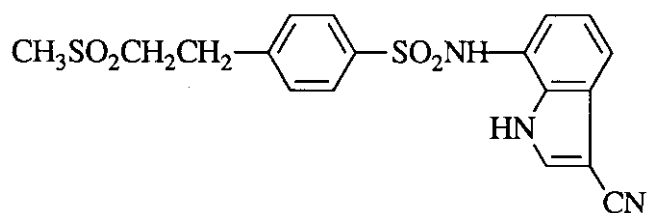
【 0 3 4 2 】

実施例 7 8

N - ( 3 - シアノ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 4 3 】

【 化 1 1 1 】



10

【 0 3 4 4 】

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.94 (3H, s), 3.03 - 3.08 (2H, m), 3.42 - 3.47 (2H, m), 6.77 (1H, dd,  $J = 7.7$ , 0.37 Hz), 7.05 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.20 (1H, s), 10.09 (1H, br s), 11.92 (1H, br s)

20

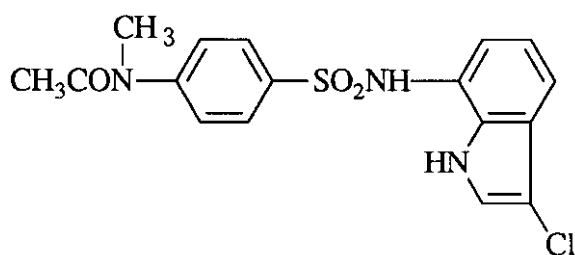
【 0 3 4 5 】

実施例 7 9

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( N - メチルアセトアミド )  
ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 4 6 】

【 化 1 1 2 】



30

【 0 3 4 7 】

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 1.84 (3H, br s), 3.16 (3H, s), 6.81 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J = 8.0$ , 7.6 Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.45 - 7.49 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.70 - 7.75 (2H, m), 10.02 (1H, br s), 11.01 (1H, br s)

40

【 0 3 4 8 】

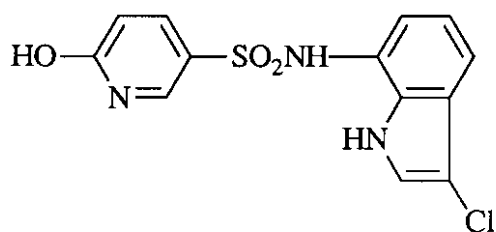
実施例 8 0

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - ピリジンスルホンアミド

【 0 3 4 9 】

50

## 【化 1 1 3】



10

## 【0350】

氷冷下氷酢酸 2 ml に実施例 33 の化合物 100 mg (0.31 ミリモル) を溶かした液に、亜硝酸ナトリウム 32 mg (0.46 ミリモル) の水溶液 1 ml を滴下して加えた。1 時間攪拌後、重曹水を加えて pH 約 8 にし、さらに 10 分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 54 mg を得た。

融点： 244 - 245 (分解) (酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 6.39 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J = 7.9$ , 7.7 Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 9.5$ , 3.1 Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz), 9.76 - 9.94 (1H, br), 11.01 - 11.13 (1H, m), 11.98 - 12.15 (1H, br)

20

## 【0351】

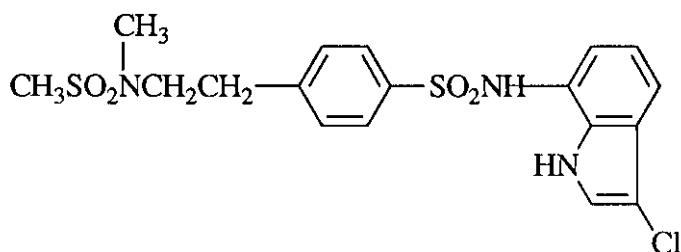
実施例 81

N - (3 - クロロ - 1H - インドール - 7 - イル) - 4 - [2 - (N - メチルメタンスルホンアミド) エチル] ベンゼンスルホンアミド

## 【0352】

## 【化 1 1 4】

30



## 【0353】

40

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm) : 2.69 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.86 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.26 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J = 7.4$ , 0.55 Hz), 6.94 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J = 7.7$ , 0.37 Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 9.94 (1H, br s), 11.02 (1H, br s)

## 【0354】

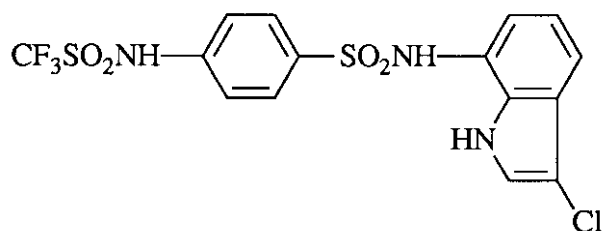
実施例 82

50

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメタンスルホンアミド ) ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 5 5 】

【 化 1 1 5 】



10

【 0 3 5 6 】

実施例 3 の化合物 62 mg ( 0.19 ミリモル ) のピリジン溶液 ( 5 ml ) に 0

でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 128 μl ( 0.76 ミリモル ) を加え、そのまま終夜攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、pH 7 のリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 20 mg を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ( ppm ) : 6.79 ( 1H, d, J = 7.7 Hz ), 6.94 ( 1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz ), 7.16 ( 2H, d, J = 8.6 Hz ), 7.23 ( 1H, d, J = 7.9 Hz ), 7.46 ( 1H, d, J = 2.7 Hz ), 7.58 ( 2H, d, J = 8.1 Hz ), 9.84 ( 1H, br s ), 10.98 ( 1H, br s )

20

【 0 3 5 7 】

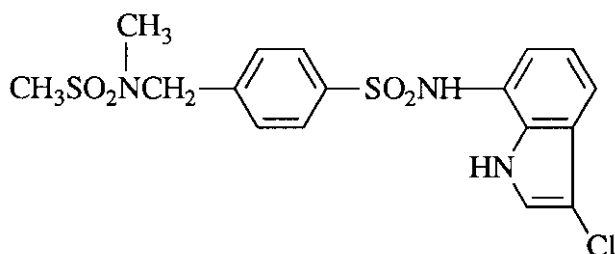
実施例 8 3

N - ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル ) - 4 - [ ( N - メチルメタンスルホンアミド ) メチル ] ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 5 8 】

【 化 1 1 6 】

30



【 0 3 5 9 】

40

実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 200.5 - 202 ( エタノールから再結晶 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ( ppm ) : 2.63 ( 3H, s ), 2.94 ( 3H, s ), 4.27 ( 2H, s ), 6.80 ( 1H, d, J = 7.3 Hz ), 6.95 ( 1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz ), 7.25 ( 1H, d, J = 7.9 Hz ), 7.45 ( 2H, d, J = 8.2 Hz ), 7.47 ( 1H, d, J = 2.7 Hz ), 7.74 ( 2H, d, J = 8.2 Hz ), 10.00 ( 1H, s ), 11.00 ( 1H, br s )

実施例 8 4

3 - クロ

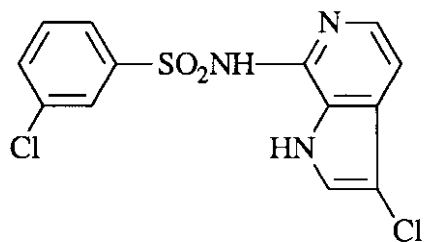
ロ - N - ( 3 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イル ) ベンゼンスル

50

ホンアミド

【 0 3 6 0 】

【 化 1 1 7 】



10

【 0 3 6 1 】

2 - ブロモ - 3 - ニトロピリジンから製造例 1 と同様にして合成した 7 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン 6 0 0 m g ( 3 . 0 5 ミリモル ) 、銅粉 1 9 4 m g および塩化第一銅 6 0 3 m g を濃アンモニア水 8 4 m l に加え、封管中 1 2 0 で 1 5 時間加熱後、処理し、7 - アミノ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン 1 7 0 m g を得た。これを実施例 1 および 2 と同様に反応、処理し、表題化合物 5 7 m g を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 6 . 9 3 ( 1 H , d ,  $J$  = 6 . 6 Hz ) , 7 . 4 5 ( 1 H , dd ,  $J$  = 6 . 6 , 5 . 8 Hz ) , 7 . 5 3 ( 1 H , dd ,  $J$  = 8 . 0 , 7 . 6 Hz ) , 7 . 6 1 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 6 Hz ) , 7 . 7 3 ( 1 H , d ,  $J$  = 2 . 8 Hz ) , 7 . 8 5 ( 1 H , d ,  $J$  = 8 . 0 Hz ) , 7 . 9 6 ( 1 H , d ,  $J$  = 1 . 2 Hz ) , 1 1 . 9 0 - 1 2 . 1 0 ( 1 H , m ) , 1 2 . 7 2 ( 1 H , br s )

20

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 209/30	C 0 7 D 209/30	
C 0 7 D 209/34	C 0 7 D 209/34	
C 0 7 D 209/42	C 0 7 D 209/42	
C 0 7 D 231/56	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4
	C 0 7 D 471/04	1 0 8 X

(72)発明者 岡内 辰夫

茨城県つくば市稲荷前9 - 7、つくばね第二寮203号

(72)発明者 吉松 賢太郎

茨城県土浦市乙戸南2 - 9 - 44

(72)発明者 杉 直子

茨城県つくば市稲荷前9 - 7、つくばね第二寮110号

(72)発明者 長洲 毅志

茨城県土浦市永国852 - 13

(72)発明者 小澤 陽一

茨城県つくば市上広岡576 - 10、サンヴィレッジ山田 A - 101

(72)発明者 小柳 望

茨城県つくば市東光台1 - 10 - 5

(72)発明者 紀藤 恭輔

茨城県つくば市東光台1 - 10 - 8

審査官 富永 保

(56)参考文献 特開平01 - 308249 (JP, A)

特開昭61 - 215388 (JP, A)

米国特許第02773765 (US, A)

Heterocycles, (1992), 34(12), p.2349-62

Tetrahedron Lett., (1989), 30(16), p.2099-100

J.Org.Chem., (1988), 53(9), p.2055-66

Zeitschrift fuer Naturforschung, teil B:Anorganische Chemie, Organische Chemie, (1986), 41B(12), p.1583-

J.Chem.Soc.Sec.D:Chem.Comm., (1971), (22), p.1437-8

Chemical Abstracts, vol.92, abs.no.69323

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

C07D209/08

C07D209/30

C07D209/34

C07D209/42



C07D231/56  
C07D401/12  
C07D403/12  
C07D405/12  
C07D409/12  
C07D471/04  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)