(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年5 月7 日 (07.05.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/057733 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/069841

(22) 国際出願日: 2008 年10 月31 日 (31.10.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2007-282727
2007 年10 月31 日 (31.10.2007) JP
特願2008-054482 2008 年3 月5 日 (05.03.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 **(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄３丁目９番１９号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 本田 崇宏 **(HONDA, Takahiro)** [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 茂木 寛幸 **(MOGI, Hiroyuki)** [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 青野 浩之 **(AONO, Hiroyuki)** [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 伴 正和 **(BAN, Masakazu)** [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 日比 紀彦 , 外 **(HIBI, Norihiko et al.)**; 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋１丁目１３番１８号 イナバビル３階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

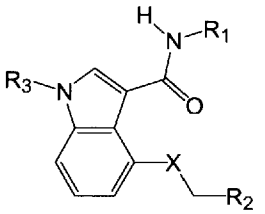
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) **Title:** NOVEL INDOLE DERIVATIVE HAVING ANTI-ANGIOGENIC ACTIVITY

(54) 発明の名称: 血管新生阻害活性を有する新規インドール誘導体



（Ｉ）

(57) **Abstract:** The invention relates to the study on the synthesis of novel indole derivatives and also relates to the application of the compounds for medical purposes. Thus, disclosed is a compound represented by the formula (I) or a salt thereof [in the formula, X represents O, S or N-R_4; R_1 represents an aryl group, an aromatic heterocyclic group or the like; R_2 represents an aryl group, an aromatic heterocyclic group or the like; R_3 represents a hydrogen atom, an alkyl group, an alkylcarbonyl group or the like; and R_4 represents a hydrogen atom, an alkyl group or the like. (I)

(57) 要約: 本発明は、新規インドール誘導体の合成研究及びそれらの化合物の医薬用途に関する。本発明は式（Ｉ）で表される化合物又はその塩を提供する。式中、ＸはＯ、Ｓ又はＮ－Ｒ４を示し；Ｒ１はアリール基、芳香族複素環基等を示し；Ｒ２はアリール基、芳香族複素環基等を示し；Ｒ３は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基等を示し；Ｒ４は水素原子、アルキル基等を示す。 【化１】

WO 2009/057733 A1

明 細 書

血管新生阻害活性を有する新規インドール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は医薬として有用なインドール環を基本骨格とする新規化合物又はその塩に関する。それらの化合物は血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

背景技術

[0002] 血管新生とは既存の血管から新しい血管ネットワークが形成される現象であり、おもに細小血管で観察される。血管新生は本来生理的な現象であり、胎生期の血管形成にとって必須であるが、成人では通常、子宮内膜、卵胞等の限られた部位や創傷治癒の過程等の限られた時期にしか観察されない。ところが、癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患において病的な血管新生が観察され、それらの疾患の病態進展と密接に関係している。血管新生はその促進因子と抑制因子のバランスにより調節されており、それらのバランスが崩れることにより血管新生が発生すると考えられている(非特許文献1、非特許文献2参照)。

[0003] 血管内皮細胞増殖因子(以下、『VEGF』とする)は、血管内皮細胞表面に存在する受容体(Flt－1、KDR／Flk－1等)に特異的に作用して、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成による毛細血管ネットワークの構築を促進する因子であり、血管新生の発生において非常に重要な役割を担っている。そのため、このVEGFを阻害して、血管新生の発生を制御することにより、血管新生が関与する疾患を治療する試みが数多く報告されている。このような治療に用いる薬物として、例えば、インドリン－2－オン誘導体(特許文献1参照)、フタラジン誘導体(特許文献2参照)、キナゾリン誘導体(特許文献3参照)、アントラニル酸アミド誘導体(特許文献4参照)、2－アミノニコチン酸誘導体(特許文献5参照)、4－ピリジルアルキルチオ誘導体(特許文献6参照

)等を挙げることができる。

[0004] 一方、インドール環を有する化合物は有用な生理活性を示す事から多くの医薬品などへ応用が試みられている。その中で特許文献7にはインドール－３－カルボキサミド誘導体が報告されているが、この誘導体はGABA受容体に作用することで抗不安薬などに有用であると示されている。また、非特許文献3に報告されているビスインドールマレイミド誘導体はVEGFによる細胞内シグナル伝達経路におけるプロテインキナーゼC（PKC）を強く阻害することで血管新生阻害活性を有している事が示されている。しかしながら、これらの報告の中に、基本骨格としてインドール環を有し、直接VEGFレセプターチロシンキナーゼを阻害することで血管新生を抑制する化合物はほとんど記載されていない。

非特許文献1:Molecular Medicine vol. 35 臨時増刊号 「症候・病態の分子メカニズム」、中山書店、73－74（1998）

非特許文献2:蛋白質 核酸 酵素 増刊 「最先端創薬」、共立出版、 118 2－1187（2000）

非特許文献3:J. Med. Chem. , 39, 2664－2671（1996）

非特許文献4:Bioorg. Med. Chem. Lett. , 16（7）, 1913－1919（2006）

特許文献1:国際公開WO98／50356号パンフレット

特許文献2:国際公開WO98／35958号パンフレット

特許文献3:国際公開WO97／30035号パンフレット

特許文献4:国際公開WO00／27819号パンフレット

特許文献5:国際公開WO01／55114号パンフレット

特許文献6:国際公開WO2004／078723号パンフレット

特許文献7:国際公開WO95／11885号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] ４－ピリジルアルキルアミノ基、４－ピリジルアルキルチオ基等を有する新規インドール誘導体の合成研究及びそれらの化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味深い課題である。

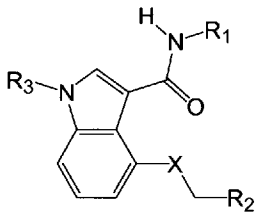
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者等は置換基として4－ピリジルアルキルアミノ基、4－ピリジルアルキルチオ基等を有する新規インドール－3―カルボキサミド誘導体の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

[0007] さらに、それらの化合物の薬理作用を種々研究したところ、それらの化合物は血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0008] すなわち、本発明は一般式(I)で表される化合物又はその塩(以下、特記なき限り『本発明化合物』とする)及び本発明化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明化合物の医薬用途をより詳しく説明すると、本発明は、本発明化合物を有効成分とする血管新生が関与する疾患の治療剤に関するものであり、例えば、癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤に関するものである。

[化1]



(I)

[0009] [式中、

XはO、S又はN－R_4を示し;

R_1はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基又は非芳香族複素環基を示し;

R_1がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアリール基、ハロゲノアルキルアリール基及びアルコキシアリール基から選択される1又は複数の置換基を

有してもよく;

R_1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基及び－NR_aR_bから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_1が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基及び－NR_aR_bから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_2はアリール基又は芳香族複素環基を示し;

R_2がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_2が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;

R_4は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;

R_aとR_bは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;

R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;

但し、XがOであり、かつ、R_2がアリール基である場合を除く。]

発明の効果

[0010] 本発明は医薬として有用な4－ピリジルアルキルアミノ基、4－ピリジルアルキルチオ基等を有する新規インドール誘導体又はその塩を提供する。本発明に係る新規環式化合物は、優れた血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 特許請求の範囲及び明細書中で使用される各基は、特許請求の範囲及び明細書全体を通して下記の意味を有するものとする。

[0012] 『ハロゲン原子』とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

[0013] 『アルキル』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、n－プロピル、n－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

[0014] 『アルケニル』とは炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルケニルを示す。具体例としてビニル、アリル、1－プロペニル、3－ブテニル、3－ペンテニル、4－ヘキセニル、5－ヘプテニル、7－オクテニル、1－メチルビニル等が挙げられる。

[0015] 『アルキニル』とは炭素原子数2～8個の、直鎖又は分枝のアルキニルを示す。具体例としてエチニル、2－プロピニル、2－ブチニル、3－ペンチニル、4－ヘキシニル、

5－ヘプチニル、7－オクチニル、2－メチルブチニル等が挙げられる。

[0016] 『シクロアルキル』とは炭素原子数3～8個のシクロアルキルを示す。具体例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

[0017] 『アリール』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。また、それら単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素とシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素も本願発明の『アリール』に含まれる。単環式芳香族炭化水素の具体例としてフェニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチル、アントリル、フェナントリル等が、縮合多環式炭化水素の具体例としてインダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロアントリル等が挙げられる。

[0018] 『芳香族複素環』とは1又は複数のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を環内に有する単環式芳香族複素環又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環を示す。

[0019] 単環式芳香族複素環の具体例として、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する芳香族複素環；イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール等のアゾール系芳香族複素環；ピラジン、ピリミジン等の環内に2個の窒素原子を有する芳香族複素環等が、2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環の具体例として、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、チアントレン、フェノキサチン、フェナントロリン等の縮合芳香族複素環等が挙げられる。

[0020] 『非芳香族複素環』とは1又は複数のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を環内に有する単環式非芳香族複素環又は2環式若しくは3環式の縮合多環式非芳香族複素環を示す。

[0021] 単環式非芳香族複素環の具体例として、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ホモピペラジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環；イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラ

ゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモモルホリン等の環内に2個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環;ピロリン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラン、ピラン等の環内に1個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環;イミダゾリン、オキサゾリン、チアゾリン、ピラゾリン等の2個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環等が、2環式若しくは3環式の縮合多環式非芳香族複素環の具体例として、クロマン、インドリン、イソインドリン、キサンチン等が挙げられる。

[0022] 『アルコキシ』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルコキシを示す。具体例としてメトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、n－ブトキシ、n－ペントキシ、n－ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

[0023] 『アリールオキシ』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素オキシ又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシを示す。単環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてフェノキシが、縮合多環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が挙げられる。

[0024] 『アルキルカルボニル』とは炭素原子数2～7個の、直鎖又は分枝のアルキルカルボニルを示す。具体例としてアセチル、エチルカルボニル、n－プロピルカルボニル、n－ブチルカルボニル、n－ペンチルカルボニル、n－ヘキシルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec－ブチルカルボニル、tert－ブチルカルボニル、イソペンチルカルボニル等が挙げられる。

[0025] 『アルキルオキシカルボニル』とは炭素原子数2～7個の、直鎖又は分枝のアルキルオキシカルボニルを示す。具体例としてメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n－プロポキシカルボニル、n－ブトキシカルボニル、n－ペントキシカルボニル、n－ヘキシルオキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec－ブトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル、イソペントキシカルボニル等が挙げられる。

[0026] 『アルキルアミノカルボニル』とは炭素原子数2～7個の直鎖又は分枝のモノアルキルアミノカルボニル又は炭素原子数3～13個の直鎖又は分枝のジアルキルアミノカ

ルボニルを示す。モノアルキルアミノカルボニルの具体例としてメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル等が、ジアルキルアミノカルボニルの具体例としてエチルメチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

[0027] 『アリールカルボニル』とは炭素原子数7～15個の、単環式芳香族炭化水素カルボニル又は2環若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素カルボニルを示す。具体例としてフェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、アントリルカルボニル、フェナントリルカルボニル等が挙げられる。

[0028] 『アルキルチオ』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルチオを示す。具体例としてメチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、n－ブチルチオ、n－ペンチルチオ、n－ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec－ブチルチオ、tert－ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

[0029] 『アリールチオ』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素チオ又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素チオを示す。単環式芳香族炭化水素チオの具体例としてフェニルチオが、縮合多環式芳香族炭化水素チオの具体例としてナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオ等が挙げられる。

[0030] 『ハロゲノアルキル』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルキルを示す。

[0031] 『ハロゲノアルコキシ』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルコキシを示す。

[0032] 『ハロゲノアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアリールを示す。

[0033] 『アルコキシアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のアルコキシを置換基として有するアリールを示す。

[0034] 『ハロゲノアルキルアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲノアルキルを置換基として有するアリールを示す。

[0035] 『ヒドロキシアルキルカルボニル』とは同一又は異なる1又は複数の水酸基を置換基として有するアルキルカルボニルを示す。

[0036] 本発明化合物が遊離の、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はアルキルカルボニルアミノ基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、芳香族複素環基又は非芳香族複素環が遊離の窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

[0037] 『遊離のヒドロキシ基の保護基』とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4－メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基、又は無置換アルケニル基;3－ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換非芳香族複素環基;アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4－クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基;メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p－メトキシベンジルオキシカルボニル基、9－フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、p－ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基;トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基、tert－ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基;等の遊離のヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

[0038] 『遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のアルキルカルボニルアミノ基、遊離の窒素原子を有する芳香族複素環基又は遊離の窒素原子を有する非芳香族複素環基の保護基』とは、アリル基等の無置換アルケニル基;ホルミル基等のヒドロカルボニル基;アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4－クロロベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、又は無置換芳香族複素環カルボニル基;メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、2, 2, 2－トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、m－ニトロフェノキシカルボニル

基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基;メチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基、4－クロロフェニルスルホニル基、トリルスルホニル基、2，4，6－トリメチルフェニルスルホニル基等の置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、又は置換若しくは無置換アリールスルホニル基;等の遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のアリールアミノ基、遊離の窒素原子を有する芳香族複素環基又は遊離の窒素原子を有する非芳香族複素環基の保護基として汎用されるものを示す。

[0039] 前記の置換アルキル基、置換非芳香族複素環基、置換アルキルカルボニル基、置換アリールカルボニル基、置換アルキルオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、置換シリル基、置換アルキルスルホニル基又は置換アリールスルホニル基は、それぞれ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、アリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びニトロ基から選択される1又は複数の基で置換された、アルキル基、非芳香族複素環基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シリル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示す。

[0040] 本発明でいう『複数の基』は、それぞれの基が同一でも異なっていてもよく、又、好ましくは2又は3の基を、より好ましくは2の基を示す。

[0041] また、本発明でいう『基』には、水素原子、ハロゲン原子及びオキソ配位子も含まれる。

[0042] 本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1，2－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等の有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチル等の四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどのハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウ

ム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、鉄、亜鉛等との金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、2－アミノエタノール、2，2－イミノビス(エタノール)、1－デオキシ－1－(メチルアミノ)－2－D－ソルビトール、2－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)－1，3－プロパンジオール、プロカイン、N，N－ビス(フェニルメチル)－1，2－エタンジアミン等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

[0043] 本発明化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0044] また、本発明化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0045] さらに、本発明化合物にプロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0046] (a)本発明化合物における好ましい例として、一般式(I)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0047] (a1)XはO、S又はN－R_4を示し;及び／又は

(a2)R_1はアルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し;及び／又は

(a3)R_1がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアルキルアリール基及びアルコキシアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(a4)R_1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基及び－NR_aR_bから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(a5)R_2はアリール基又は芳香族複素環基を示し;及び／又は

(a6)R_2が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メ

ルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(a7)R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;及び／又は

(a8)R_4は水素原子又はアルキル基を示し;及び／又は

(a9)R_aとR_bは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;及び／又は

(a10)R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示す。

[0048] すなわち、一般式(I)で示される化合物において、上記(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(a5)、(a6)、(a7)、(a8)、(a9)及び(a10)から選択される1又は2以上の各組合せからなる化合物又はその塩。

[0049] (b)本発明化合物におけるより好ましい例として、一般式(I)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0050] (b1)XはO、S又はN－R_4を示し;及び／又は

(b2)R_1はアルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し;及び／又は

(b3)R_1がアルキル基の場合、該アルキル基はアルコキシアリール基及びハロゲノアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(b4)R_1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(b5)R_2はアリール基又は芳香族複素環基を示し;及び／又は

(b6)R_2が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(b7)R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;及び／又は

(b8)R_4は水素原子を示し;及び／又は

(b9)R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示す。

[0051] すなわち、一般式(I)で示される化合物において、上記(b1)、(b2)、(b3)、(b4)、(b5)、(b6)、(b7)、(b8)及び(b9)から選択される1又は2以上の各組合せからなる化合物又はその塩。

[0052] (c)本発明化合物におけるより好ましい例として、一般式(I)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0053] (c1)XはO、S又はN－R_4を示し;及び／又は

(c2)R_1はアルキル基、フェニル基、インダニル基、キノリル基、チエニル基又はイソキノリル基を示し;及び／又は

(c3)R_1がアルキル基の場合、該アルキル基はメトキシフェニル基及びトリフルオロメチルフェニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(c4)R_1がフェニル基の場合、該フェニル基はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(c5)R_2はフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基又はキノリル基を示し;及び／又は

(c6)R_2がピリジル基の場合、該ピリジル基はハロゲン原子、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び／又は

(c7)R_2がピリミジニル基の場合、該ピリミジニル基は－NR_cR_dを置換基として1又は複数有してもよく;及び／又は

(c8)R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;及び／又は

(c9)R_4は水素原子を示し;及び／又は

(c10)R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、ヒ

ドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示す。

[0054] すなわち、一般式(I)で示される化合物において、上記(c1)、(c2)、(c3)、(c4)、(c5)、(c6)、(c7)、(c8)、(c9)及び(c10)から選択される1又は2以上の各組合せからなる化合物又はその塩。

[0055] (d)本発明化合物におけるさらに好ましい例として、一般式(I)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0056] (d1)XはO、S、N－R_4を示し;及び／又は

(d2)R_1は4－メトキシフェニルメチル基、2－(4－メトキシフェニル)エチル基、フェニル基、3－トリフルオロメチルフェニルメチル基、2－(3－トリフルオロメチル)エチル基、3－クロロフェニル基、4－クロロフェニル基、3－メチルフェニル基、4－tert－ブチルフェニル基、3－トリフルオロメチルフェニル基、4－トリフルオロメチルフェニル基、4－メトキシフェニル基、4－トリフルオロメトキシフェニル基、2－クロロ－5－トリフルオロメチルフェニル基、3, 5－ジメチルフェニル基、4－フェノキシフェニル基、インダン－5－イル基、チオフェン－2－イル基又はイソキノリン－3－イル基を示し;及び／又は

(d3)R_2はフェニル基、ピリジン－2－イル基、ピリジン－3－イル基、ピリジン－4－イル基、2－アミノピリジン－4－イル基、2－フルオロピリジン－4－イル基、2－(N－メチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－アセチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－tert－ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－tert－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－ヒドロキシアセチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－メチルアミノカルボニル)ピリジン－4－イル基、2－(モルホリン－4－イル)ピリジン－4－イル基、2－アミノピリミジン－4－イル基、キノリン－4－イル基又はキノリン－6－イル基を示し;及び／又は

(d4)R_3は水素原子、メチル基、エチル基、アセチル基又はtert－ブトキシカルボニル基を示し;及び／又は

(d5)R_4は水素原子を示す。

[0057] すなわち、一般式(I)で示される化合物において、上記(d1)、(d2)、(d3)、(d4)及び(d5)から選択される1又は2以上の各組合せからなる化合物又はその塩。

[0058] (e)本発明化合物における特に好ましい具体例として、下記の化合物又はその塩が挙げられる。

[0059] ・N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(イソキノリン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(キノリン-4-イルメチルアミノ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-

3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(イソキノリン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) -4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-メチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-エチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-メトキシベンジル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(チオフェン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-3-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-2-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ベンジルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ベンジルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・tert-ブチル 3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-1ーカルボキシレート、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボ

キサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・tert-ブチル 4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート、

・tert-ブチル 4-((2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート、

・tert-ブチル ((2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル) -1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・tert-ブチル 4-((3-(イソキノリン-3-カルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)メチル)ピリジン-2-イル(メチル)カルバメート、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(イソキノリン-3-イル)-4-((2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-モルホリノピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-アセチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-アセチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール--3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メトキシ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ベンジルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、及び、

・N-(4-フェノキシフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド。

[0060] 本発明化合物は、以下の方法により製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例[製造例の項]で詳細に説明する。また、下記の合成経路中で使用されているHalはハロゲン原子を示す。

[0061] 本発明化合物は、以下の3つの一般的な方法A、B及びCにより製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例[製造例の項]で詳細に説明する。また、下記の合成経路中で使用されているR_aはメチル基やエチル基などのアルキル基を示し、Halは臭素などのハロゲン原子を示す。

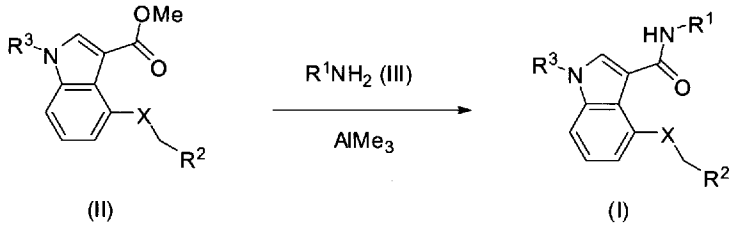
[0062] 本発明化合物(I)の一部は、X、R_1基、R_2基やR_3基の種類によって一般的合成経路Aによって合成することが出来る。以下に一般的合成経路Aの具体的方法(A－1～6)を示す。

[0063] [一般的合成経路A]

本発明化合物(I;X＝NH又はS(Ia又はIb))は、合成経路A－1に従い製造することができる。すなわち、XがNH又はSの場合、化合物(II;X＝NH又はS(IIa又はIIb))とアミン(III)をトルエン等の有機溶媒中、トリメチルアルミニウムなどのアルキル金属試薬の存在下、室温または還流条件下1時間から24時間反応させることで本発明化合物(I;X＝NH又はS(Ia又はIb))を得ることが出来る。

[0064] [化2]

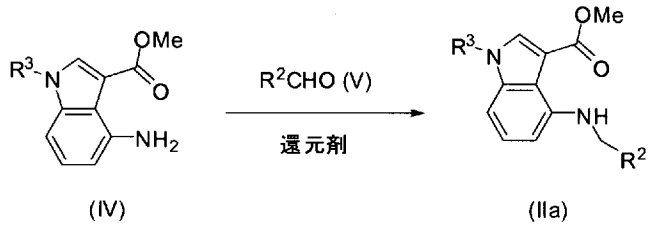
合成経路Ａ－１



[0065] 化合物(IIa;X＝NH)は、合成経路A－2に従い製造することができる。すなわち、XがNHの場合、化合物(IV)とアルデヒド(V)をメタノール等の有機溶媒中水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、室温から60℃で1時間から24時間反応させることで化合物(IIa;X＝NH)が得られる。

[0066] [化3]

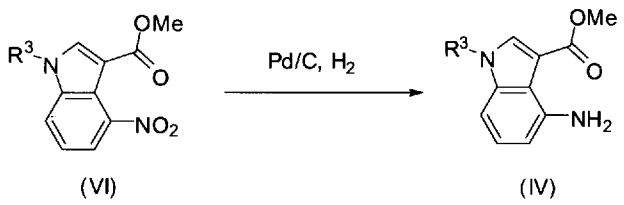
合成経路Ａ－２



[0067] 化合物(IV)は、合成経路A－3に従い製造することができる。すなわち、R_3が水素原子以外の場合、化合物(VI)を水素雰囲気下、メタノール等の有機溶媒中パラジウム炭素等の金属触媒の存在下、室温又は加温下、常圧又は加圧下で、1時間から24時間処理することで化合物(IV)を得ることが出来る。

[0068] [化4]

合成経路Ａ－３

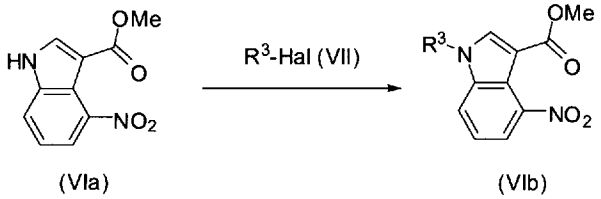


[0069] 化合物(VIb;R_3≠H)は、合成経路A－4に従い製造することができる。すなわち、R_3が水素原子以外の場合、化合物(VIa)とハロゲン化アルキル(VII)をテトラヒドロフ

ラン等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から100℃にて、1時間から24時間反応させることで化合物(VIb;R_3≠H)を得ることが出来る。

[0070] [化5]

合成経路A－4

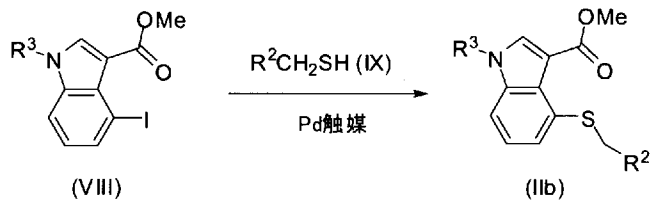


(VIa) (VIb)

[0071] また合成経路A－1で用いる化合物(IIb;X＝S)は、合成経路A－5に従い製造することもできる。すなわち、化合物(VIII)とチオール(IX)をジオキサン等の有機溶媒中、ジベンジリデンアセトンパラジウムなどの有機金属触媒とジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、1時間から24時間反応させることで化合物(IIb;X＝S)を得ることが出来る。

[0072] [化6]

合成経路A－5

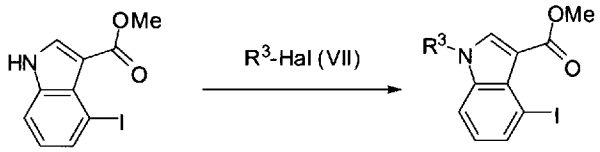


(VIII) (IIb)

[0073] 化合物(VIIIb;R_3≠H)は、合成経路A－6に従い製造することができる。すなわち、R_3が水素原子以外の場合、化合物(VIIIa)とハロゲン化アルキル(VII)をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から100℃にて、1時間から24時間反応させることで化合物(VIIIb;R_3≠H)を得ることが出来る。

[0074] [化7]

合成経路Ａ－６



(VIIIa) (VIIIb)

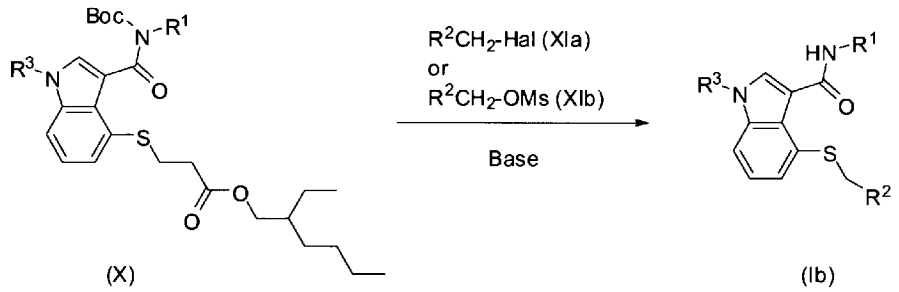
[0075] [一般的合成経路B]

本発明化合物(I)の一部は、X、R_1基、R_2基やR_3基の種類によって一般的合成経路Bによって合成することが出来る。以下に一般的合成経路Bの具体的方法(B－1～5)を示す。

[0076] 本発明化合物(Ib;X＝S)は、合成経路B－1に従い製造することができる。すなわち、XがSの場合、化合物(X)と化合物(XIaまたはXIb)をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、ナトリウムt－ブトキシド等の塩基存在下、氷冷下から室温にて、1時間から24時間反応させることで本発明化合物(Ib;X＝S)を得ることが出来る。

[0077] [化8]

合成経路Ｂ－１

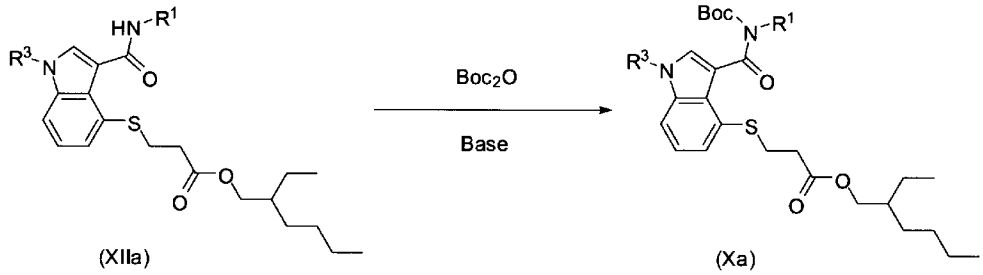


(X) (Ib)

[0078] 化合物(X)は、合成経路B－2に従い製造することができる。すなわち、R_3が水素原子以外の場合、化合物(XIIa;R_3≠H)と二炭酸tert－ブチル(Boc_2O)をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、4－ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、0℃から室温にて、1時間から12時間反応させることで化合物(Xa;R_3≠H、Boc)を得ることが出来る。

[0079] [化9]

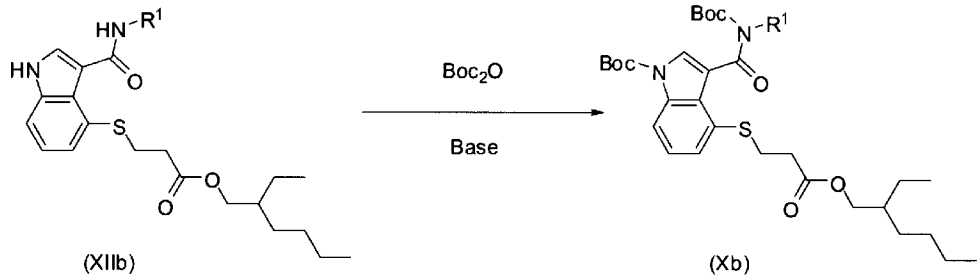
合成経路Ｂ－２



[0080] 化合物(X)は、合成経路Ｂ－３に従い製造することができる。すなわち、R_3が水素原子の場合、化合物(XIIb;R_3＝H)と二炭酸tert－ブチル(Boc_2O)をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、４－ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、0℃から室温にて、1時間から12時間反応させることで化合物(Xb;R_3＝Boc)を得ることが出来る。

[0081] [化10]

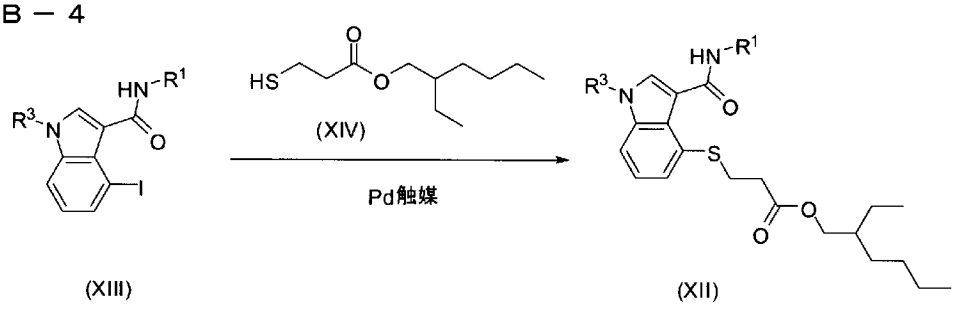
合成経路Ｂ－３



[0082] 化合物(XII)は、合成経路Ｂ－４に従い製造することができる。すなわち、化合物(XIII)と3－メルカプトプロピオン酸　2－エチルヘキシル(XIV)をジオキサン等の有機溶媒中、ジベンジリデンアセトンパラジウムなどの有機金属触媒とジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、1時間から24時間反応させることで化合物(XII)を得ることが出来る。

[0083] [化11]

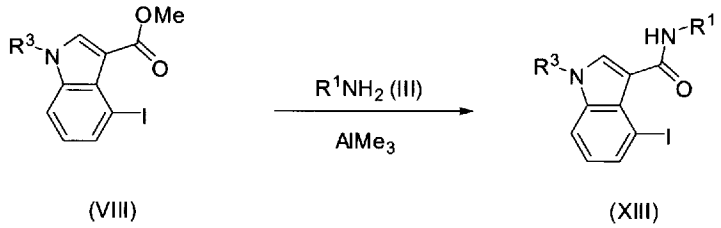
合成経路Ｂ－４



[0084] 化合物(XIII)は、合成経路Ｂ－５に従い製造することができる。すなわち、化合物(VIII)とアミン(III)をトルエン等の有機溶媒中、トリメチルアルミニウムなどのアルキル金属試薬を用い、室温または還流条件下1時間から24時間反応させすることで化合物(XIII)を得ることが出来る。

[0085] [化12]

合成経路Ｂ－５



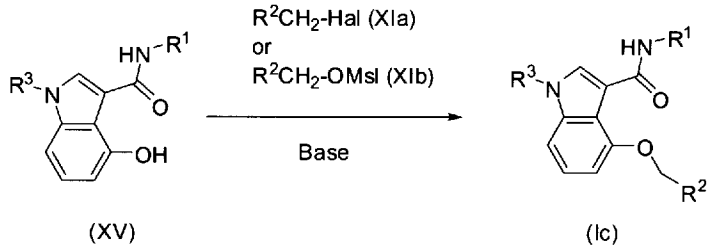
[0086] [一般的合成経路C]

本発明化合物(I)の一部は、X、R_1基、R_2基やR_3基の種類によって一般的合成経路Cによっても合成することが出来る。以下に一般的合成経路Cの具体的方法(Ｃ－１～６)を示す。

[0087] 本発明化合物(Ic(I;X＝O))は、合成経路Ｃ－１に従い製造することができる。すなわち、化合物(XV)と化合物(XI)をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から100℃にて、1時間から24時間反応させることで化合物(Ic)を得ることが出来る。

[0088] [化13]

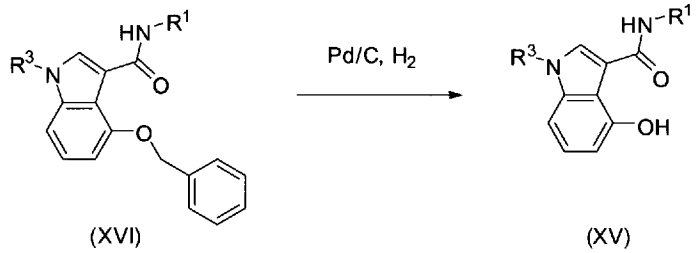
合成経路Ｃ－１



[0089] 化合物(XV)は、合成経路Ｃ－２に従い製造することができる。すなわち、化合物(XVI)を水素雰囲気下、メタノール等の有機溶媒中パラジウム炭素等の金属触媒の存在下、室温又は加温下、常圧又は加圧下で、1時間から24時間処理することで化合物(XV)を得ることが出来る。

[0090] [化14]

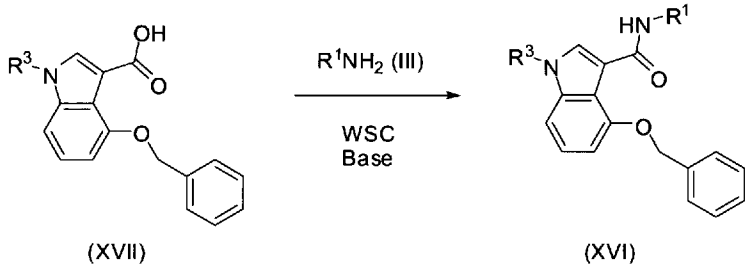
合成経路Ｃ－２



[0091] 化合物(XVI)は、合成経路Ｃ－３に従い製造することもできる。すなわち、カルボン酸(XVII)とアミン(III)をN, N－ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、EDC－HClなどの水溶性カルボジイミドとトリエチルアミン等の塩基を用い、1時間から24時間脱水縮合させることで化合物(XVI)を得ることが出来る。

[0092] [化15]

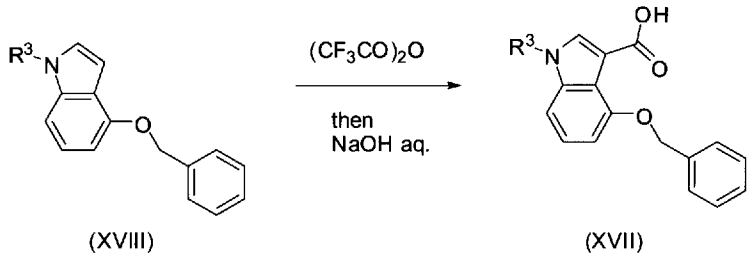
合成経路Ｃ－３



[0093] 化合物(XVII)は、合成経路C－4に従い製造することができる。すなわち、化合物(XVII)と無水トリフルオロ酢酸をN，N－ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、室温から100℃で、1時間から24時間反応させ、得られる粗生成物を水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することで化合物(XVII)を得ることが出来る。

[0094] [化16]

合成経路C－4

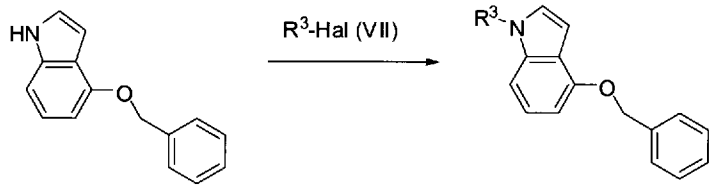


(XVIII) (XVII)

[0095] 化合物(XVIIIb;R_3≠H)は、合成経路C－5に従い製造することができる。すなわち、化合物(XVIIIa)とハロゲン化アルキル(VII)をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から100℃にて、1時間から24時間反応させることで化合物(XVIIIb;R_3≠H)を得ることが出来る。

[0096] [化17]

合成経路C－5



(XVIIIa) (XVIIIb)

[0097] 前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術により、前述した塩、水和物又は溶媒和物の形態とすることもできる。

[0098] 本発明化合物の有用性を見出すため、薬物の血管新生阻害効果を評価する方法であるELISA法によるキナーゼ阻害活性の評価系を使用して、本発明化合物のチロシンキナーゼ(KDR)阻害効果試験を実施し、その血管新生阻害効果を評価した。その詳細については、後述の実施例[薬理試験]の項で説明するが、本発明化合

物は優れたチロシンキナーゼ(KDR)阻害作用を示し、血管新生阻害効果を有することを見出した。

[0099] 前述したように血管新生は癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患と深く関係していることが報告されている。したがって、本発明化合物は、血管新生が関与するそれら疾患の治療剤として非常に有用である。

[0100] 本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、軟膏、点眼剤、眼軟膏等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

[0101] 例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

[0102] また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸，氷酢酸、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤等、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用

し、調製することができる。

[0103] 本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤では通常1日当たり0．01～1000mg、好ましくは1～100mgを1回又は数回に分けて投与することができる。また、点眼剤は通常0．0001％～10％(w／v)、好ましくは0．01％～5％(w／v)の濃度のものを1回又は数回に分けて投与することができる。

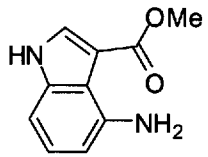
[0104] [製造例]

参考例1

メチル 4-アミノ-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物1-1)

メチル 4-ニトロ-1H-インドール-3-カルボキシレート(CAS＃109175-08-8, 4.35 g, 19.8 mmol)と10%パラジウム-炭素(1.06 g, 0.99 mmol)のメタノール溶液(90 ml)を水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られた液体を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物2.05 gを黄土色固体として得た(65 %)。

[化18]



[0105] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.67 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.29-6.24 (3H, m), 3.77 (3H, s).

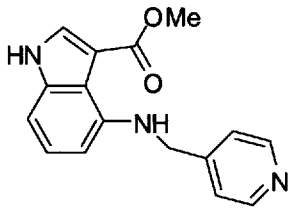
参考例2

メチル 4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物2-1)

メチル 4-アミノ-1H-インドール-3-カルボキシレート(198 mg, 1.04 mmol)と4-ピリジンカルバルデヒド(180 mg, 1.68 mmol)のメタノール溶液(6 ml)に酢酸(60 ml)を加

え、室温で1時間攪拌した。その後、水素化シアノホウ素ナトリウム(113 mg, 1.79 mmol)を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、酢酸エチルを加え希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製し、標記化合物81.3 mgを深緑色固体として得た(28 %)。

[化19]



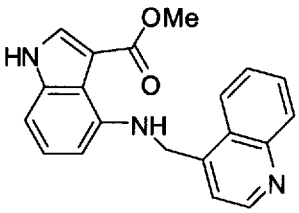
[0106] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.83 (1H, br s), 8.48 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.31 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.98 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 6. 1 Hz), 6.89 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.79 (3H, s).

以下、参考化合物1-1および市販化合物(キノリン-4-カルバルデヒドなど)を用いて、参考化合物2-1の製造方法に準じ、参考化合物2-2を得た。

メチル 4-(キノリン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物2-2)

[化20]



[0107] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.88 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.38 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.27 (1H, d, J =

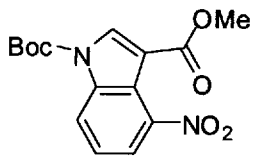
8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.01 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.5, 7.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.5, 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.1, 7.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.11 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.78 (3H, s).

参考例3

1-tert-ブチル 3-メチル 4-ニトロ-1H-インドール-1,3-ジカルボキシレート(参考化合物3-1)

メチル 4-ニトロ-1H-インドール-3-カルボキシレート(CAS＃109175-08-8, 101.0 mg, 0.46 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(0.5 ml)に、氷冷下にて二炭酸ジ-tert-ブチル(298 mg, 1.38 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(5.8 mg, 0.046 mmol)を順に加え、室温で30分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて希釈し、1M塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物7.4 mgを黄褐色固体として得た(62 %)。

[化21]



[0108] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 8.49 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 8.39 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 0.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 8.0 Hz), 3.78 (3H, s), 1.66 (9H, s).

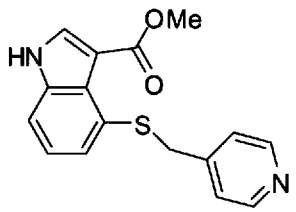
参考例4

メチル 4-(ピリジン-4--ルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物4-1)

メチル 4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキシレート(CAS＃101909-44-8, 506.8 mg, 1.68 mmol)の1, 4-ジオキサン溶液(10 ml)に窒素雰囲気下、室温にて4,5-ビス(

ジフェニルフォスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(Xantphos, 97.4 mg, 0.168 mmol)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム(48.4 mg, 0.084 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(653 mg, 5.05 mmol)と4-ピリジンメタンチオール塩酸塩(CAS#70199-58-5, 497.1 mg, 3.37 mmol)を順に加え、90℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物424 mgを黄白色固体として得た(85 %)。

[化22]



[0109] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

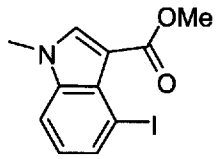
δ 12.00 (1H, br s), 8.46 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.1, 7.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.24 (2H, s), 3.74 (3H, s).

参考例5

メチル 4-ヨード-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物5-1)

メチル 4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキシレート(CAS#101909-44-8, 100 mg, 0.33 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(1 ml)に窒素雰囲気下、氷冷下にて水素化ナトリウム(60%, 12.0 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化メチル(141 mg, 1.0 mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物83.6 mgを黄褐色液体として得た(80 %)。

[化23]



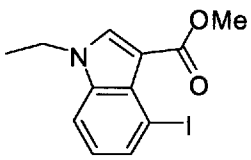
[0110] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 8.15 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s).

以下、既知化合物(メチル 4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキシレート、CAS＃101909-44-8)及び市販化合物(臭化エチルなど)を用いて、参考化合物5-1の製造方法に準じ、参考化合物5-2を得た。

メチル 1-エチル-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物5-2)

[化24]



[0111] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 8.18 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.1, 7.3 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.78 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz).

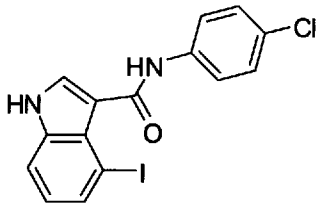
参考例6

N-(4-クロロフェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-1)

メチル 4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキシレート(CAS＃101909-44-8, 204 mg, 0.68 mmol)と4-クロロアニリン(121 mg, 0.95 mmol)のトルエン溶液(1.5 ml)に窒素雰囲気下、室温にて1.03Mトリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液(2.0 ml, 2.04 mmol)を加え、室温で10分攪拌した後、1時間還流した。酢酸エチルを加え希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸

エチル)にて精製し、標記化合物212 mgを肌色固体として得た(79 %)。

[化25]



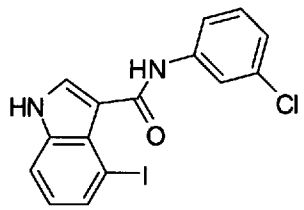
[0112] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.81 (1H, br s), 10.29 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.5 Hz).

以下、参考化合物5-1、5-2、既知化合物(メチル 4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキシレート、CAS#101909-44-8)及び市販化合物(3-クロロアニリン、3-トリフルオロメチルアニリン、m-トルイジン、3,5-ジメチルアニリン、4-トリフルオロメトキシアニリン、4-tert-ブチルアニリン、5-アミノインダン、イソキノリン-3-アミン、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン、4-メトキシフェニルメタンアミン、4-メトキシフェニルエタンアミン、2-アミノチオフェンなど)を用いて、参考化合物6-1の製造方法に準じ、参考化合物6-2~16を得た。

N-(3-クロロフェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-2)

[化26]



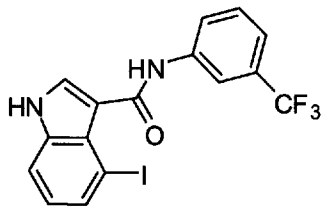
[0113] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.83 (1H, br s), 10.34 (1H, s), 7.99 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (

1H, t, J = 8.1 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz).

4-ヨード-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-3)

[化27]



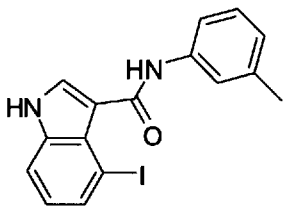
[0114] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.85 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H)

.

4-ヨード-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-4)

[化28]

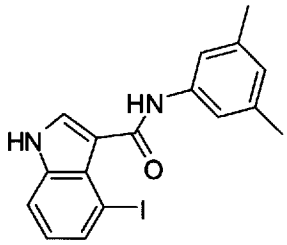


[0115] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.75 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-5)

[化29]

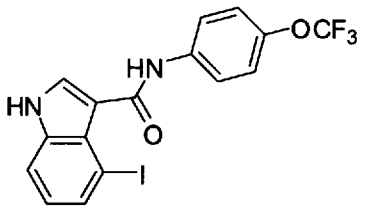


[0116] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.74 (1H, br s), 9.98 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.5, 0.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.1, 0.7 Hz), 7.39 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 6.69 (1H, s), 2.25 (6H, s).

N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-6)

[化30]

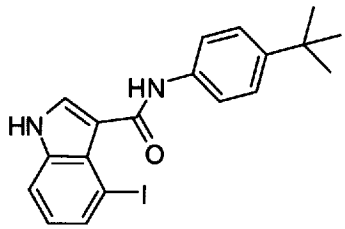


[0117] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.81 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 7.88-7.87 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.5, 7.3 Hz).

N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-7)

[化31]

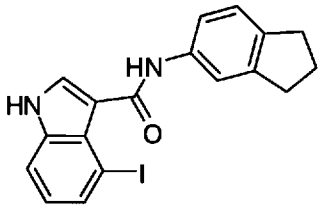


[0118] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.73 (1H, br s), 10.05 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.1, 7.3 Hz), 1.28 (9H, s).

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-8)

[化32]

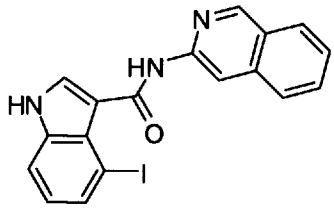


[0119] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.73 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.92 (1H, dd J = 8.1, 7.3 Hz), 2.86-2.80 (4H, m), 2.04-2.01 (2H, m).

N-(イソキノリン-3-イル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-9)

[化33]

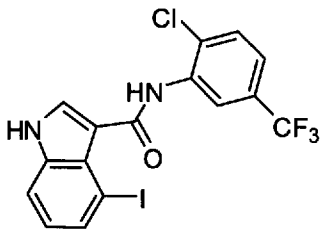


[0120] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.82 (1H, br s), 10.67 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.96-7.94 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.54-7.52 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 7.9 Hz).

N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-10)

[化34]

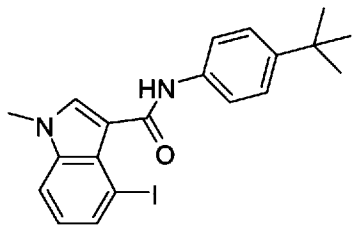


[0121] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.90 (1H, br s), 9.81 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 6.97-6.94 (1H, m).

N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ヨード-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-11)

[化35]

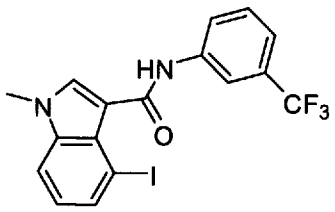


[0122] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 10.09 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.66-7.59 (4H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.84 (3H, s), 1.28 (9H, s).

4-ヨード-1-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-12)

[化36]

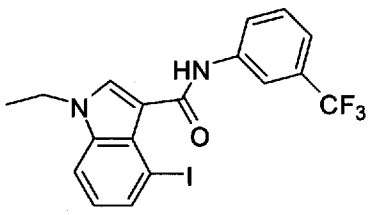


[0123] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 10.50 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.96-7.93 (2H, m), 7.64-7.57 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.85 (3H, s).

1-エチル-4-ヨード-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-13)

[化37]

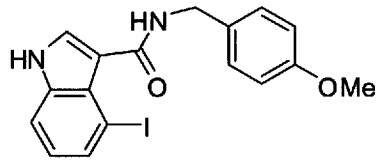


[0124] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 10.50 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.98-7.95 (2H, m), 7.66-7.64 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz).

4-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-14)

[化38]

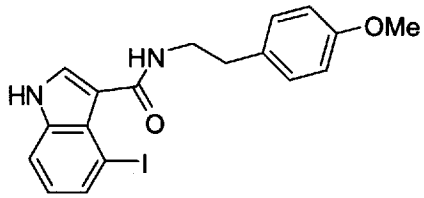


[0125] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.60 (1H, br s), 8.50 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.91-6.86 (3H, m), 4.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.73 (3H, s).

4-ヨード-N-(4-メトキシフェネチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-15)

[化39]

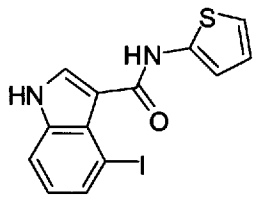


[0126] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)

δ 11.56 (1H, br s), 8.10 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.55-7.53 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.89-6.86 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.41 (2H, dd, J = 7.4, 5.7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.4 Hz).

4-ヨード-N-(チオフェン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-16)

[化40]



[0127] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

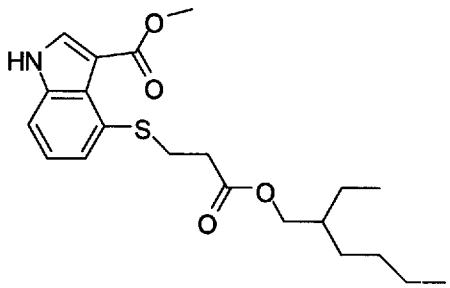
δ 11.84 (1H, br s), 11.31 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.96-6.92 (2H, m), 6.87-6.85 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 3.7, 1.5 Hz).

参考例7

メチル 4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物7-1)

メチル 4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキシレート(CAS#101909-44-8, 501 mg, 1.66 mmol)の1,4-ジオキサン溶液(8 ml)に窒素雰囲気下、室温にて4,5-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(Xantphos, 48.5 mg, 0.084 mmol)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム(23.4 mg, 0.041 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(644 mg, 4.98 mmol)と3-メルカプトプロピオン酸 2-エチルヘキシルエステル(726 mg, 3.32 mmol)を順に加え、90℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物621 mgを黄褐色液体として得た(96 %)。

[化41]



[0128] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

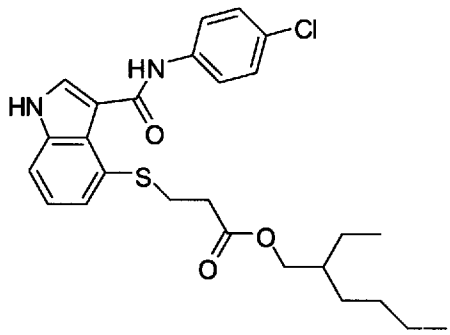
δ 11.98 (1H, br s), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.3, 6.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.94 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.74 (3H, s), 3.16 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.29-1.19 (8H, m), 0.83-0.81 (7H, m).

参考例8

2-エチルヘキシル 3-(3-(4-クロロフェニルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-1)

N-(4-クロロフェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-1, 109 mg, 0.28 mmol)の1,4-ジオキサン溶液(3 ml)に窒素雰囲気下、室温にて4,5-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(Xantphos, 8.0 mg, 0.014 mmol)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム(4.0 mg, 0.007 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(107 mg, 0.83 mmol)と3-メルカプトプロピオン酸 2-エチルヘキシル エステル(120 mg, 0.55 mmol)を順に加え、90℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物102.2 mgを黄褐色液体として得た(75%)。

[化42]



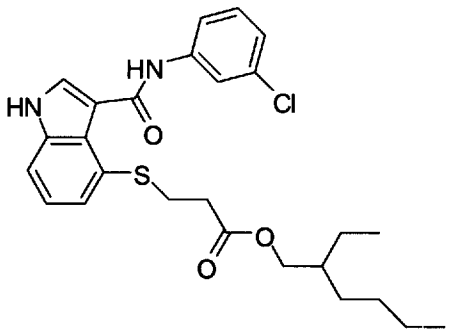
[0129] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.74 (1H, br s), 10.20 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36-7.35 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.89 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.52-2.49 (2H, m), 1.25-1.22 (8H, m,), 0.83-0.77 (7H, m).

以下、参考化合物6-2~5、参考化合物6-7~10及び市販化合物を用いて、参考化合物8-1の製造方法に準じ、参考化合物8-2~9を得た。

2-エチルヘキシル 3-(3-(3-クロロフェニルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-2)

[化43]



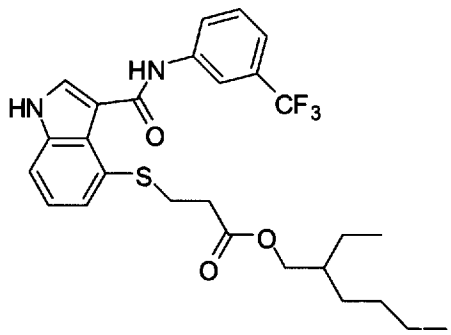
[0130] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.77 (1H, br s), 10.25 (1H, s), 7.97 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, t, J = 2.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.3, 0.9 Hz), 7.35-7.32 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.09-7.08 (2H, m), 3.89 (2H, dd, J = 5.8, 1.4 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.57-2.49 (2H,

m), 1.30-1.15 (8H, m), 0.83-0.79 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-3)

[化44]

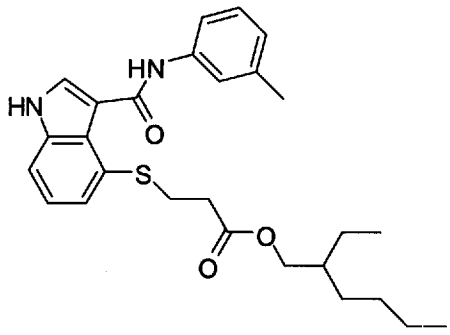


[0131] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.80 (1H, br s), 10.39 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.55 (1H ,t, J = 7.9 Hz), 7.38-7.36 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.88 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.23-1.21 (8H, m), 0.84-0.75 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(m-トリルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-4)

[化45]



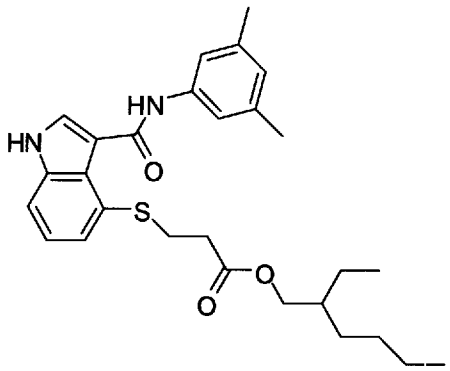
[0132] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.72 (1H, br s), 10.00 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H,

d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18-7.16 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.90 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57-2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.30-1.15 (8H, m), 0.85-0.78 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(3,5-ジメチルフェニルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-5)

[化46]

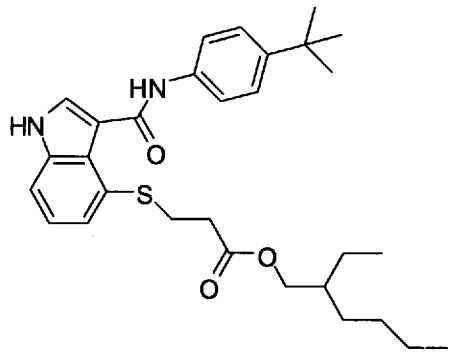


[0133] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.70 (1H, br s), 9.91 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.37 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.68 (1H, s), 3.90 (2H, d, J = 4.8 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.57-2.49 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.27-1.18 (8H, m), 0.85-0.78 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-6)

[化47]

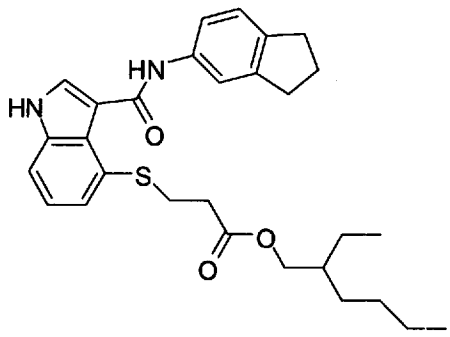


[0134] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.69 (1H, br s), 10.00 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.31 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.08 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.89 (2H, t, J = 3.0 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.28-1.15 (17H, m), 0.83-0.79 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-7)

[化48]

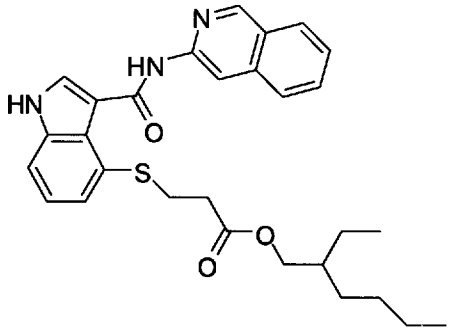


[0135] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.69 (1H, br s), 9.96 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.89 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.86-2.80 (4H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.07-1.97 (2H, m), 1.27-1.18 (8H, m), 0.86-0.78 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(イソキノリン-3-イルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-8)

[化49]

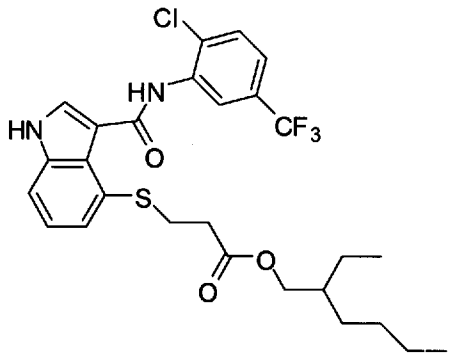


[0136] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.85 (1H, br s), 10.76 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.07-8.04 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.21-7.12 (2H, m), 3.86 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.58 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.17 (8H, m), 0.78-0.74 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-9)

[化50]

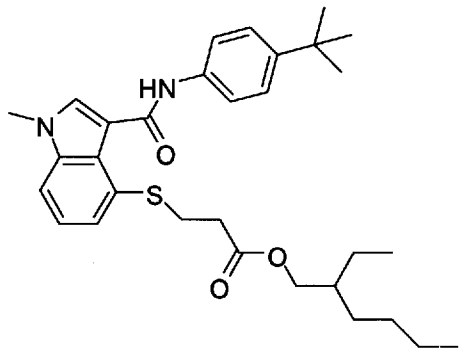


[0137] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.90 (1H, br s), 9.81 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.02-8.01 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.88 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.18 (8H, m), 0.85-0.76 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル) -1-メチル-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-10)

[化51]



[0138] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

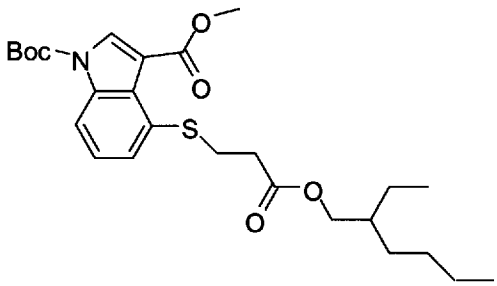
δ 10.03 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.89 (2H, d, J = 4.6 Hz), 3.84 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.55-2.49 (2H, m), 1.27-1.22 (17H, m), 0.83-0.79 (7H, m).

参考例9

1-tert-ブチル 3-メチル 4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1,3-ジカルボキシレート(参考化合物9-1)

メチル 4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物7-1, 104 mg, 0.27 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(0.4 ml)に、氷冷下にて二炭酸ジ-tert-ブチル(116 mg, 0.53 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(3.3 mg, 0.027 mmol)を順に加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物121 mgを無色液体として得た(91 %)。

[化52]



[0139] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

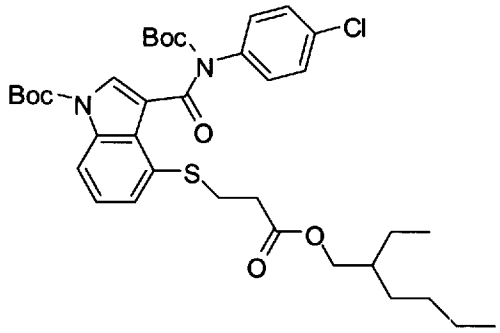
δ 8.13 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.91 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.81 (3H, s), 3.18 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.63 (9H, s), 1.26-1.18 (8H, m), 0.82-0.79 (7H, m).

参考例10

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(4-クロロフェニル) カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-1)

氷冷下にて2-エチルヘキシル 3-(3-(4-クロロフェニルカルボニル)-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物8-1, 99.5 mg, 0.20 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1 ml)に二炭酸ジ-tert-ブチル(89.2 mg, 0.41 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(2.5 mg, 0.020 mmol)を順に加え室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物134 mgを無色液体として得た(98 %)。

[化53]



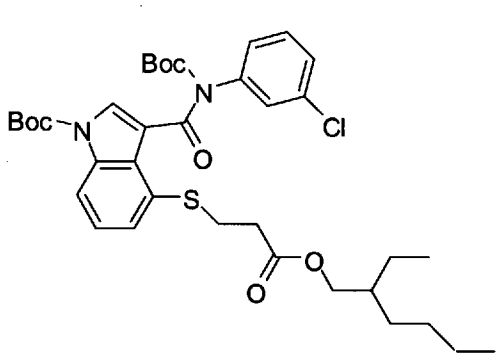
[0140] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 8.09-8.07 (1H, m), 8.01 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43-7.41 (4H, m), 3.88 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.64 (9H, s), 1.23-1.19 (8H, m), 1.00 (9H, s), 0.81-0.78 (7H, m).

以下、参考化合物8-2~9及び市販化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物10-1の製造方法に準じ、参考化合物10-2~10を得た。

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(3-クロロフェニル) カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-2)

[化54]



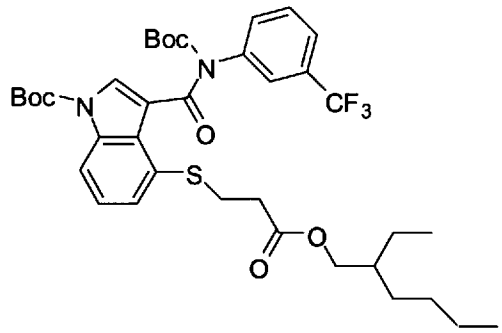
[0141] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 8.09-8.06 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.53-7.50 (3H, m), 7.43-7.36 (3H, m), 3.89 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.64 (9H, s), 1.

30-1.17 (8H, m), 0.99 (9H, s), 0.83-0.78 (7H, m).

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(3-(トリフルオロメチル)フェニル) カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-3)

[化55]

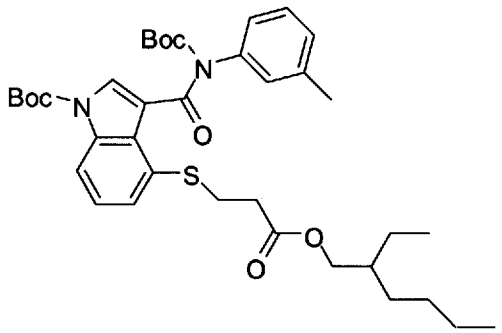


[0142] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 8.11-8.05 (2H, m), 7.82-7.72 (4H, m), 7.42 (2H, d, J = 5.0 Hz), 3.88 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.64 (9H, s), 1.26-1.15 (8H, m), 0.99 (9H, s), 0.83-0.74 (7H, m)

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(m-(トリル)カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-4)

[化56]

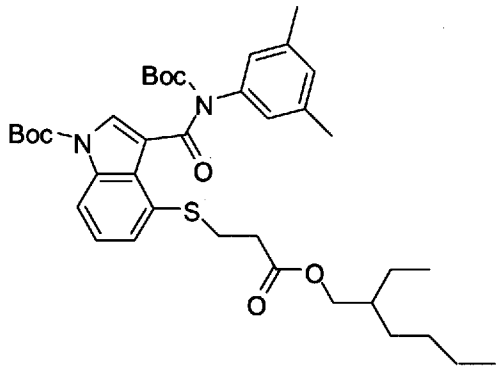


[0143] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 8.08-8.07 (1H, m), 7.98 (1H, s), 7.39-7.34 (3H, m), 7.20-7.16 (3H, m), 3.90 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.37 (3H, s), 1.64 (9H, s), 1.25-1.17 (8H, m), 0.97 (9H, s), 0.84-0.77 (7H, m).

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(3,5-ジメチルフェニル)カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-5)

[化57]

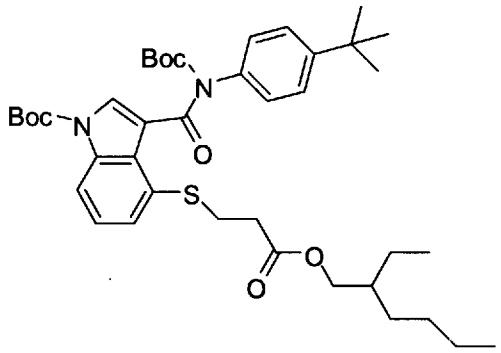


[0144] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 8.07-8.06 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.41-7.40 (2H, m), 7.02 (1H, s), 6.98 (2H, s), 3.90 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.60 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.32 (6H, s), 1.64 (9H, s), 1.30-1.15 (8H, m), 0.96 (9H, s), 0.81-0.78 (7H, m).

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(4-t-ブチルフェニル)カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-6)

[化58]

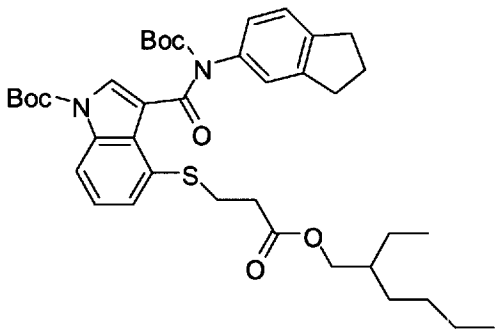


[0145] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 8.09-8.06 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41-7.38 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.90 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.59 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.64 (9H, s), 1.33 (9H, s), 1.30-1.15 (8H, m), 0.94 (9H, s), 0.82-0.79 (7H, m).

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-7)

[化59]

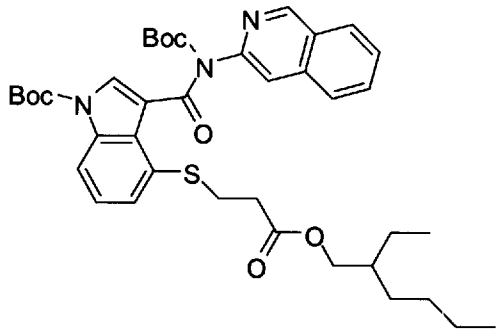


[0146] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ : 8.08-8.07 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.44-7.37 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 3.90 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.16 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.92-2.88 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.12-2.02 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.30-1.15 (8H, m), 0.96 (9H, s), 0.80 (7H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz).

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(イソキノリン-3-イル)カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-8)

[化60]

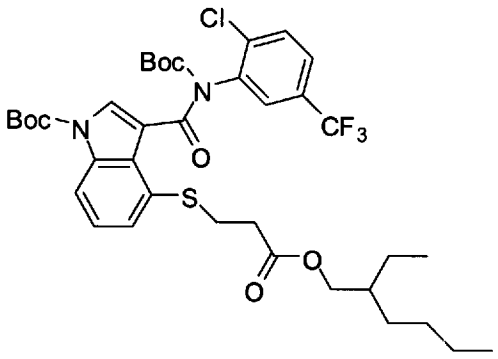


[0147] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 9.33 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.10-8.07 (2H, m), 8.03-8.02 (2H, m), 7.86 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.43-7.41 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.24 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.65 (9H, s), 1.24-1.14 (8H, m), 1.02 (9H, s), 0.77-0.74 (7H, m).

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-9)

[化61]

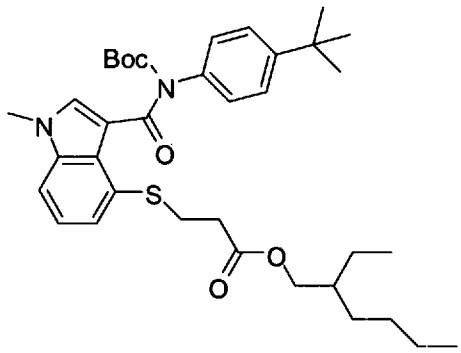


[0148] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 8.15 (3H, s), 8.09-8.08 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.43-7.42 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.58 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.66 (9H, s), 1.26-1.18 (8H, m), 1.02 (9H, s), 0.82-0.78 (7H, m).

2-エチルヘキシル 3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(4-tert-ブチルフェニル)カルバモイル) -1-メチル-1H-インドール-4-イルチオ)プロパノエート(参考化合物10-10)

[化62]



[0149] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

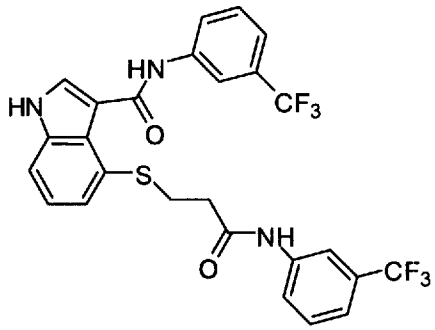
δ 7.90 (1H, s), 7.44-7.41 (3H, m), 7.27-7.22 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.93 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.18 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.29-1.23 (17H, m), 1.01 (9H, s), 0.82 (7H, q, J = 4.9 Hz).

参考例11

4-(3-オキソ-3- (3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノプロピルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物11-1)

1-tert-ブチル 3-メチル 4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1,3-ジカルボキシレート(参考化合物9-1, 205.2 mg, 0.42 mmol)と3-トリフルオロメチルアニリン(94.0 mg, 0.58 mmol)のトルエン溶液(0.5 ml)に窒素雰囲気下、室温にて1.03Mトリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液(0.81 ml, 0.83 mmol)を加え、室温で10分攪拌した後、1時間還流した。酢酸エチルを加え希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物137 mgを肌色固体として得た(59 %)。

[化63]



[0150] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

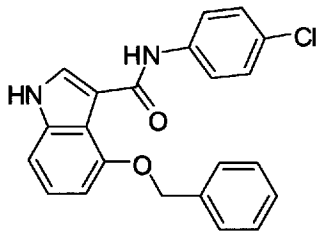
δ 11.78 (1H, br s), 10.38 (1H, s), 10.24 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.93-7.90 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.35 (3H, t, J = 6.4 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.21 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.3 Hz).

参考例12

4-(ベンジルオキシ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物12-1)

4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-カルボン酸(CAS#24370-72-7, 149 mg, 0.56 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3.5 ml)に室温にて4-クロロアニリン(142 mg, 1.11 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(216 mg, 1.67 mmol)、HATU(423 mg, 1.11 mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物234 mgを茶白色固体として得た(定量的)。

[化64]



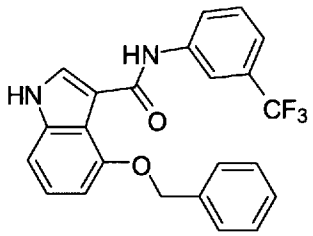
[0151] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.96 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.58-7.57 (2H, m), 7.38 (3H, d, J = 6.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 4.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.95 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.39 (2H, s).

以下、既知化合物(4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-カルボン酸、CAS＃24370-72-7)及び市販化合物(3-トリフルオロメチルアニリン、4-トリフルオロメチルアニリン、3,5-ジメチルアニリン、4-tert-ブチルアニリン、5-アミノインダン)から選択される化合物を用いて、参考化合物12-1の製造方法に準じ、参考化合物12-2~6を得た。

4-(ベンジルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物12-2)

[化65]

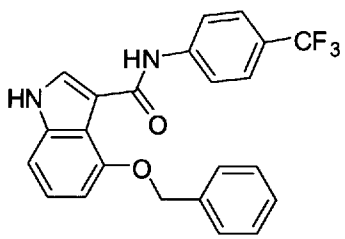


[0152] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.97 (1H, br s), 10.48 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.56-7.55 (2H, m), 7.32-7.24 (5H, m), 7.18 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.95 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.38 (2H, s).

4-(ベンジルオキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物12-3)

[化66]

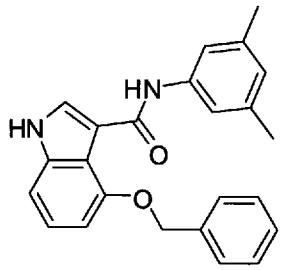


[0153] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 12.01 (1H, br s), 10.52 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.57-7.56 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.35 (3H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 4.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.40 (2H, s).

4-(ベンジルオキシ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物12-4)

[化67]

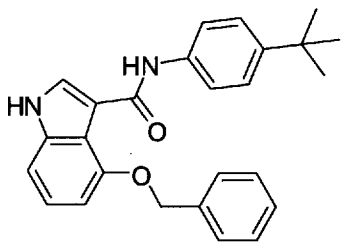


[0154] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.91 (1H, br s), 10.27 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.55-7.54 (2H, m), 7.35-7.31 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.17-7.15 (2H, m), 6.84 (2H, s), 6.60 (1H, s), 5.43 (2H, s), 2.13 (6H, s).

4-(ベンジルオキシ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物12-5)

[化68]



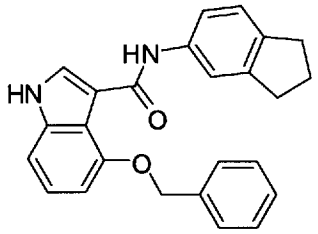
[0155] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.92 (1H, br s), 10.34 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.56-7.54 (2H, m), 7.36-7.35 (3H, m), 7.16-7.10 (4H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.92-6.92 (1H, m), 5.

43 (2H, s), 1.25 (9H, s).

4-(ベンジルオキシ)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物12-6)

[化69]



[0156] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

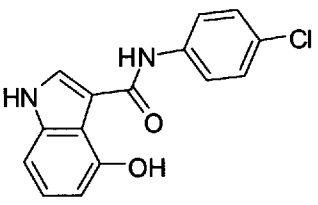
δ 11.91 (1H, br s), 10.25 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.58-7.56 (2H, m), 7.38-7.37 (3H, m), 7.16-7.15 (2H, m), 6.96-6.92 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.41 (2H, s), 2.77-2.69 (4H, m), 2.01-1.91 (2H, m).

参考例13

N-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物13-1)

4-(ベンジルオキシ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物12-1, 189 mg, 0.50 mmol)と10%パラジウム-炭素(26.6 mg, 0.025 mmol)のメタノール-ジメチルホルムアミド(15:2)混合溶液(34 ml)を水素雰囲気下、室温で3時間半攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られた液体を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物47.1 mgを茶色固体として得た(33 %)。

[化70]



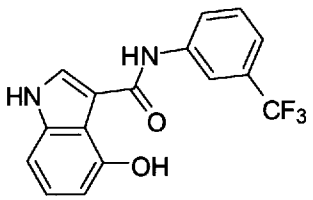
[0157] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 12.08 (1H, s), 11.94 (1H, br s), 10.32 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.5 Hz).

以下、参考化合物12-2~6を用いて、参考化合物13-1の製造方法に準じ、参考化合物13-2~6を得た。

4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物13-2)

[化71]

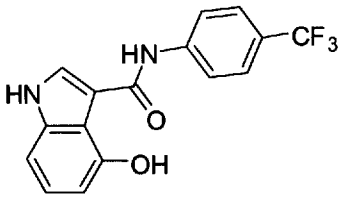


[0158] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.98 (1H, br s), 11.82 (1H, br s), 10.48 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 7.7 Hz).

4-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物13-3)

[化72]

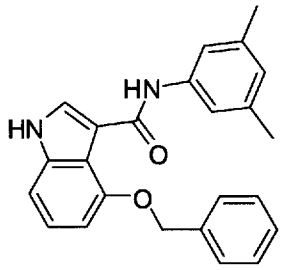


[0159] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 12.01 (1H, br s), 11.83 (1H, br s), 10.51 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.47 (1H, d, J = 7.5 Hz).

4-(ベンジルオキシ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物13-4)

[化73]

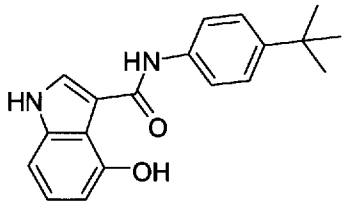


[0160] ^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$)

δ 11.91 (1H, br s), 10.27 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.55-7.54 (2H, m), 7.35-7.31 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.17-7.15 (2H, m), 6.84 (2H, s), 6.60 (1H, s), 5.43 (2H, s), 2.13 (6H, s).

N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物13-5)

[化74]

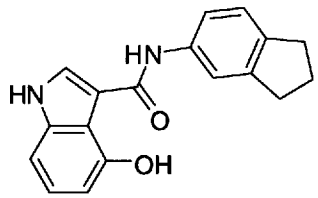


[0161] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 12.15 (1H, br s), 11.89 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 1.29 (9H, s).

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物13-6)

[化75]



[0162] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

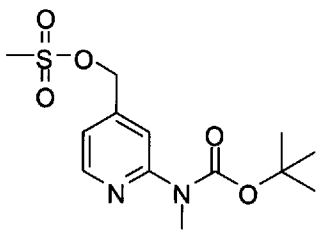
δ 12.18 (1H, s), 11.87 (1H, br s), 10.12 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.60 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 2.91-2.82 (4H, m), 2.06-2.03 (2H, m).

参考例14

(2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)メチル メタンスルホネート(参考化合物14-1)

tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル(メチル)カルバメート(CAS#864460-84-4, 2.40 g, 10.8 mmol)とトリエチルアミン(1.55 g, 15.4 mmol)の酢酸エチル溶液(15 ml)に、氷冷下塩化メタンスルホニル(1.52 g, 13.29 mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して、標記化合物3.10 gを褐色液体として得た(91 %)。

[化76]



[0163] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6)

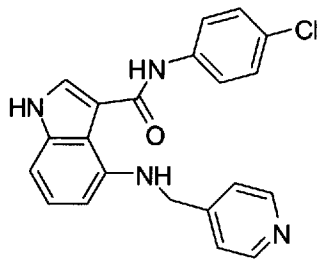
δ 10.40 (1H, s), 10.31 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35-7.33 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.23 (2H, s), 2.05 (3H, s), 1.65 (9H, s).

実施例1

N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-1)

メチル 4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキシレート(参考化合物2-1, 50.0 mg, 0.18 mmol)と4-クロロアニリン(31.8 mg, 0.25 mmol)のトルエン溶液(1.5 ml)に窒素雰囲気下、室温にて1.03M トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液(0.52 ml, 0.54 mmol)を加え、室温で10分攪拌後、1時間還流した。酢酸エチルを加え希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物7.4 mgを淡褐色固体として得た(11 %)。

[化77]



[0164] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6)

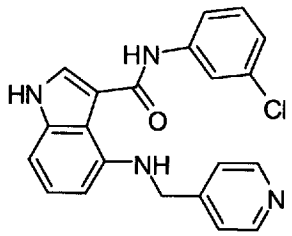
δ 11.73 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.61 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.48 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.76 (2H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz), 7.41-7.37 (4H, m), 6.89 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.50 (2H, d, J = 5.8 Hz).

以下、参考化合物2-1、2-2、4-1、及び市販化合物(4-クロロアニリン、3-クロロアニ

リン、3-トリフルオロメチルアニリン、m-トルイジン、3,5-ジメチルアニリン、4-トリフルオロメトキシアニリン、4-tert-ブチルアニリン、5-アミノインダン、イソキノリン-3-アミン、4-メトキシアニリン、4-フェノキシアニリンなど)を用いて、化合物1-1の製造方法に準じ、化合物1-2～11、化合物2-1～7、2-49～51を得た。

N-(3-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-2)

[化78]

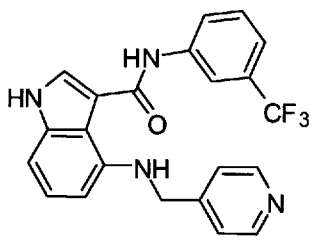


[0165] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.75 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 8.55 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.48 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.91 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.39-7.35 (3H,m), 7.13 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.89 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.1 Hz).

4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-3)

[化79]



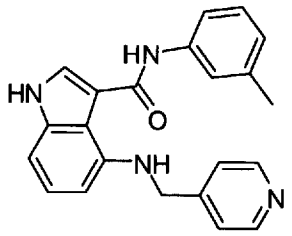
[0166] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.77 (1H, br s), 10.30 (1H, s), 8.54 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (2H, d, J = 5.9 Hz)

, 8.19 (2H, d, J = 17.1 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.43-7.37 (3H, m), 6.90 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.01 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz).

4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-4)

[化80]

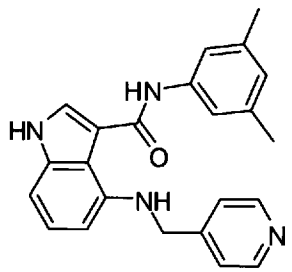


[0167] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.67 (1H, br s), 9.93 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.47 (2H, dd, J = 4.5, 1.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.89-6.87 (2H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.50 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.31 (3H, s).

N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-5)

[化81]



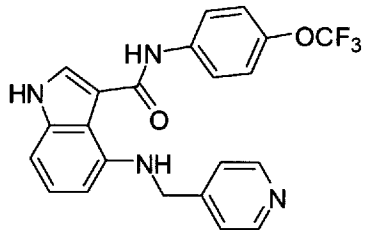
[0168] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.65 (1H, br s), 9.85 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.47 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.37-7.36 (4H, m), 6.88 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.72 (1H, s),

6.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.27 (6H, s).

N-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-6)

[化82]

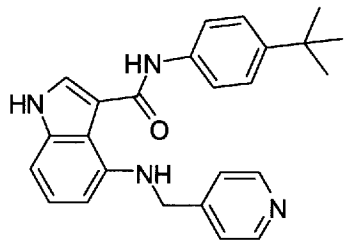


[0169] ^{1}H-NMR (300MHz,DMSO-d$_6$)

δ 11.73 (1H, br s), 10.19 (1H, s), 8.60 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.48 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.37-7.35 (4H, m), 6.89 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz).

N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-7)

[化83]



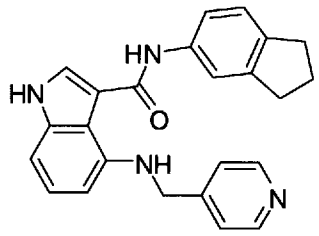
[0170] ^{1}H-NMR (300MHz (DMSO-d$_6$)

δ 11.66 (1H, br s), 9.95 (1H, s), 8.72 (1H, t, J = 5.91 Hz), 8.48 (2H, dd, J = 4.5, 1.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37-7.35 (4H, m), 6.88 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.49 (2H, d, J

= 5.9 Hz), 1.28 (9H, s).

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-8)

[化84]

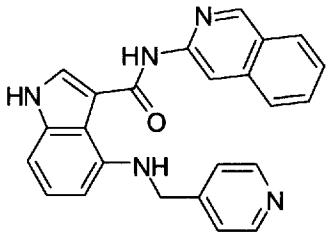


[0171] ^{1}H-NMR (300MHz,DMSO-d$_6$)

δ 11.65 (1H, br s), 9.91 (1H, s), 8.73 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.47 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.40-7.38 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.50 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.87-2.81 (4H, m), 2.07-1.97 (2H, m).

N-(イソキノリン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-9)

[化85]



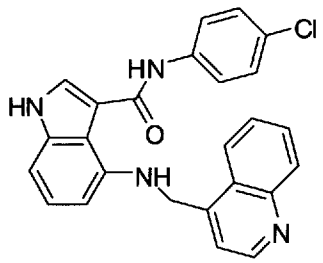
[0172] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.76 (1H, br s), 10.64 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.77 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.55 (1H, s), 8.49 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.90 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.00 (1H, d, J

= 7.5 Hz), 4.55 (2H, d, J = 6.1 Hz).

N-(4-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-10)

[化86]

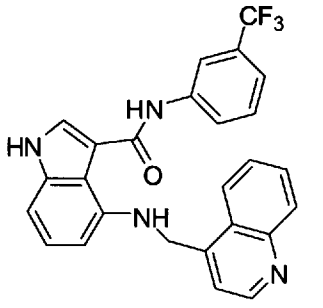


[0173] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.74 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.70 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.73 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.39 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.1, 7.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.00 (2H, d, J = 6.2 Hz).

4-(キノリン-4-イルメチルアミノ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-11)

[化87]



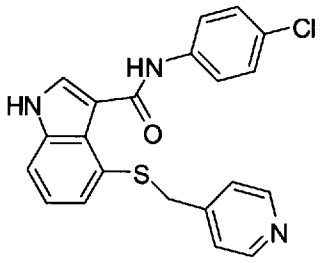
[0174] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.79 (1H, s), 10.30 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.65 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.

30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.15 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.85-7.72 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 7.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.44-7.39 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J = 8.1, 7.9 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.03 (2H, d, J = 5.7 Hz).

N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-1)

[化88]

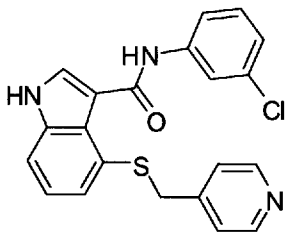


[0175] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.76 (1H, br s), 10.25 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.87 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32-7.30 (3H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.20 (2H, s).

N-(3-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-2)

[化89]



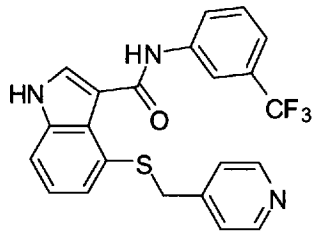
[0176] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.78 (1H, br s), 10.29 (1H, s), 8.40 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.96 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.30 (4H, m), 7.13-

7.03 (3H, m), 4.21 (2H, s).

4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-3)

[化90]

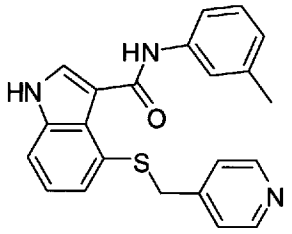


[0177] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.80 (1H, br s), 10.43 (1H, s), 8.39 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.24 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.32-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.21 (2H, s).

4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-4)

[化91]

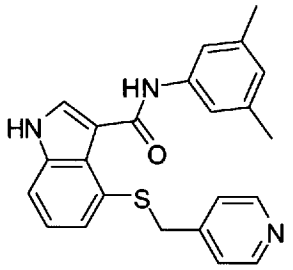


[0178] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.72 (1H, br s), 10.03 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.83 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.30 (3H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.21 (2H, s), 2.29 (3H, s).

N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-5)

[化92]

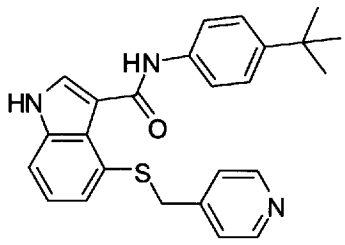


[0179] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.70 (1H, br s), 9.95 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.38 (2H, s), 7.31-7.29 (3H, m), 7.10-7.03 (2H, m), 6.68 (1H, s), 4.21 (2H, s), 2.25 (6H, s).

N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-6)

[化93]

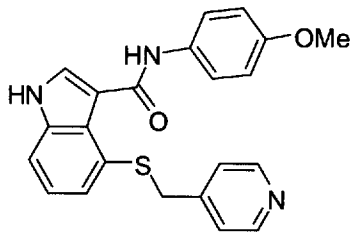


[0180] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.70 (1H, br s), 10.05 (1H, s), 8.39 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.34-7.28 (5H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.20 (2H, s), 1.28 (9H, s).

N-(4-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-7)

[化94]

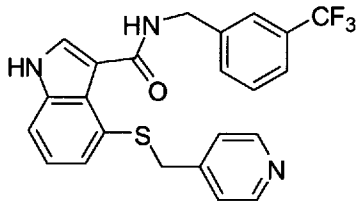


[0181] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.67 (1H, br s), 9.96 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.29 (3H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (2H, s), 3.73 (3H, s).

N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-49)

[化95]

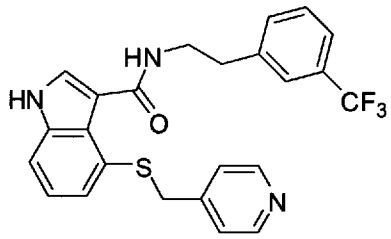


[0182] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.59 (1H, br s), 8.70 (1H, t, J = 6.3 Hz), 8.42 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.72-7.69 (3H, m), 7.60-7.54 (2H, m), 7.29-7.27 (3H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.17 (2H, s).

N-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-50)

[化96]

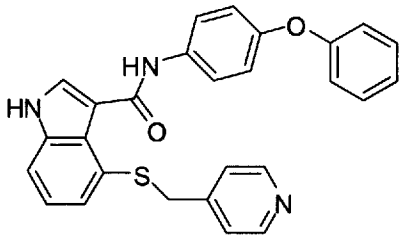


[0183] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.54 (1H, br s), 8.42 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 8.16 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.59-7.52 (5H, m), 7.31 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.17 (2H, s), 3.50 (2H, q, J = 12.7 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.0 Hz).

N-(4-フェノキシフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-51)

[化97]



[0184] ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d$_6$)

δ 11.73 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 8.41 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.37 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.32-7.30 (3H, m), 7.10 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.04-6.95 (5H, m), 4.21 (2H, s).

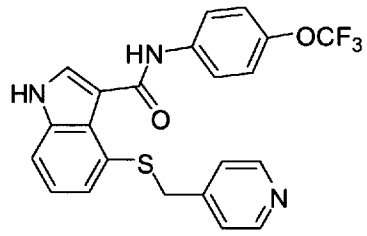
実施例2

4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-8)

N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヨード-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物6-6, 99.2 mg, 0.22 mmol)のジオキサン溶液(4 ml)に窒素雰囲気下、室温

にて 4,5-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(Xantphos, 6.4 mg, 0.010 mmol)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム(3.2 mg, 0.006 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(86.2 mg, 0.67 mmol)と4-ピリジンメタンチオール塩酸塩(CAS#70199-58-5, 65.7 mg, 0.44 mmol)を順に加え、90℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、84.0 mgを白色固体として得た(86 %)。

[化98]



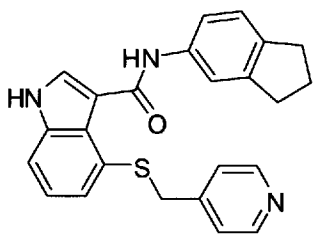
[0185] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.76 (1H, br s), 10.31 (1H, s), 8.40 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.87-7.85 (3H, m), 7.34-7.28 (5H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.04 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.20 (2H, s).

以下、参考化合物6-8~10、6-12、6-13、6-16及び既知化合物(4-ピリジンメタンチオール塩酸塩(CAS#70199-58-5)を用いて、化合物2-8の製造方法に準じ、化合物2-9~16を得た。

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-9)

[化99]

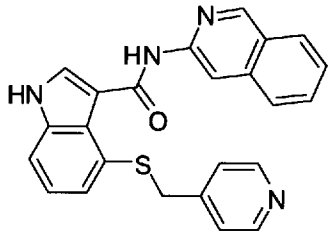


[0186] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.69 (1H, br s), 9.99 (1H, s), 8.40 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.30-7.29 (3H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.20 (2H, s), 2.85-2.80 (4H, m), 2.06-1.96 (2H, m).

N-(イソキノリン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-10)

[化100]

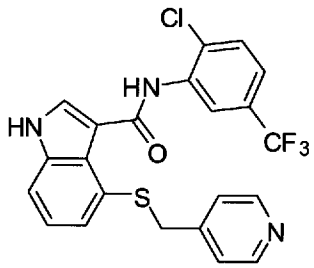


[0187] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.82 (1H, br s), 10.71 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.39 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 8.07-8.04 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.33-7.31 (3H, m), 7.13-7.08 (2H, m), 4.23 (2H, s).

N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) -4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-11)

[化101]

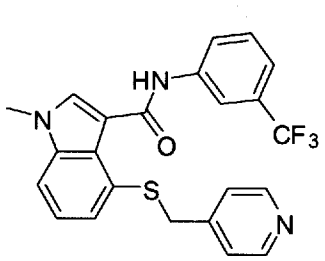


[0188] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.88 (1H, br s), 9.83 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 4.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 4.4 Hz), 7.16-7.06 (2H, m), 4.22 (2H, s).

1-メチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-12)

[化102]

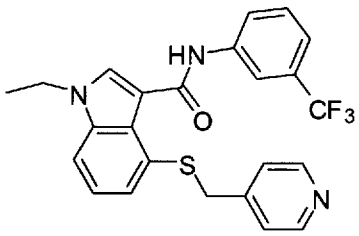


[0189] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.45 (1H, s), 8.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.23 (1H, s), 7.96-7.93 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.22 (2H, s), 3.84 (3H, s).

1-エチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-13)

[化103]

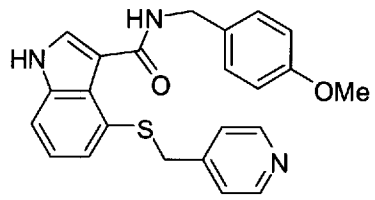


[0190] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.45 (1H, s), 8.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.22 (1H, s), 7.98-7.94 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.27-4.25 (4H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz).

N-(4-メトキシベンジル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-14)

[化104]

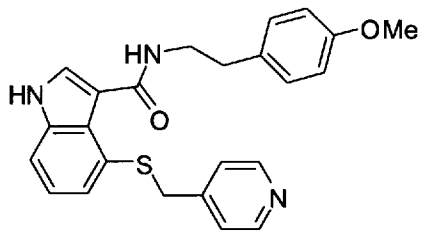


[0191] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.55 (1H, br s), 8.51 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.43 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29-7.26 (5H, m), 7.06 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.17 (2H, s), 3.72 (3H, s).

N-(4-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-15)

[化105]

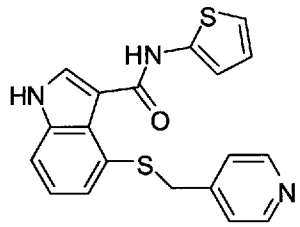


[0192] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.52 (1H, br s), 8.43 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.10 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.18 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.41 (2H, q, J = 6.7 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.2 Hz).

4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(チオフェン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-16)

[化106]



[0193] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

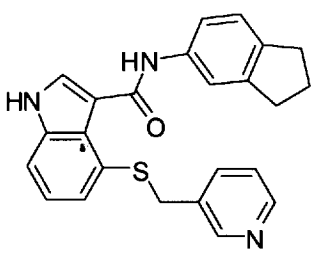
δ 11.81 (1H, br s), 11.27 (1H, s), 8.41 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 7.89 (1H, s), 7.33-7.30 (3H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.04 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 5.5, 1.5 Hz), 6.87-6.85 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 3.7, 1.3 Hz).

実施例3

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-3-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-17)

tert-ブチル3-(tert-ブトキシカルボニル(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-4-(3-(2-エチルヘキシロキシ)-3-オキソプロピルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(参考化合物10-7, 110 mg, 0.16 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(2 ml)に窒素雰囲気下、氷冷下にてナトリウム-tert-ブトキシド(91.6 mg, 0.95 mmol)を加え室温で30分攪拌した後、3-クロロメチルピリジン塩酸塩(31.3 mg, 0.19 mmol)を加えさらに室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物23.7 mgを無色固体として得た(37 %)。

[化107]



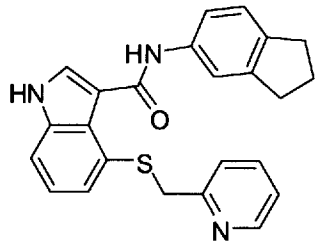
[0194] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.68 (1H, br s), 9.98 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 7.81 (1H, s), 7.68-7.65 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.3, 1.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.14-7.06 (3H, m), 4.20 (2H, s), 2.84-2.81 (4H,m), 2.06-1.96 (2H, m).

以下、参考化合物10-1~10、11-1、14-1、既知化合物(4-クロロメチルキノリン; CAS#864460-84-4、4-クロロメチル-2-フルオロピリジン; CAS#155705-46-7、2-アセタミド-4-メタンスルホニルオキシピリジン; CAS#864461-12-1、(2-(tert-ブトキシカルカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)メチル メタンスルホナート; CAS#639091-76-2、(2-アミノピリミジン-4-イル)メチル メタンスルホナート; CAS#912470-43-0など)を用いて、化合物2-17の製造方法に準じ、化合物2-18～48を得た。

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-2-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-18)

[化108]

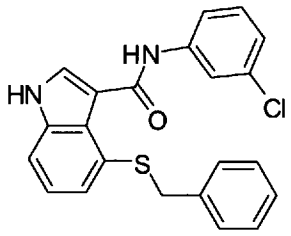


[0195] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.67 (1H, br s), 10.00 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.81 (1H, s), 7.69-7.67 (2H, m), 7.42-7.39 (2H, m), 7.29-7.27 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 7.13-7.10 (3H, m), 4.28 (2H, s), 2.84-2.81 (4H,m), 2.06-1.96 (2H, m).

4-(ベンジルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-19)

[化109]

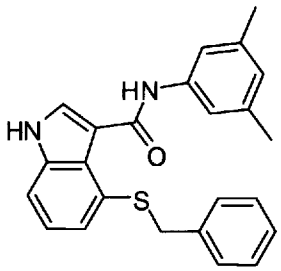


[0196] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.76 (1H, s), 10.27 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.34-7.31 (4H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 7.14-7.08 (3H, m), 4.18 (2H, s).

4-(ベンジルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-20)

[化110]

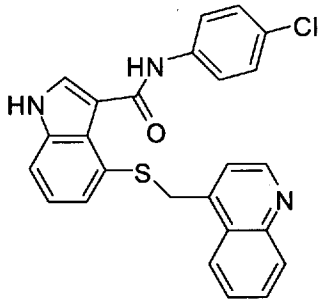


[0197] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.76 (1H, s), 10.27 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.34-7.31 (4H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 7.14-7.08 (3H, m), 4.18 (2H, s).

N-(4-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-21)

[化111]

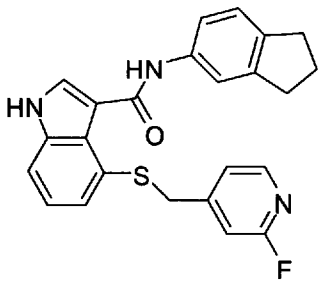


[0198] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.77 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.75-7.72 (3H, m), 7.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.37-7.33 (4H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.68 (2H, s).

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-22)

[化112]

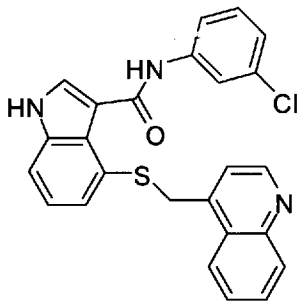


[0199] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.70 (1H, br s), 10.00 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 7.25-7.24 (1H, m), 7.14-7.09 (2H, m), 7.03-7.02 (2H, m), 4.26 (2H, s), 2.86-2.80 (4H, m), 2.06-1.97 (2H, m).

N-(3-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-23)

[化113]

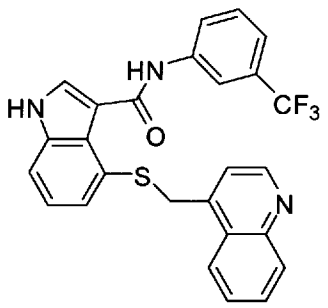


[0200] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.80 (1H, s), 10.29 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-7.89 (2H, m), 7.74 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.58-7.55 (2H, m), 7.35-7.32 (3H, m), 7.10-7.07 (3H, m), 4.69 (2H, s).

4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-24)

[化114]

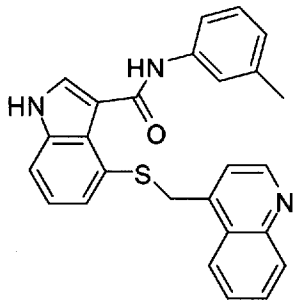


[0201] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.82 (1H, br s), 10.41 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92-7.91 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.38-7.36 (3H, m), 7.14-7.11 (2H, m), 4.69 (2H, s).

4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-25)

[化115]

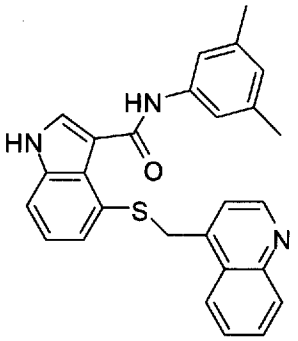


[0202] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.74 (1H, s), 10.04 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.57-7.54 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.10-7.08 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.69 (2H, s), 2.26 (3H, s).

N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-26)

[化116]

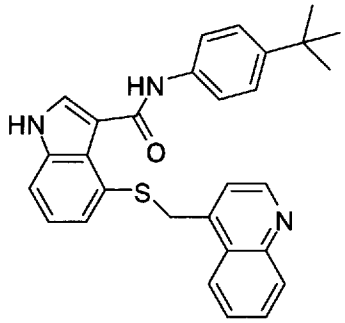


[0203] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.72 (1H, s), 9.95 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.34 (3H, t, J = 3.2 Hz), 7.09 (2H, m), 6.65 (1H, s), 4.69 (2H, s), 2.21 (6H, s).

N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-27)

[化117]

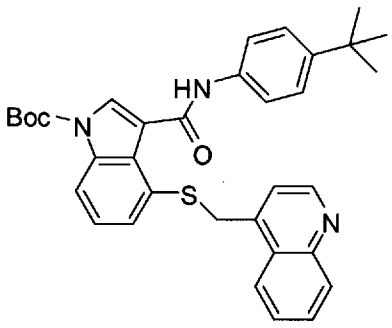


[0204] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.71 (1H, br s), 10.04 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 6.8, 2.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 1.26 (9H, s).

tert-ブチル 3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(化合物2-28)

[化118]



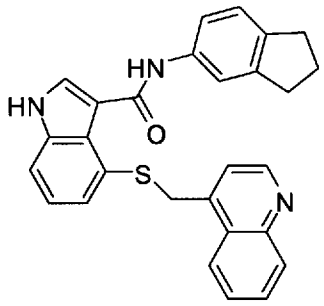
[0205] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.35 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (2H, d, J

= 10.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.36-7.29 (5H, m), 4.71 (2H, s), 1.64 (9H, s), 1.28 (9 H, s).

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-29)

[化119]

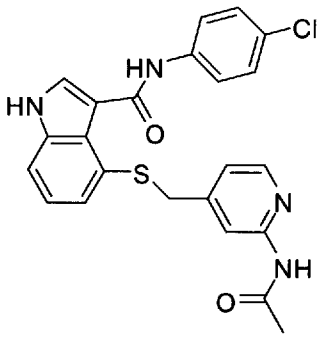


[0206] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.71 (1H, br s), 9.99 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (1 H, s), 7.55 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.40-7.39 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 6.8, 2.2 Hz), 7 .10-7.08 (3H, m), 4.68 (2H, s), 2.81-2.79 (4H, m), 2.01-1.98 (2H, m).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-30)

[化120]

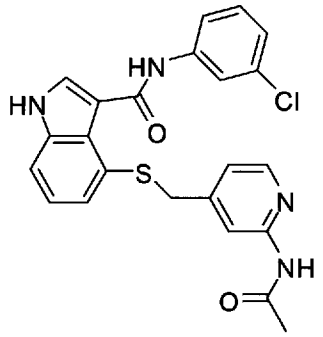


[0207] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.74 (1H, br s), 10.42 (1H, s), 10.22 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.08 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.05-7.02 (2H, m), 4.18 (2H, s), 2.06 (3H, s).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-31)

[化121]

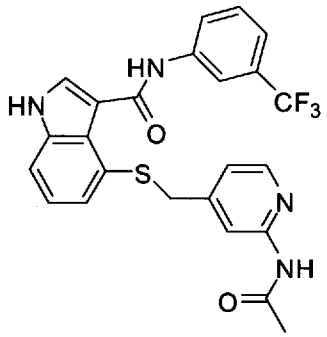


[0208] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.78 (1H, s), 10.42 (1H, s), 10.27 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.08 (1H, s), 7.95 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.35-7.29 (2H, m), 7.11-7.05 (4H, m), 4.19 (2H, s), 2.06 (3H, s).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-32)

[化122]

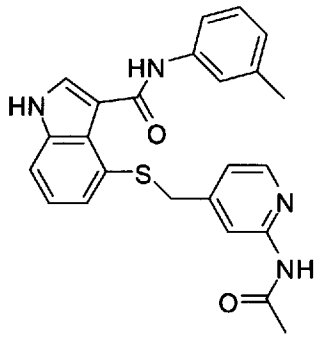


[0209] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.80 (1H, br s), 10.41 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.08 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.05-7.03 (2H, m), 4.19 (2H, s), 2.05 (3H, s).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-33)

[化123]

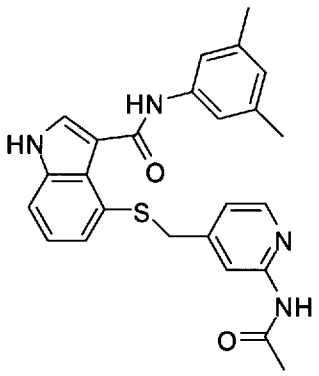


[0210] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.70 (1H, s), 10.41 (1H, s), 10.00 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.08 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.60 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.02 (2H,m), 6.85 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.18 (2H, s), 2.29 (3H, br s), 2.05 (3H, s).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-34)

[化124]

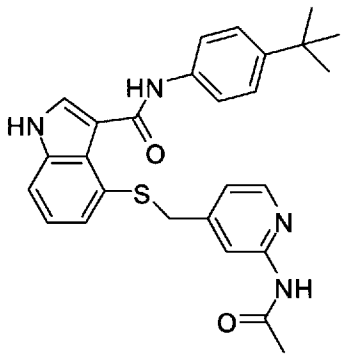


[0211] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.69 (1H, s), 10.41 (1H, s), 9.92 (1Hs), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.09 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.36 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.04-7.00 (2H, m), 6.67 (1H, s), 4.18 (2H, s), 2.24 (6H, s) , 2.05 (3H, s).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-35)

[化125]

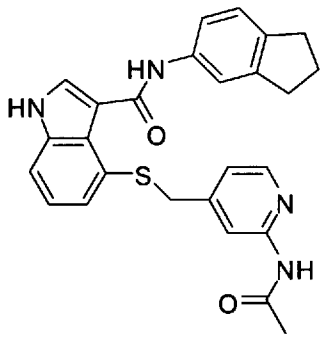


[0212] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.69 (1H, br s), 10.41 (1H, s), 10.00 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.08 (1H , s), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.29 (3H, m), 7.09 (1H , t, J = 7.7 Hz), 7.03-7.00 (2H, m), 4.18 (2H, s), 2.06 (3H, s), 1.27 (9H, s).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-36)

[化126]

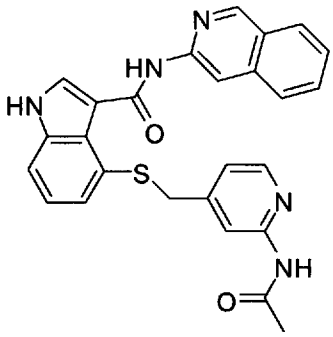


[0213] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.67 (1H, br s), 10.40 (1H, s), 9.96 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.07 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.11-7.09 (2H, m), 7.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.17 (2H, s), 2.84-2.81 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.03-2.01 (2H, m).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-37)

[化127]

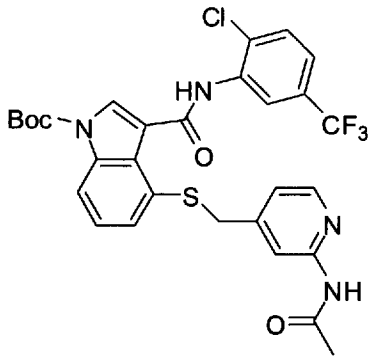


[0214] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.82 (1H, br s), 10.68 (1H, s), 10.39 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.11-8.05 (4H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.13-7.06 (3H, m), 4.20 (2H, s), 2.03 (3H, s).

tert-ブチル 4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(化合物2-38)

[化128]

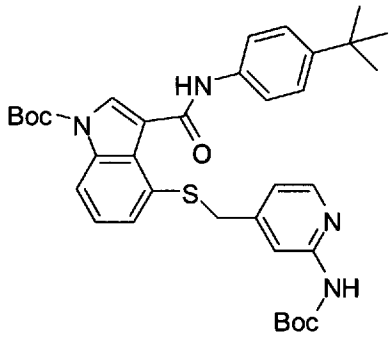


[0215] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.40 (1H, s), 10.31 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35-7.33 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.23 (2H, s), 2.05 (3H, s), 1.65 (9H, s).

tert-ブチル 4-((2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(化合物2-39)

[化129]



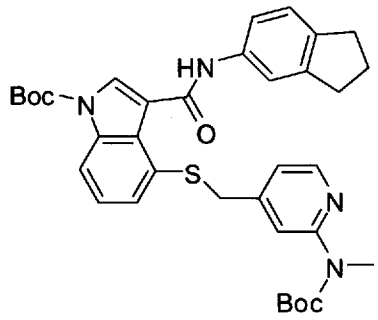
[0216] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.34 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.06-8.00 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34-7.30 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.20 (2H, s), 1.64 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.28 (9H, s).

tert-ブチル ((2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)

-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(化合物2-40)

[化130]

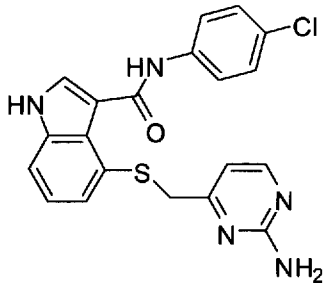


[0217] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.28 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34-7.25 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.22 (2H, s), 3.22 (3H, s), 2.83 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.06-1.97 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.40 (9H, s).

4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-41)

[化131]

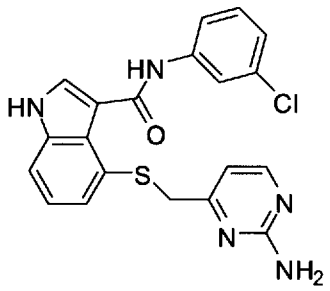


[0218] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.74 (1H, br s), 10.24 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.58-6.57 (3H, m), 4.01 (2H, s).

4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-42)

[化132]

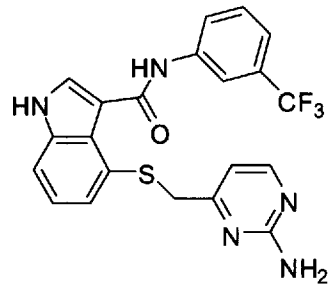


[0219] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.77 (1H, s), 10.29 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.97 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.28 (2H, m), 7.11-7.07 (3H, m), 6.59-6.57 (3H, m), 4.02 (2H, s).

4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-43)

[化133]



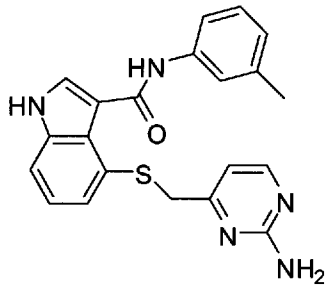
[0220] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.80 (1H, br s), 10.43 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.59-6.57 (3H, m), 4.03 (2H, s).

4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサ

ミド(化合物2-44)

[化134]

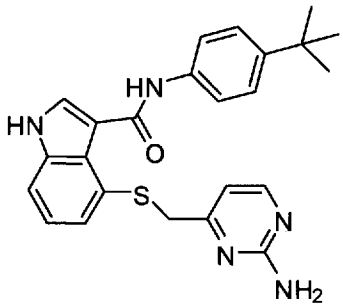


[0221] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.70 (1H, s), 10.02 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.13-7.03 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.59-6.57 (3H, m), 4.02 (2H, s), 2.29 (3H, s).

4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-45)

[化135]



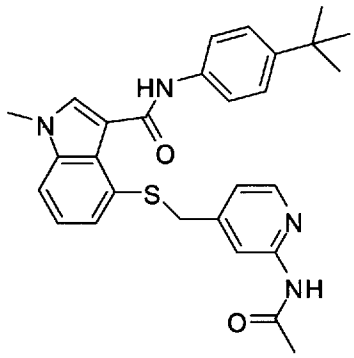
[0222] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.68 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.58-6.56 (3H, m), 4.01 (2H, s), 1.28 (9H, s).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル) -1-メチル-

1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-46)

[化136]

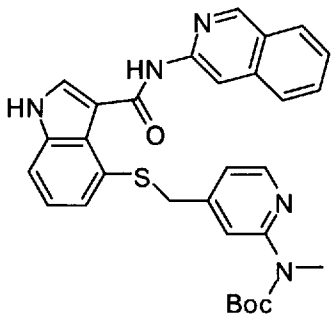


[0223] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.42 (1H, s), 10.04 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.08 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 5.2, 1.4 Hz), 4.19 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.27 (9H, s)

tert-ブチル 4-((3-(イソキノリン-3-カルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)メチル)ピリジン-2-イル(メチル)カルバメート(化合物2-47)

[化137]



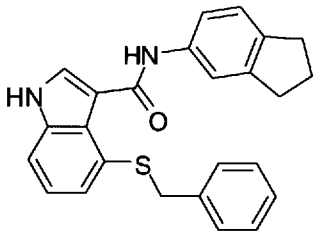
[0224] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.82 (1H, br s), 10.69 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.56-7.48 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.12-7.09 (3H, m), 4.22 (2H, s), 3.19 (3H, s), 1.36 (9

H, s)

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ベンジルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-48)

[化138]



[0225] ^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$)

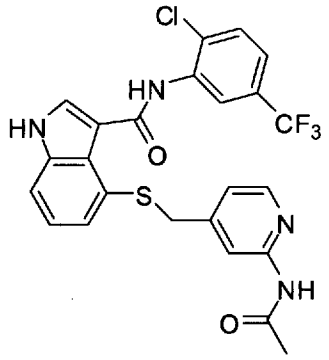
δ 11.67 (1H, br s), 9.98 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32-7.19 (6H, m), 7.13-7.10 (3H, m), 4.18 (2H, s), 2.83-2.81 (4H, m), 2.02-1.99 (2H, m).

実施例4

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物3-1)

tert-ブチル 4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(化合物2-38, 17.4 mg, 0.028 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1 ml)にトリフルオロ酢酸(0.5 ml)を室温で加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物10.6 mgを無色固体として得た(73 %)。

[化139]



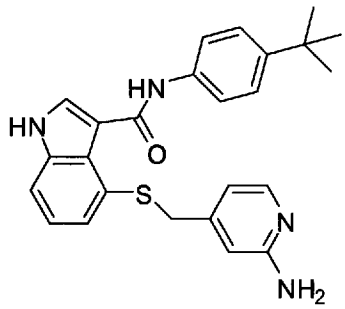
[0226] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.87 (1H, br s), 10.39 (1H, s), 9.82 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.07 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.16-7.06 (2H, m), 7.00 (1H, d d, J = 5.1, 1.3 Hz), 4.19 (2H, s), 2.04 (3H, s).

以下、化合物2-39、2-40、2-47を用いて、化合物3-1の製造方法に準じ、化合物3-2～4を得た。

4-((2-アミノピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物3-2)

[化140]



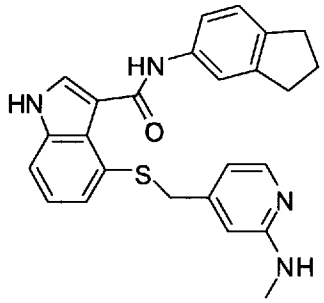
[0227] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.68 (1H, br s), 10.00 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32-7.29 (3H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.44 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.41 (1H, s), 5.83 (2H, s), 4.01 (2H, s), 1.28

(9H, s).

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物3-3)

[化141]

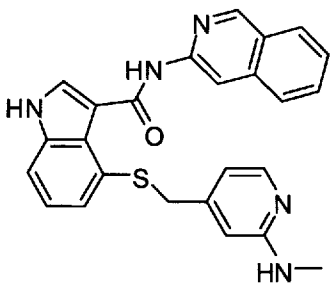


[0228] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.67 (1H, br s), 9.96 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.68 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.37-6.34 (2H, m), 4.02 (2H, s), 2.82 (4H, q, J = 16.2 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.06-1.96 (2H, m).

N-(イソキノリン-3-イル)-4-((2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物3-4)

[化142]



[0229] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.80 (1H, br s), 10.68 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.52

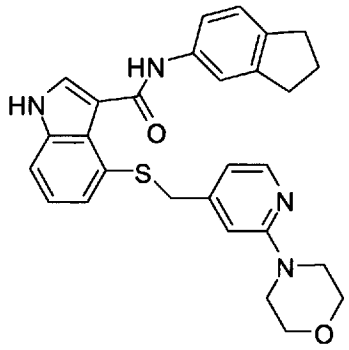
(1H, t, J = 7.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.40 (1H, s), 4.04 (2H, s), 2.66 (3H, d, J = 4.0 Hz).

実施例5

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-モルホリノピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物3-5)

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物2-22, 22.3 mg, 0.053 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(1 ml)に、室温にてモルホリン(83.8 mg, 0.96 mmol)を加え、150℃で1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物6.4 mgを無色固体として得た(25 %)。

[化143]



[0230] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d_6)

δ 11.69 (1H, br s), 9.99 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.68 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.15-7.06 (3H, m), 6.70 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.08 (2H, s), 3.63 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.33-3.31 (4H, m), 2.84-2.81 (4H, m), 2.02-2.00 (2H, m).

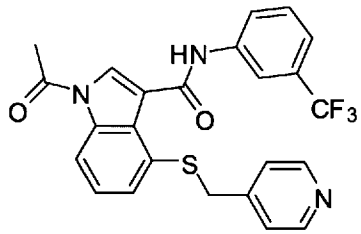
実施例6

1-アセチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-

インドール-3-カルボキサミド(化合物3-6)

室温にて4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物1-3, 30.0 mg, 0.070 mmol)と水酸化ナトリウム(3.1 mg, 0.080 mmol)のジクロロメタン-無水テトラヒドロフラン混合溶液(5:2)(0.7 ml)に塩化アセチル(16.6 mg, 0.22 mmol)を加え2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標記化合物5.5 mgを白色固体として得た(17 %)。

[化144]



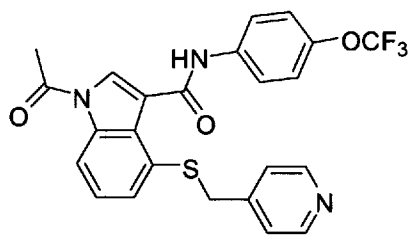
[0231] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 10.82 (1H, s), 8.38-8.38 (3H, m), 8.27 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 8.22 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.34-7.32 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.25 (2H, s), 2.70 (3H, s).

以下、化合物2-8を用いて、化合物3-6の製造方法に準じ、化合物3-7を得た。

1-アセチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物3-7)

[化145]



[0232] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

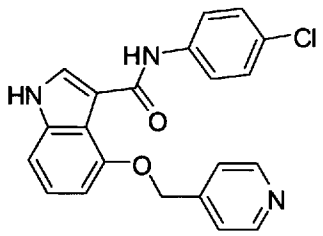
δ 10.69 (1H, s), 8.38 (2H, d, J = 4.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.24 (2H, s), 2.69 (3H, s).

実施例7

N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物4-1)

N-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド(参考化合物13-1, 41.0 mg, 0.14 mmol)と4-クロロメチルピリジン塩酸塩(35.2 mg, 0.21 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(3 ml)に室温にて炭酸カリウム(59.3 mg, 0.43 mmol)を加え、50℃で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、有機層無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製し、標記化合物9.8 mgを白色固体として得た(19 %)。

[化146]



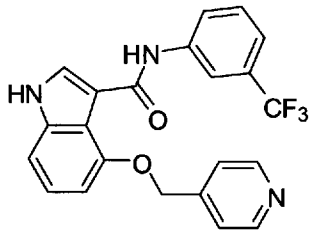
[0233] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.89 (1H, br s), 10.29 (1H, s), 8.45 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.50 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.44 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.15-7.13 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 6.5, 1.9 Hz), 5.43 (2H, s).

以下、参考化合物13-2~6、既知化合物(2-アセタミド-4-メタンスルホニルオキシピリジン; CAS#864461-12-1)及び市販化合物から選択される化合物を用いて、化合物4-1の製造方法に準じ、化合物4-2~7を得た。

4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物4-2)

[化147]

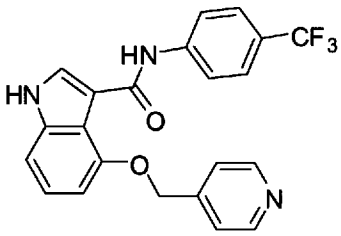


[0234] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.90 (1H, br s), 10.41 (1H, s), 8.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.21 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.39-7.35 (3H, m), 7.16-7.15 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 6.1, 2.6 Hz), 5.41 (2H, s).

4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物4-3)

[化148]

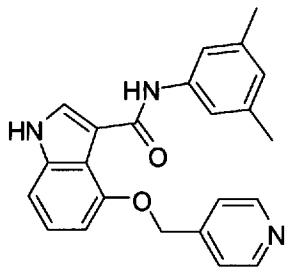


[0235] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.94 (1H, br s), 10.48 (1H, s), 8.43 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.16-7.15 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 6.2, 2.4 Hz), 5.43 (2H, s).

N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール--3-カルボキサミド(化合物4-4)

[化149]

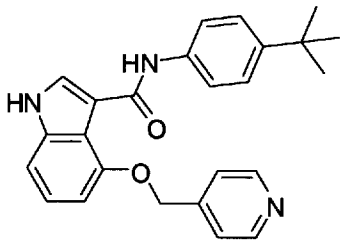


[0236] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.88 (1H, br s), 10.13 (1H, s), 8.46 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.18-7.10 (2H, m), 7.00 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 7.0, 1.7 Hz), 6.63 (1H, s), 5.47 (2H, s), 2.15 (6H, s).

N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物4-5)

[化150]

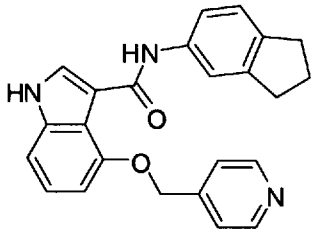


[0237] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.88 (1H, br s), 10.27 (1H, s), 8.45 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.15-7.12 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.49 (2H, s), 1.26 (9H, s).

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物4-6)

[化151]

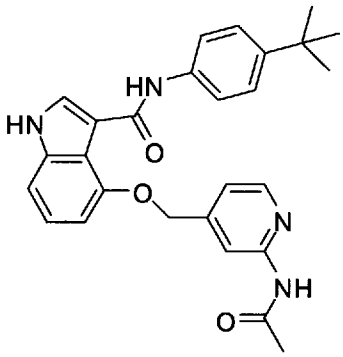


[0238] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.87 (1H, br s), 10.17 (1H, s), 8.47 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.51 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16-7.11 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.1, 1.6 Hz), 5.46 (2H, s), 2.79-2.74 (4H, m), 2.03-1.96 (2H, m).

4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メトキシ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物4-7)

[化152]



[0239] ^{1}H-NMR (300MHz DMSO-d$_6$)

δ 11.91 (1H, br s), 10.51 (1H, s), 10.30 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21-7.19 (3H, m), 7.14-7.09 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.49 (2H, s), 2.04 (3H, s), 1.26 (9H, s).

[製剤例]

本発明化合物を含む代表的な製剤例を以下に示す。

[0240] 1)錠剤

処方1 100mg中

本発明化合物 1mg

乳糖 66．4mg

トウモロコシデンプン 20mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム 6mg

ヒドロキシプロピルセルロース 4mg

ステアリン酸マグネシウム 0．6mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等の通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

[0241] 2）カプセル剤

処方2 150mg中

本発明化合物 5mg

乳糖 145mg

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

[0242] 3）点眼剤

処方3 100mL中

本発明化合物 100mg

塩化ナトリウム 900mg

ポリソルベート80 200mg

水酸化ナトリウム 適量

塩酸 適量

滅菌精製水 適量

本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

[0243] ［薬理試験］

チロシンキナーゼ（KDR）活性阻害効果の評価試験

薬物のチロシンキナーゼ(KDR)活性阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、ELISA法が知られている。そこで、市販のELISA法によるキナーゼ(KDR)阻害活性測定キット(カルナバイオ社製)を用いて本発明化合物のチロシンキナーゼ(KDR)活性阻害効果を評価した。

[0244] (被験化合物溶液の調製)

被験化合物(2mg)をジメチルスルホキシド(以下、DMSO)に溶解して2mg/mlストック溶液を調製した。これを別の容器に2μL取って、DMSOで希釈して濃度を1mMとした。この溶液をアッセイバッファーでさらに25倍希釈し被験化合物溶液を調製した。対照として化合物を添加しないウェル用に溶媒(4%DMSO/アッセイバッファー)を調製した。

[0245] (ATP/基質溶液の調製)

市販のATP/基質(カルナバイオ社製)を解凍して250μL取り、これに1mLのアッセイバッファーを添加し攪拌してATP/基質溶液とした。調製後のATP/基質溶液は氷冷下で保存し、使用直前に室温に戻して用いた。

[0246] (酵素溶液の調製)

市販のチロシンキナーゼ(KDR)(カルナバイオ社製)を7μL取り、2.793mLのアッセイバッファーを添加し攪拌して酵素溶液とした。調製後の酵素溶液は氷冷下で保存し、使用直前に室温に戻して用いた。

[0247] (ブロッキングバッファーの調製)

BSA(Sigma, A-7030)を10%の濃度になるようウォッシュバッファー(50mMTris-HCl(pH7.5), 150mMNaCl, 0.2%Tween-20)に溶解させ、X100BSA溶液を調製し、−80℃で保存した。使用前に解凍したX100BSA溶液を400μL取り、これをウォッシュバッファー40mLに添加し、ブロッキングバッファーとした。

[0248] (検出抗体溶液の調製)

市販のHRP標識抗体(カルナバイオ社製)40μLをブロッキングバッファー12mLに添加し、検出抗体溶液とした。

[0249] (試験方法及び測定方法)

1)ELISAプレート(ストレプトアビジンコート96穴プレート、PerkinElmer, 4009-0

010)の所定のウェルに被験化合物溶液を10μL、ATP／基質溶液を10μLずつ添加し、さらに酵素溶液を20μLずつを添加して反応を開始し、室温にて1時間反応させた(化合物濃度10μgM、15mMTris-HCl(pH7．5)，0．01%Tween-20，2mM DTT，基質濃度:250nM，1μM ATP ，5mM Mg)。なお反応コントロールとして使用するウェルには、上述した4%DMSO／アッセイバッファーを被験化合物の代わりに添加した。

[0250] 2)反応終了後、ウェル内の溶液を捨て、直ちにウェルあたり200μLのウォッシュバッファーでウェル内の残存物を4回洗浄した。

[0251] 3)各ウェルに200μLのブロッキングバッファーを添加して、室温にて30分間反応させた。

[0252] 4)ウェル内の溶液を捨て、検出抗体溶液を100μLずつ各ウェルに添加し、室温にて30分間反応させた。

[0253] 5)反応後ウェル内の溶液を捨て、直ちにウェルあたり200μLのウォッシュバッファーでウェル内の残存物を4回洗浄した。

[0254] 6)各ウェルに100μLの発色試薬を添加した。室温にて5分間反応させたのち、発色停止液を100μLずつ添加して反応を止めた。

[0255] 7)プレートリーダーで450nmの吸光度を測定した。

[0256] (キナーゼ活性阻害率の算出)

酵素を添加した反応陽性コントロールウェルを0%阻害、酵素の代わりにアッセイバッファーを添加した反応陰性コントロールウェルを100%阻害とし、それらの吸光度から化合物溶液添加ウェルの阻害率を計算した。

[0257] (計算式)

A； 反応陰性コントロールウェルの吸光度

B； 反応陽性コントロールウェルの吸光度

C； 化合物溶液添加ウェルの吸光度

キナーゼ活性阻害率(%)

＝100[1－(C－A)／(B－A)]

(試験結果及び考察)

試験結果の一例として、被験化合物(化合物2-3、2-8、2-30、2-31、2-32、2-33、2-34、2-35及び2-36のチロシンキナーゼ(KDR)活性阻害率(%阻害率)を表1に示す。

[表1]

１０μＭにおけるＫＤＲ阻害活性

化合物	%阻害率	化合物	%阻害率
２－３	９３	２－３３	８８
２－８	６３	２－３４	９２
２－３０	９０	２－３５	９５
２－３１	９３	２－３６	９４
２－３２	９６		

[0258] 表1に示されるとおり、本発明化合物は優れたチロシンキナーゼ(KDR)活性阻害作用を示した。よって、本発明化合物は優れた血管新生阻害効果を有する。

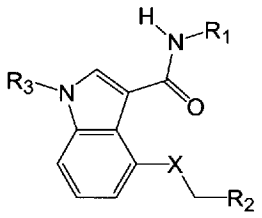
産業上の利用可能性

[0259] 本発明に係る新規環式化合物は、優れた血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

請求の範囲

[1] 下記一般式[I]で表される化合物又はその塩。

[化1]



(I)

[式中、

XはO、S又はN－R$_4$を示し;

R$_1$はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基又は非芳香族複素環基を示し;

R$_1$がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアリール基、ハロゲノアルキルアリール基及びアルコキシアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R$_1$がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基及び－NR$_a$R$_b$から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R$_1$が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基及び－NR$_a$R$_b$から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R$_2$はアリール基又は芳香族複素環基を示し;

R_2がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R_2が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し；

R_4は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し；

R_aとR_bは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し；

R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し；

但し、XがOであり、かつ、R_2がアリール基である場合を除く。]

[2] 一般式[I]において、

XはO、S又はN－R_4を示し；

R_1はアルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し；

R_1がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアルキルアリール基及びアルコキシアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R_1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基及び－NR_aR_bから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_2はアリール基又は芳香族複素環基を示し;

R_2が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;

R_4は水素原子又はアルキル基を示し;

R_aとR_bは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;

R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示す、

請求項1記載の化合物又はその塩。

[3] 一般式[I]において、

XはO、S又はN－R_4を示し;

R_1はアルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し;

R_1がアルキル基の場合、該アルキル基はアルコキシアリール基及びハロゲノアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_2はアリール基又は芳香族複素環基を示し;

R_2が芳香族複素環基の場合、該芳香族複素環基はハロゲン原子、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示し;

R_4は水素原子を示し;

R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示す、

請求項1記載の化合物又はその塩。

[4] 一般式[I]において、

XはO、S又はN－R_4を示し;

R_1はアルキル基、フェニル基、インダニル基、キノリル基、チエニル基又はイソキノリル基を示し;

R_1がアルキル基の場合、該アルキル基はメトキシフェニル基及びトリフルオロメチルフェニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_1がフェニル基の場合、該フェニル基はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_2はフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基又はキノリル基を示し;

R_2がピリジル基の場合、該ピリジル基はハロゲン原子、アルキルアミノカルボニル基、非芳香族複素環基及び－NR_cR_dから選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R_2がピリミジニル基の場合、該ピリミジニル基は－NR_cR_dを置換基として1又は複数有してもよく;

R_3は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル

基を示し;

R_4は水素原子を示し;

R_cとR_dは同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基又はアルキルオキシカルボニル基を示す、

請求項1記載の化合物又はその塩。

[5] 一般式[I]において、

XはO、S、N－R_4を示し;

R_1は4－メトキシフェニルメチル基、2－(4－メトキシフェニル)エチル基、フェニル基、3－トリフルオロメチルフェニルメチル基、2－(3－トリフルオロメチル)エチル基、3－クロロフェニル基、4－クロロフェニル基、3－メチルフェニル基、4－tert－ブチルフェニル基、3－トリフルオロメチルフェニル基、4－トリフルオロメチルフェニル基、4－メトキシフェニル基、4－トリフルオロメトキシフェニル基、2－クロロ－5－トリフルオロメチルフェニル基、3, 5－ジメチルフェニル基、4－フェノキシフェニル基、インダン－5－イル基、チオフェン－2－イル基又はイソキノリン－3－イル基を示し;

R_2はフェニル基、ピリジン－2－イル基、ピリジン－3－イル基、ピリジン－4－イル基、2－アミノピリジン－4－イル基、2－フルオロピリジン－4－イル基、2－(N－メチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－アセチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－tert－ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－tert－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－ヒドロキシアセチルアミノ)ピリジン－4－イル基、2－(N－メチルアミノカルボニル)ピリジン－4－イル基、2－(モルホリン－4－イル)ピリジン－4－イル基、2－アミノピリミジン－4－イル基、キノリン－4－イル基又はキノリン－6－イル基を示し;

R_3は水素原子、メチル基、エチル基、アセチル基又はtert－ブトキシカルボニル基を示し;

R_4は水素原子を示す、

請求項1記載の化合物又はその塩。

[6] ・N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(イソキノリン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルアミノ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(キノリン-4-イルメチルアミノ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(イソキノリン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) -4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-メチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-エチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-メトキシベンジル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(チオフェン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-3-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-2-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ベンジルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ベンジルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-クロロフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・tert-ブチル 3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-1－カルボキシレート、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(キノリン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インド

ール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・tert-ブチル 4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート、

・tert-ブチル 4-((2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(4-tert-ブチルフェニルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート、

・tert-ブチル ((2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルカルバモイル)-1H-インドール-1-カルボキシレート、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-m-トリル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリミジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル) -1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・tert-ブチル 4-((3-(イソキノリン-3-カルバモイル)-1H-インドール-4-イルチオ)メチル)ピリジン-2-イル(メチル)カルバメート、

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-((2-アミノピリジン-4-イル)メチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(イソキノリン-3-イル)-4-((2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((2-モルホリノピリジン-4-イル)メチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-アセチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・1-アセチル-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール--3-カルボキサミド、

・N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド

・4-((2-アセタミドピリジン-4-イル)メトキシ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド

・N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(ベンジルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

・N-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、及び、

・N-(4-フェノキシフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-1H-インドール-3-カルボキサミド、

から選択される化合物又はその塩。

[7] 請求項1～6のいずれか記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

[8] 請求項1～6のいずれか記載の化合物又はその塩を含有する血管新生が関与する疾患の治療剤。

[9] 血管新生が関与する疾患が癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬又は粥状動脈硬化である請求項8記載の治療剤。

[10] 患者に請求項1～6のいずれか記載の化合物又はその塩の治療に有効な量を投与することからなる血管新生が関与する疾患の治療方法。

[11] 血管新生が関与する疾患が癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬又は粥状動脈硬化である請求項10記載の治療方法。

[12] 血管新生が関与する疾患を治療するための請求項1～6のいずれか記載の化合物又はその塩。

[13] 血管新生が関与する疾患が癌、関節リウマチ、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬又は粥状動脈硬化である請求項12記載の化合物又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/12, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/506, A61K31/5377, A61P9/10, A61P17/06, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, C07D403/12, C07D409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-506082 A (Neurogen Corp.), 17 June, 1997 (17.06.97), Example 7 & WO 95/011885 A1 & US 5484944 A & EP 725775 A1 & KR 181383 B1 & CN 1143953 A	1-9,12-13
A	JP 2002-167376 A (Mercian Corp.), 11 June, 2002 (11.06.02), (Family: none)	1-9,12-13
A	JP 2001-502292 A (ZymoGenetics, Inc.), 20 February, 2001 (20.02.01), & WO 97/002036 A1 & US 5731326 A & EP 835115 A1	1-9,12-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 November, 2008 (13.11.08)	25 November, 2008 (25.11.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069841

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D401/12(2006.01)i, *A61K31/4439*(2006.01)i, *A61K31/4709*(2006.01)i, *A61K31/4725*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *C07D403/12*(2006.01)i, *C07D409/14*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069841

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [×] Claims Nos.: 10-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10 to 11 pertain to a method for treatment of a human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６９８４１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D401/12, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/506, A61K31/5377, A61P9/10, A61P17/06, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, C07D403/12, C07D409/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 9-506082 A (ニューロゲン　コーポレイション) 1997.06.17, 実施例７ & WO 95/011885 A1 & US 5484944 A & EP 725775 A1 & KR 181383 B1 & CN 1143953 A	1-9,12-13
A	JP 2002-167376 A (メルシャン株式会社) 2002.06.11, (ファミリーなし)	1-9,12-13
A	JP 2001-502292 A (ザイモジェネティクス, インコーポレイティド) 2001.02.20, & WO 97/002036 A1 & US 5731326 A & EP 835115 A1	1-9,12-13

☐　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １３．１１．２００８	国際調査報告の発送日 ２５．１１．２００８
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９１６０ 福井　悟 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９１

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６９８４１

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求の範囲 １０－１１ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲１０－１１は、治療による人体の処置方法に関するものである。

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類
C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i,
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i