

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4183193号
(P4183193)

(45) 発行日 平成20年11月19日 (2008.11.19)

(24) 登録日 平成20年9月12日 (2008.9.12)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 45 (全 197 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-532761 (P2004-532761)

(86) (22) 出願日 平成15年8月28日 (2003.8.28)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2003/010964

(87) 国際公開番号 W02004/020434

(87) 国際公開日 平成16年3月11日 (2004.3.11)

審査請求日 平成16年10月27日 (2004.10.27)

(31) 優先権主張番号 60/464,690

(32) 優先日 平成15年4月22日 (2003.4.22)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 特願2002-253123 (P2002-253123)

(32) 優先日 平成14年8月30日 (2002.8.30)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 506137147

エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
ジメント株式会社

東京都文京区小石川四丁目6番10号

(74) 代理人 100088155

弁理士 長谷川 芳樹

(74) 代理人 100092657

弁理士 寺崎 史朗

(74) 代理人 100126653

弁理士 木元 克輔

(72) 発明者 鶴岡 明彦

茨城県つくば市吾妻3丁目19-1, 2
-203

(72) 発明者 松嶋 知広

茨城県牛久市田宮2丁目10-2

最終頁に続く

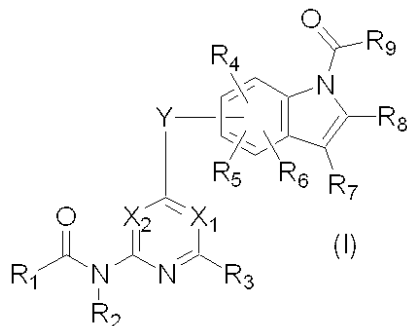
(54) 【発明の名称】 含窒素芳香環誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

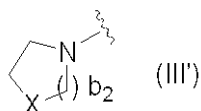
【請求項1】

一般式

【化1】

〔式中、 X_1 は窒素原子または式 $-CR_{10}=$ で表される基を意味する； X_2 は窒素原子または式 $-CR_{11}=$ で表される基を意味する；ただし、 X_1 および X_2 は同時に窒素原子を表さない； Y は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-NR_Y-$ (R_Y は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する； R_1 は置換基を有していてもよい式

【化 2】

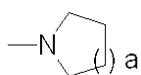


(式中、 b_2 は 0、1 または 2 を意味する；

X は酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基、式 $-CR_{X1}R_{X2}-$ で表される基または式 $-NR_{X3}-$ で表される基を意味する； R_{X1} 、 R_{X2} および R_{X3} はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_1-A_2-A_3$ (A_1 および A_2 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_3 は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-NR_{A1}R_{A2}$ 、式 $-OR_{A3}$ (R_{A1} 、 R_{A2} および R_{A3} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)) で表される基または置換基を有していてもよい式

10

【化 3】



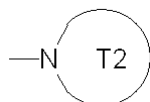
(式中、 a は 1 または 2 を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} および R_{11} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-CO-R_{13}$ で表される基、式 $-NR_{14}-CO-R_{13}$ で表される基、式 $-SO_2-R_{15}$ で表される基、式 $-NR_{14}-SO_2-R_{15}$ で表される基または式 $-NR_{16a}R_{16b}$ で表される基を意味する；

20

R_9 は式 $-NR_{16a}R_{16b}$ で表される基または式

【化 4】



30

(T_2 は置換基を有していてもよい 5～10 員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよい 3～10 員ヘテロ環を意味する。) で表される基を意味する；

R_{12a} および R_{12b} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい 3～10 員ヘテロ環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基を意味する；

R_{13} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ で表される基または式

40

【化 5】



(T 2は置換基を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。)で表される基を意味する；

R₂およびR₁₄はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または式-CO-R₁₃で表される基を意味する；

10

R₁₅は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基を意味する；

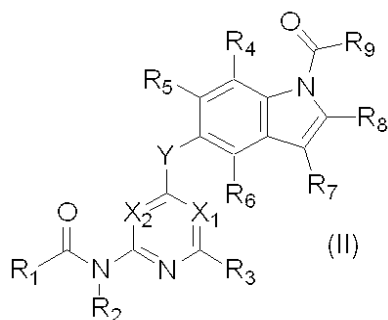
R_{16a}およびR_{16b}はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基を意味する]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

【請求項 2】

一般式

【化 6】



30

〔式中、X₁、X₂、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈およびR₉は前記請求項1記載のX₁、X₂、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈およびR₉と同意義を意味する〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 3】

Yが酸素原子、式-NH-で表される基または式-N(CH₃)-で表される基である請求項1または2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40

【請求項 4】

Yが酸素原子である請求項1または2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】

X₁およびX₂のいずれか一方が式-CH=で表される基であり、他方が窒素原子である請求項1～4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 6】

X₁およびX₂がともに式-CH=で表される基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

50

【請求項 7】

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_8 が水素原子であり、 R_7 が水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項 1～6 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】

R_9 が式 $-NHR_{17}$ (式中、 R_{17} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基を意味する。) で表される基である請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

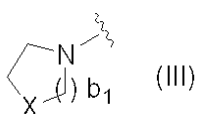
【請求項 9】

R_9 が式 $-NR_{18a}R_{18b}$ (式中、 R_{18a} および R_{18b} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基である請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 10】

R_9 が式

【化 7】



20

(式中、 b_1 は 1 または 2 を意味する；X は前記請求項 1 記載の X と同意義を意味する。) で表される基である請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 11】

R_9 が式 $-NHR_{19}$ (式中、 R_{19} は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基を意味する。) で表される基である請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 がすべて水素原子である請求項 1～11 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

30

【請求項 13】

R_2 が水素原子である請求項 1～12 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 14】

R_9 が式 $-NHR_{20}$ (式中、 R_{20} はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。) で表される基である請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 15】

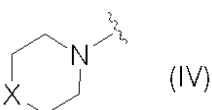
R_9 が式 $-NH(CH_3)$ で表される基である請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40

【請求項 16】

R_1 が式

【化 8】



(式中、X は前記請求項 1 記載の X と同意義を意味する。) で表される基である請求項 1～15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

50

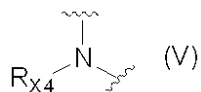
【請求項 17】

式 (IV) において、X が酸素原子である請求項 16 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 18】

式 (IV) において、X が式

【化 9】



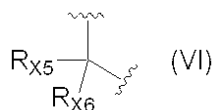
{式中、 R_{X4} は水素原子または式 $-A_4-A_5-A_6$ [A_4 および A_5 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_6 は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-NR_{A4}R_{A5}$ 、式 $-OR_{A6}$ (R_{A4} 、 R_{A5} および R_{A6} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である請求項 16 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

【請求項 19】

式 (IV) において、X が式

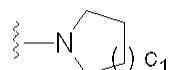
【化 10】



20

{式中、 R_{X5} および R_{X6} はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_7-A_8-A_9$ [A_7 および A_8 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_9 は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-NR_{A7}R_{A8}$ 、式 $-OR_{A9}$ (R_{A7} 、 R_{A8} および R_{A9} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基または式

【化 11】



30

(式中、 c_1 は 0、1 または 2 を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である請求項 16 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 20】

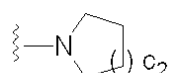
式 (VI) において、 R_{X5} および R_{X6} のいずれか一方が水酸基であり、他方が水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項 19 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 21】

式 (VI) において、 R_{X5} および R_{X6} のいずれか一方が水素原子であり、他方が式

40

【化 12】

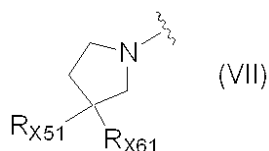


(式中、 c_2 は 1 または 2 を意味する。) で表される基である請求項 19 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 22】

R_1 が式

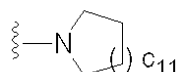
【化 1 3】



{式中、 R_{X51} および R_{X61} はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_{71}-A_{81}-A_{91}$ [A_{71} および A_{81} はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_{91} は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-NR_{A71}R_{A81}$ 、式 $-OR_{A91}$ (R_{A71} 、 R_{A81} および R_{A91} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)] で表される基または式

10

【化 1 4】



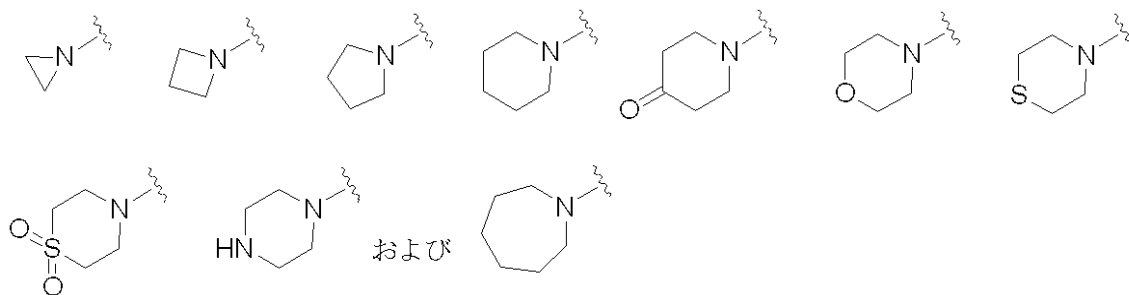
(式中、 c_{11} は 0、1 または 2 を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である請求項 1 ~ 15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 2 3】

20

R_1 が、置換基群 α から選ばれる置換基を有していてもよい式

【化 1 5】



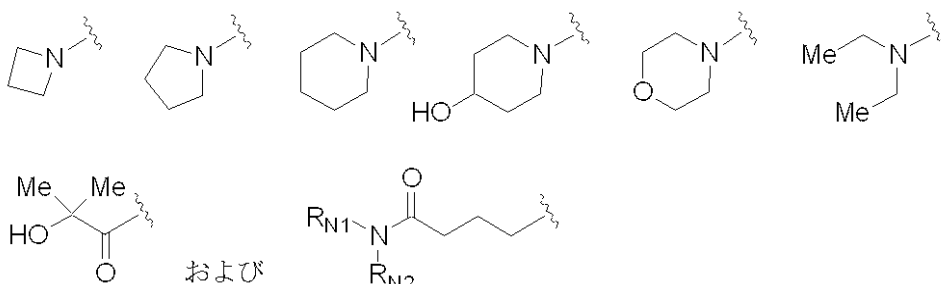
30

で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 1 ~ 15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 α]

ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、式

【化 1 6】



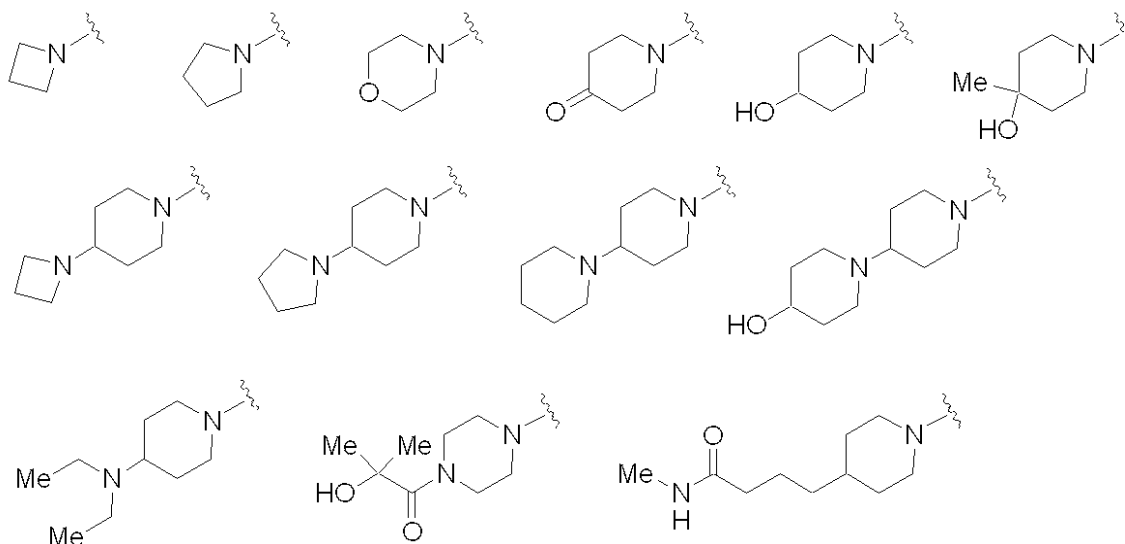
40

で表される基 (式中、 R_{N1} および R_{N2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

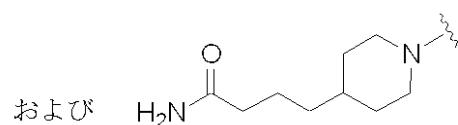
【請求項 2 4】

R_1 が式

【化 1 7】



10



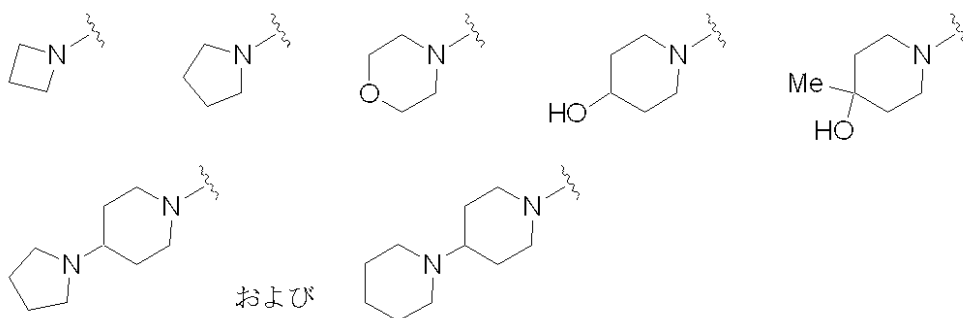
20

で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 1 ～ 1 5 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 2 5】

R_1 が式

【化 1 8】



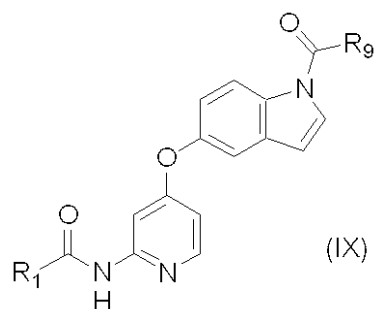
30

で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 1 ～ 1 5 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 2 6】

一般式

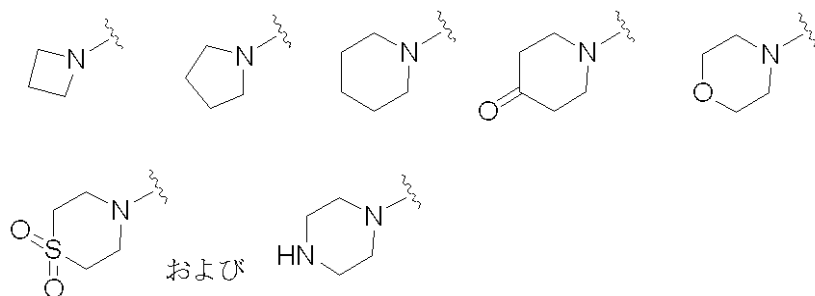
【化 1 9】



40

〔式中、 R_1 は、置換基群 β から選ばれる置換基を有していてもよい式

【化 2 0】



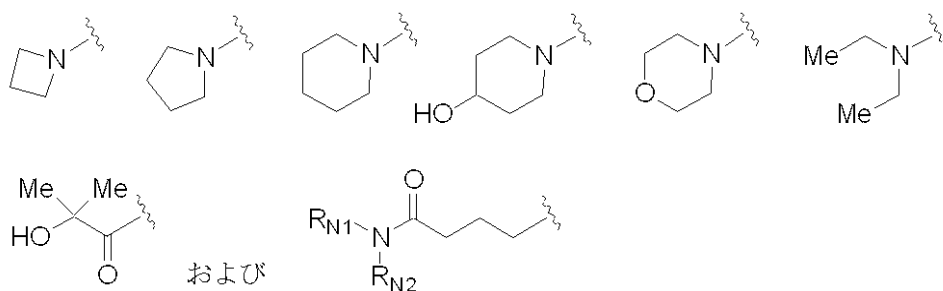
で表される基から選ばれるいずれか 1 の基を意味する； R_9 は式 $-NHR_{20}$ （式中、 R_{20} はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

[置換基群 β]

水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、式

【化 2 1】



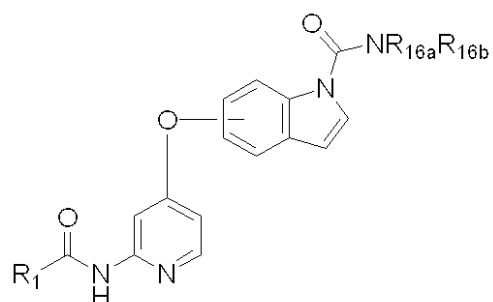
20

で表される基（式中、 R_{N1} および R_{N2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）。

【請求項 2 7】

一般式

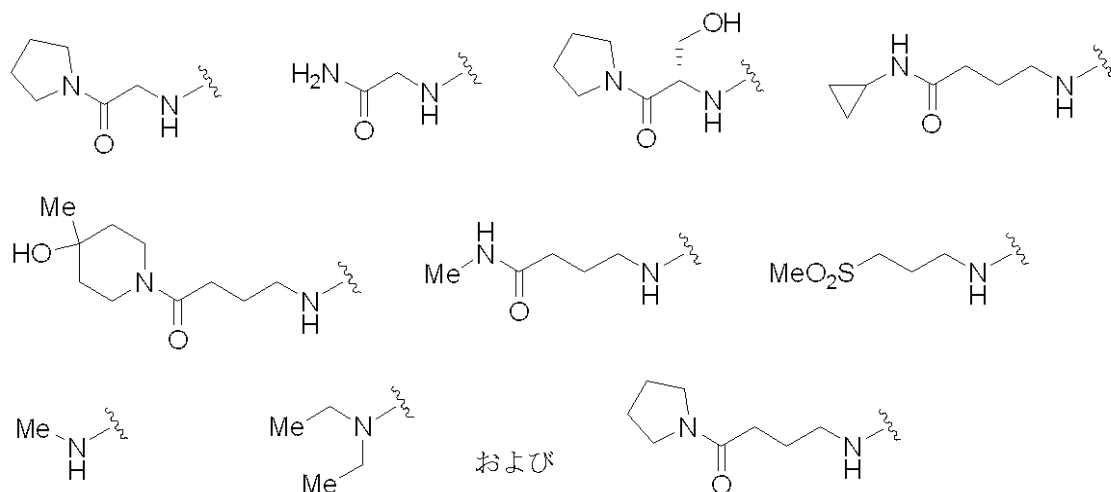
【化 2 2】



30

[式中、 R_1 は

【化 2 3】



10

で表される基から選ばれるいずれか 1 の基を意味する；

R_{16a} および R_{16b} はそれぞれ独立して水素原子または C₁₋₆ アルキル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 28】

化合物が

20

(3) 5- (6- ((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(4) 5- (6- ((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(7) 5- (2- (3- (2-オキソ-2- (ピロリジン-1-イル) エチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(11) 5- (2- (3-カルバモイルメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(18) 5- (2- (3- ((1S) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

30

(28) N1-メチル-5- (2- ((4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(32) 5- (2- (3- (4-オキソ-4- (ピロリジン-1-イル) ブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(33) 5- (2- (3- (3- (シクロプロピルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

40

(34) 5- (2- (3- (4- (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) -4-オキソブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(36) 5- (2- (3- (3- (メチルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(37) N1-メチル-5- (2- (ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(38) N1-メチル-5- (2- (ピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(39) N1-メチル-5- (2- ((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミ

50

- ノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (40) N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (41) 5-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (42) N1-メチル-5-(2-(4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (43) 5-(2-(4-(3-メチルカルバモイルプロピル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、 10
- (44) 5-(2-(4-(3-カルバモイルプロピル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (45) 5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル) カルボニル) ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (46) N1-メチル-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、 20
- (47) N1-メチル-5-(2-(4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (48) N1-メチル-5-(2-(4-エチルピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (49) N1-メチル-5-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (50) N1-メチル-5-(2-(3-メチルスルホニルプロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、 30
- (51) N1-メチル-5-(2-(4-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (52) N1-メチル-5-(2-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (53) N4-(4-(1-(メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、
- (54) N1-メチル-5-(2-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド 40
- (68) N1-シクロプロピル-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (77) N1-エチル-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (78) 5-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、 50

(79) N1-エチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(80) N1-エチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(81) N1-エチル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(82) N4-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(83) N1-エチル-5-(2-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

10

(85) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(86) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(87) N4-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(88) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20

(89) N1-シクロプロピル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(90) N4-(4-(1-(シクロペンチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(91) 5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロペンチルアミド、

(92) N1-シクロペンチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

30

(93) N1-(3-メチルブチル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(94) N1-(3-メチルブチル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(95) N4-(4-(1-((3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(96) N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

40

(97) N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(98) N4-(4-(1-(1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(99) N4-(4-(1-(1-ペンチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(100) N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(101) N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピ

50

ペリジン-1-イルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(103) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(104) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(106) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(107) N4-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

(108) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(109) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(112) N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(113) N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(114) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド、

(115) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド、

(116) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(117) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(118) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(119) N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(120) N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(121) N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(122) N1-メチル-5-(2-((4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(123) N1-メチル-5-(2-((4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(124) N1-メチル-5-(2-((4-(ジエチルアミノ) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(125) N1-メチル-5-(2-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル

10

20

30

40

50

）ピペリジン-1-イル）カルボニル）アミノ）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-1-インドールカルボキサミド、および

（126）N1-プロピル-5-（2-（ピロリジン-1-イルカルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1または27記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項29】

化合物が

（1） 5-（2-（3-（2-オキソ-2-（ピロリジン-1-イル）エチル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（2） 5-（2-（3-カルバモイルメチルウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（3） 5-（2-（3-（（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（4） N1-メチル-5-（2-（（4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル）ピペラジン-1-イル）カルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

（5） 5-（2-（3-（4-オキソ-4-（ピロリジン-1-イル）ブチル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（6） 5-（2-（3-（3-（シクロプロピルカルバモイル）プロピル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（7） 5-（2-（3-（4-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）-4-オキソブチル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（8） 5-（2-（3-（3-（メチルカルバモイル）プロピル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（9） N1-メチル-5-（2-（ピロリジン-1-イルカルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

（10） N1-メチル-5-（2-（（4-ヒドロキシピペリジノ）カルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

（11） N1-メチル-5-（2-（4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

（12） 5-（2-（（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）カルボニル）アミノ）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（13） 5-（2-（（4-（3-メチルカルバモイルプロピル）ピペリジン-1-イル）カルボニル）アミノ）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（14） 5-（2-（（4-（3-カルバモイルプロピル）ピペリジン-1-イル）カルボニル）アミノ）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

（15） N1-メチル-5-（2-（（4-（ピロリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）カルボニル）アミノ）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-1-インドールカルボキサミド、

（16） N1-メチル-5-（2-（（4-（ピペリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）カルボニル）アミノ）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-1-インドールカルボキサミド、

（17） N1-メチル-5-（2-（（3-メチルスルホニルプロピルアミノ）カルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

（18） N4-（4-（1-（メチルアミノ）カルボニル-1H-5-インドリル）オ

10

20

30

40

50

キシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(19) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(20) 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(21) N1-エチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(22) N1-エチル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、 10

(23) N4-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(24) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(25) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(26) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(27) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、 20

(28) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(29) N1-メチル-5-(2-((アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(30) N1-エチル-5-(2-((アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(31) N1-シクロプロピル-5-(2-((アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(32) N1-メチル-5-(2-((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、 30

(33) N1-メチル-5-(2-((4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(34) N1-メチル-5-(2-((4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(35) N1-メチル-5-(2-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、および 40

(36) N1-プロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1または27記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項30】

化合物が

(1) 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(2) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ 50

ー 4ーピリジル) オキシー 1 Hー 1ーインドールカルボキサミド、

(3) N1ーメチルー 5ー (2ー ((4ー (ピロリジンー 1ーイル) ピペリジンー 1ーイル) カルボニル) アミノ) ピリジンー 4ーイルオキシ)ー 1 Hー 1ーインドールカルボキサミド、

(4) N1ーメチルー 5ー (2ー ((4ー (ピペリジンー 1ーイル) ピペリジンー 1ーイル) カルボニル) アミノ) ピリジンー 4ーイルオキシ)ー 1 Hー 1ーインドールカルボキサミド、および

(5) N4ー (4ー (1ー (メチルアミノ) カルボニルー 1 Hー 5ーインドリル) オキシー 2ーピリジル)ー 4ーモルホリンカルボキサミドから選ばれるいずれか 1 の化合物である、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

【請求項 3 1】

N1ーメチルー 5ー (2ー ((4ー (ピロリジンー 1ーイル) ピペリジンー 1ーイル) カルボニル) アミノ) ピリジンー 4ーイルオキシ)ー 1 Hー 1ーインドールカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 3 2】

N1ーメチルー 5ー (2ー ((4ー (ピペリジンー 1ーイル) ピペリジンー 1ーイル) カルボニル) アミノ) ピリジンー 4ーイルオキシ)ー 1 Hー 1ーインドールカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 3 3】

N4ー (4ー (1ー (メチルアミノ) カルボニルー 1 Hー 5ーインドリル) オキシー 2ーピリジル)ー 4ーモルホリンカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの水和物。

20

【請求項 3 4】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

【請求項 3 5】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤。

【請求項 3 6】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤。

【請求項 3 7】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤。

30

【請求項 3 8】

腫瘍が膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌である請求項 3 7 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 3 9】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤。

【請求項 4 0】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤。

40

【請求項 4 1】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤。

【請求項 4 2】

請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

【請求項 4 3】

炎症性疾患が変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬または遅延性過敏反応である請求項 4 2 記載の炎症性疾患治療剤。

50

【請求項 4 4】

請求項 1～3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化治療剤。

【請求項 4 5】

血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための請求項 1～3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

[0 0 0 1]

本発明は、血管新生の異常増殖を伴う各種疾患に対する予防および治療に有効な新規化合物、およびかかる新規化合物を含有してなる血管新生阻害剤、抗腫瘍剤などの医薬組成物に関する。

10

【背景技術】

[0 0 0 2]

血管新生は胎児期の血管樹形成や各臓器の形態的、機能的発達時に不可欠な生物学的現象である。新生血管は内皮細胞の遊走、増殖、管腔形成などの複数の過程を経て構築され、その過程にはマスト細胞、リンパ球、間質細胞などの関与も重要であることが報告されている（非特許文献 1）。

[0 0 0 3]

生体内における血管新生刺激因子は複数同定されており、特に血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor, 以下 VEGF と略す）ならびに繊維芽細胞増殖因子（Fibroblast Growth Factor, 以下 FGF と略す）は血管新生を亢進することが報告されている（非特許文献 2 および 3）。

20

[0 0 0 4]

成熟個体では創傷治癒時あるいは女性性周期において生理的に血管が新生されるが、成熟個体における血管新生の病的増加は様々な疾患の発症あるいは進行過程に関与していることが知られている。具体的には癌、リウマチ性関節炎、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管腫、乾癬などが血管新生の異常を伴う疾患としてあげられる（非特許文献 4）。特に固形癌の増殖は血管新生に依存する事が報告されており、血管新生阻害剤が難治性固形癌に対する新しい治療薬になると期待されている（非特許文献 5）。

30

[0 0 0 5]

置換インドールが結合した 6 員環含窒素芳香族化合物に関する先行技術として、特許文献 1 および 2 がある。

[0 0 0 6]

特許文献 1 には、選択的チロシンキナーゼ阻害に基づき VEGF 刺激による血管新生を抑制するインドール誘導体が記載されているが、阻害作用に関する薬理試験結果は開示されていない。特許文献 2 には、4 位に酸素原子を介してインドール環が結合したピリジン誘導体が記載されているが、本発明による化合物はもちろんのこと、FGF 刺激による血管新生に対する阻害作用は開示されていない。

40

[0 0 0 7]

[特許文献 1] 国際公開第 02/16348 号パンフレット

[特許文献 2] 国際公開第 02/32872 号パンフレット

[非特許文献 1] J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992

[非特許文献 2] Endocrinology, 133, 848, 1993

[非特許文献 3] Biochem. Biophys. Res. Commun., 147, 876, 1987

[非特許文献 4] N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995

[非特許文献 5] J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990

【発明の開示】

50

[0008]

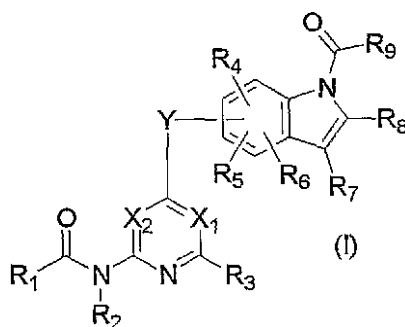
本発明の目的は、(1) 生体内における主要血管新生因子である VEGF ならびに FGF により誘導される血管新生の双方を強力に抑制することにより抗腫瘍活性を示し、(2) 物性、体内動態、安全性においても医薬としての資質に優れた有用性を示し、(3) 血管新生の異常増殖を伴う各種疾患の改善、予防および治療に有用である、血管新生阻害化合物を探索し見出すことにある。

[0009]

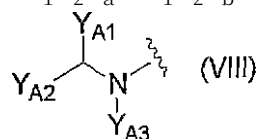
本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (I) で表される新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた血管新生阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

[0010]

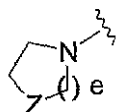
すなわち、本発明は
<1>一般式



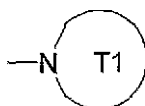
[式中、 X_1 は窒素原子または式 $-CR_{10}=$ で表される基を意味する；
 X_2 は窒素原子または式 $-CR_{11}=$ で表される基を意味する；ただし、 X_1 および X_2 は同時に窒素原子を表さない；
 Y は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-NR_Y-$ (R_Y は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；
 R_1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ で表される基、式



{式中、 Y_{A1} および Y_{A2} はそれぞれ独立して式 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$ [A_{10} は単結合または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； A_{11} は単結合、酸素原子、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； A_{12} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5~10員ヘテロアリール基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$ 、式 $-OR_{A12}$ (R_{A10} 、 R_{A11} および R_{A12} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。) で表される基または式



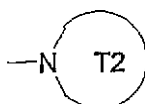
(式中、 e は1または2を意味する； Z は酸素原子、式 $-CR_{x7}R_{x8}-$ または式 $-NR_{x9}-$ で表される基を意味する； R_{x7} 、 R_{x8} および R_{x9} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する； Y_{A3} は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。} で表される基または式



(式中、T1は置換基を有していてもよく、環内にXを有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよく、環内にXを有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。)で表される基を意味する；

R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₁₀およびR₁₁はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、式-CO-R₁₃で表される基、式-NR₁₄-CO-R₁₃で表される基、式-SO₂-R₁₅で表される基、式-NR₁₄-SO₂-R₁₅で表される基または式-NR_{16a}R_{16b}で表される基を意味する；

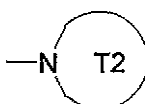
R₉は式-NR_{16a}R_{16b}で表される基または式



(T2は置換基を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。)で表される基を意味する；

R_{12a}およびR_{12b}はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基を意味する；

R₁₃は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基、式-NR_{12a}R_{12b}で表される基または式



(T2は置換基を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。)で表される基を意味する；

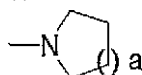
R₂およびR₁₄はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または式-CO-R₁₃で表される基を意味する；

R₁₅は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基を意味する；

R_{16a}およびR_{16b}はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基または置換基を有して

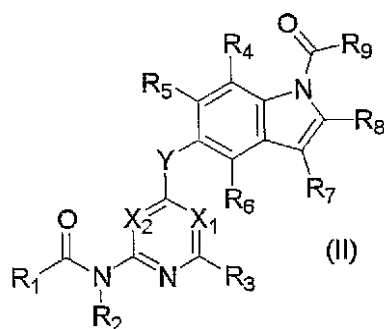
いてもよい C_{1-6} アルコキシ基を意味する；

Xは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基、式 $-CR_{X1}R_{X2}-$ で表される基または式 $-NR_{X3}-$ で表される基を意味する； R_{X1} 、 R_{X2} および R_{X3} はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_1-A_2-A_3$ [A_1 および A_2 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_3 は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-NR_{A1}R_{A2}$ 、式 $-OR_{A3}$ (R_{A1} 、 R_{A2} および R_{A3} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基または置換基を有していてもよい式



(式中、aは1または2を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。] で表される化合物 (ただし、N1-シクロプロピル-5-((2-((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは除く) もしくはその塩またはそれらの水和物；

<2> 一般式



[式中、 X_1 、 X_2 、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は前記<1>記載の X_1 、 X_2 、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 と同意義を意味する] で表される化合物 (ただし、N1-シクロプロピル-5-((2-((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは除く) もしくはその塩またはそれらの水和物；

<3> Yが酸素原子、式 $-NH-$ で表される基または式 $-N(CH_3)-$ で表される基である<1>または<2>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<4> Yが酸素原子である<1>または<2>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<5> X_1 および X_2 のいずれか一方が式 $-CH=$ で表される基であり、他方が窒素原子である<1>~<4>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<6> X_1 および X_2 がともに式 $-CH=$ で表される基である<1>~<4>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<7> R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_8 が水素原子であり、 R_7 が水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である<1>~<6>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<8> R_9 が式 $-NHR_{17}$ (式中、 R_{17} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基を意味する。) で表される基である<1>~<7>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<9> R_9 が式 $-NR_{18a}R_{18b}$ (式中、 R_{18a} および R_{18b} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基である<1>~<7>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<10> R_9 が式

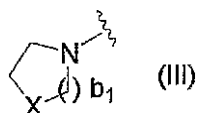
10

20

30

40

50



(式中、 b_1 は 1 または 2 を意味する；X は前記< 1 > 記載の X と同意義を意味する。) で表される基である< 1 > ~< 7 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 1 > R_9 が式 $-NHR_{19}$ (式中、 R_{19} は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基を意味する。) で表される基である< 1 > ~< 7 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

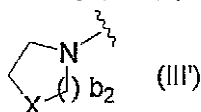
< 1 2 > R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 がすべて水素原子である< 1 > ~< 1 1 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 3 > R_2 が水素原子である< 1 > ~< 1 2 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 4 > R_9 が式 $-NHR_{20}$ (式中、 R_{20} はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。) で表される基である< 1 > ~< 1 3 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

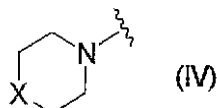
< 1 5 > R_9 が式 $-NH(CH_3)$ で表される基である< 1 > ~< 1 3 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 6 > R_1 が、置換基を有していてもよい式



(式中、 b_2 は 0、1 または 2 を意味する；X は前記< 1 > 記載の X と同意義を意味する。) で表される基である< 1 > ~< 1 5 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

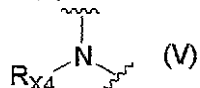
< 1 7 > R_1 が式



(式中、X は前記< 1 > 記載の X と同意義を意味する。) で表される基である< 1 > ~< 1 6 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 8 > 式 (I V) において、X が酸素原子である< 1 7 > 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

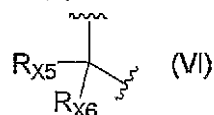
< 1 9 > 式 (I V) において、X が式



{式中、 R_{X4} は水素原子または式 $-A_4-A_5-A_6$ [A_4 および A_5 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_6 は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-NR_{A4}R_{A5}$ 、式 $-OR_{A6}$

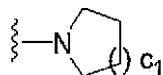
(R_{A4} 、 R_{A5} および R_{A6} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である< 1 7 > 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 2 0 > 式 (I V) において、X が式



{式中、 R_{X5} および R_{X6} はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_7-A_8-A_9$ [A_7 および A_8 はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_9 は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式-

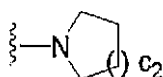
$\text{NR}_{A7}\text{R}_{A8}$ 、式 $-\text{OR}_{A9}$ (R_{A7} 、 R_{A8} および R_{A9} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基または式



(式中、 c_1 は 0、1 または 2 を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である < 17 > 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

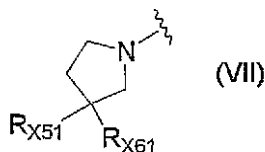
< 21 > 式 (VI) において、 R_{X5} および R_{X6} のいずれか一方が水酸基であり、他方が水素原子または C_{1-6} アルキル基である < 20 > 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 22 > 式 (VI) において、 R_{X5} および R_{X6} のいずれか一方が水素原子であり、他方が式

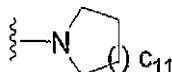


(式中、 c_2 は 1 または 2 を意味する。) で表される基である < 20 > 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 23 > R_1 が式

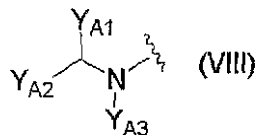


{式中、 R_{X51} および R_{X61} はそれぞれ独立して水素原子または式 $-\text{A}_{71}-\text{A}_{81}-\text{A}_{91}$ [A_{71} および A_{81} はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基またはカルボニル基を意味する； A_{91} は水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、式 $-\text{NR}_{A71}\text{R}_{A81}$ 、式 $-\text{OR}_{A91}$ (R_{A71} 、 R_{A81} 、および R_{A91} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)] で表される基または式

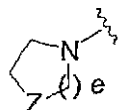


(式中、 c_{11} は 0、1 または 2 を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である < 1 > ~ < 16 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 24 > R_1 が式



{式中、 Y_{A1} および Y_{A2} はそれぞれ独立して式 $-\text{A}_{10}-\text{A}_{11}-\text{A}_{12}$ [A_{10} は単結合または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； A_{11} は単結合、酸素原子、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； A_{12} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5~10 員ヘテロアリール基、式 $-\text{NR}_{A10}\text{R}_{A11}$ 、式 $-\text{OR}_{A12}$ (R_{A10} 、 R_{A11} および R_{A12} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)] で表される基または式



(式中、 e は 1 または 2 を意味する； Z は酸素原子、式 $-\text{CR}_{X7}\text{R}_{X8}-$ または式 $-\text{NR}_{X9}-$ で表される基を意味する； R_{X7} 、 R_{X8} および R_{X9} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表

10

20

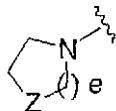
30

40

50

される基を意味する； Y_{A3} は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。}で表される基である<1>～<15>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

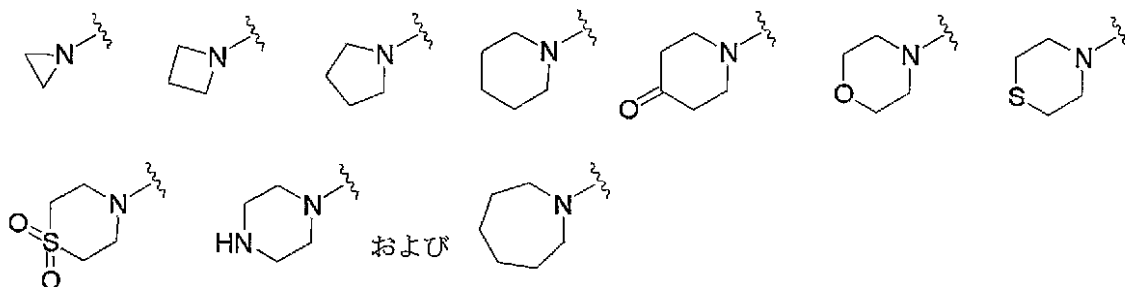
<25> 式(VIII)において、 Y_{A1} および Y_{A2} のいずれか一方が水素原子であり、他方が式 $-(CH_2)_2-A_{13}-A_{14}$ [A_{13} は単結合、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； A_{14} は C_{1-6} アルキル基、式 $-NR_{A13}R_{A14}$ (R_{A13} および R_{A14} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)で表される基または式



10

(式中、eおよびZは前記<24>に記載のeおよびZと同意義を意味する。)を意味する。]で表される基を意味する。}で表される基であり、 Y_{A3} が水素原子である<24>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<26> R_1 が、置換基群αから選ばれる置換基を有していてもよい式

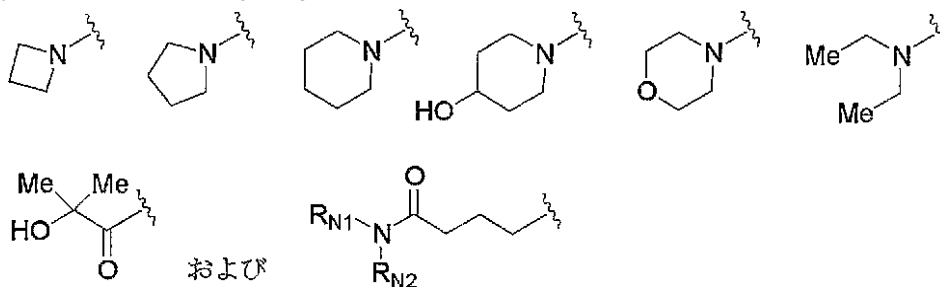


20

で表される基から選ばれるいずれか1の基である、<1>～<15>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[置換基群α]

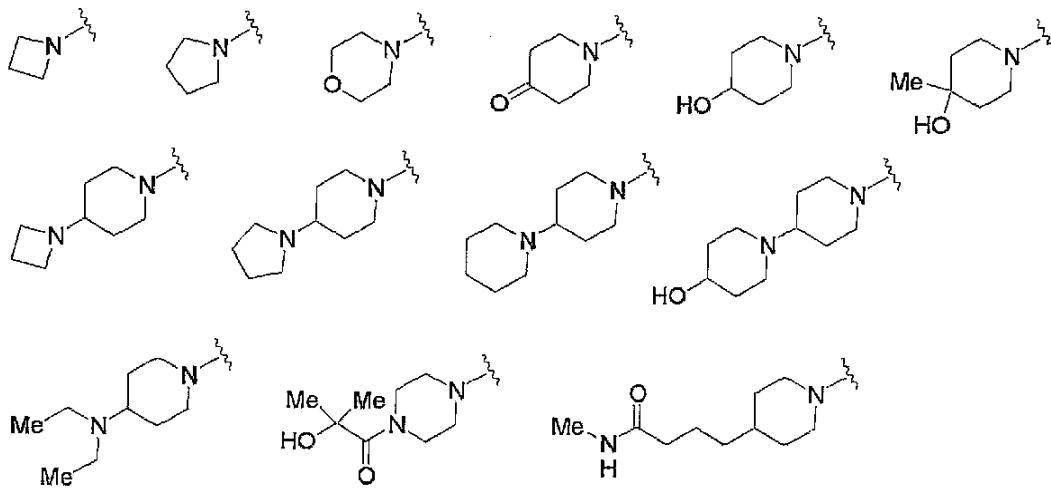
ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、式



30

で表される基(式中、 R_{N1} および R_{N2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)；

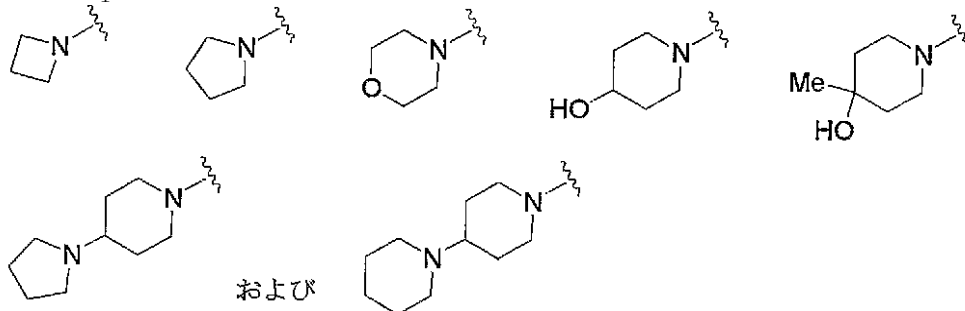
<27> R_1 が式



10

および $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperidin-1-yl})$ で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、 $\langle 1 \rangle \sim \langle 15 \rangle$ いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

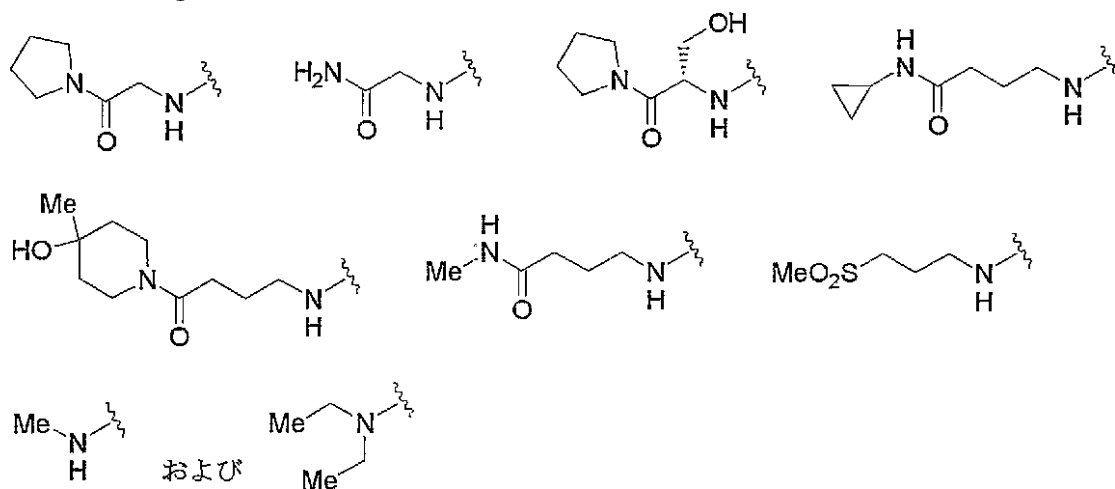
$\langle 28 \rangle$ R_1 が式



20

で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、 $\langle 1 \rangle \sim \langle 15 \rangle$ いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

$\langle 29 \rangle$ R_1 が式

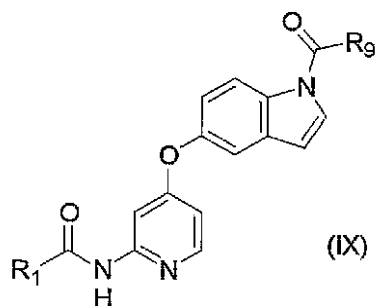


30

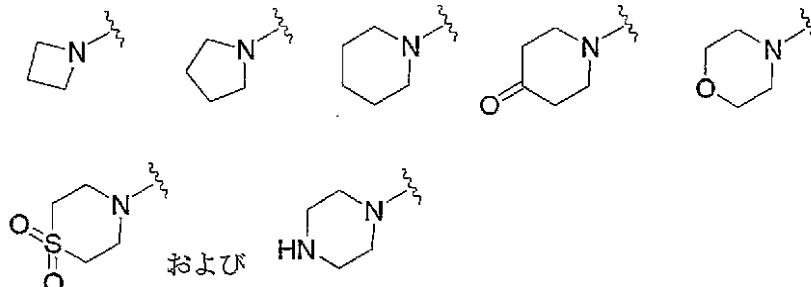
で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、 $\langle 1 \rangle \sim \langle 15 \rangle$ いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

$\langle 30 \rangle$ 一般式

40



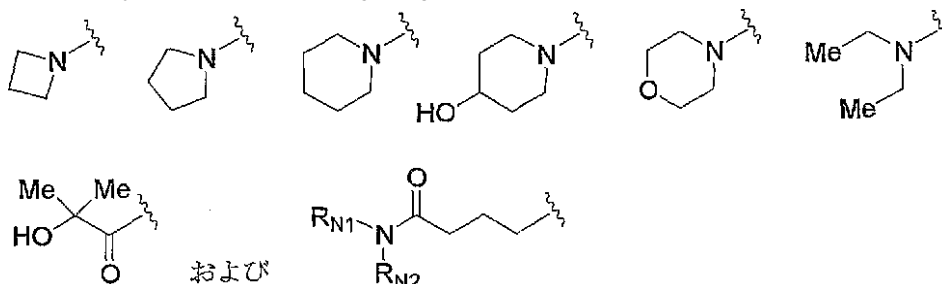
〔式中、 R_1 は、置換基群 β から選ばれる置換基を有していてもよい式



で表される基から選ばれるいずれか 1 の基を意味する； R_9 は式 $-NHR_{20}$ (式中、 R_{20} はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。) で表される基を意味する。〕で表される< 1 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔置換基群 β 〕

水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、式



で表される基 (式中、 R_{N1} および R_{N2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)；

< 31 > 化合物が

- (1) N1-エチル-5-(2-(メトキシカルボニル)アミノ-4-ピリミジン)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (2) 5-(6-(3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)ウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (3) 5-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (4) 5-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (5) 5-(2-(3-(1R)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (6) 5-(2-(3-(1S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (7) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (8) 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-

カルボン酸 メチルアミド、

(9) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(10) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-3-メチルブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(11) 5-(2-(3-カルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(12) 5-(2-(3-シクロプロピルカルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(13) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

10

(14) 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(15) (2S)-2-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)-1,5-ペンタンジカルボン酸 ジアミド、

(16) (2S)-2-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)スクシナミド、

20

(17) 5-(2-(3-((1S)-1-シクロプロピルカルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(18) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(19) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(20) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

30

(21) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(22) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(23) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

40

(24) 5-(2-(3-(2-シクロプロピルカルバモイルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(25) 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(26) 5-(2-(3-(3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(27) N1-エチル-5-(2-((2-エトキシエチル)アミノ)カルボニル)

50

アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(28) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(29) N1-メチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(30) N1-メチル-5-(2-((3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(31) N1-メチル-5-(2-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(32) 5-(2-(3-(4-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル) ブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(33) 5-(2-(3-(3-(シクロプロピルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(34) 5-(2-(3-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(35) 5-(2-(3-(3-(ジエチルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(36) 5-(2-(3-(3-(メチルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(37) N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(38) N1-メチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(39) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(40) N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(41) 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(42) N1-メチル-5-(2-((4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(43) 5-(2-((4-(3-メチルカルバモイルプロピル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(44) 5-(2-((4-(3-カルバモイルプロピル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(45) 5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) カルボニル) ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(46) N1-メチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

10

20

30

40

50

(47) N1-メチル-5-(2-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(48) N1-メチル-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(49) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(50) N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(51) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(52) N1-メチル-5-(2-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(53) N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(54) N1-メチル-5-(2-((1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(55) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(56) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(57) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(58) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(59) 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(60) N1-エチル-5-(2-(((1-メチル-4-ピペリジル)メチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(61) N1-エチル-5-(2-(((2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(62) N1-エチル-5-(2-(((2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(63) N1-エチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(64) N1-メチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(65) N1-エチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ)プロピルアミノ)カル

10

20

30

40

50

ボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(66) N1-エチル-5-(2-((3-(モルホリン-4-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(67) N1-エチル-5-(2-((3-(4-メチルピペラジーン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(68) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(69) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(70) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(71) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル) エチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(72) 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(73) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(74) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(75) N1-フェニル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(76) N1-フェニル-5-(2-((3-(4-メチルピペラジーン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(77) N1-エチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(78) 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(79) N1-エチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(80) N1-エチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(81) N1-エチル-5-((2-((ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノ)-4-ピリジル) オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(82) N4-(4-((1-(エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(83) N1-エチル-5-(2-((1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

10

20

30

40

50

(84) N1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(85) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(86) N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(87) N4-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(88) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(89) N1-シクロプロピル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(90) N4-(4-(1-(シクロペンチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(91) 5-(2-(((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロペンチルアミド、

(92) N1-シクロペンチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(93) N1-(3-メチルブチル)-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(94) N1-(3-メチルブチル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(95) N4-(4-(1-((3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(96) N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(97) N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(98) N4-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(99) N4-(4-(1-((1-ペンチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(100) N1-(1-ペンチル)-5-(2-(((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(101) N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(102) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(103) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(104) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カ

10

20

30

40

50

ルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(105) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(106) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(107) N4-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

(108) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(109) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(110) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(111) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((3-(ジエチルアミノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(112) N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(113) N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(114) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド、

(115) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド、

(116) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(117) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(118) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(119) N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(120) N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(121) N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(122) N1-メチル-5-(2-((4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(123) N1-メチル-5-(2-((4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(124) N1-メチル-5-(2-((4-(ジエチルアミノ) ピペリジン-1-

10

20

30

40

50

イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(125) N1-メチル-5-(2-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、および

(126) N1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<32> 化合物が

(1) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル) エチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、 10

(2) 5-(2-(3-カルバモイルメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(3) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(4) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(5) 5-(2-(3-(4-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル) ブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、 20

(6) 5-(2-(3-(3-(シクロプロピルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(7) 5-(2-(3-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(8) 5-(2-(3-(3-(メチルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(9) N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、 30

(10) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(11) N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(12) 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(13) 5-(2-((4-(3-メチルカルバモイルプロピル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、 40

(14) 5-(2-((4-(3-カルバモイルプロピル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(15) N1-メチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(16) N1-メチル-5-(2-((4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(17) N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミノ) カルボ 50

ニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(18) N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(19) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(20) 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(21) N1-エチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、 10

(22) N1-エチル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(23) N4-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(24) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(25) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(26) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、 20

(27) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(28) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(29) N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(30) N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(31) N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、 30

(32) N1-メチル-5-(2-((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(33) N1-メチル-5-(2-((4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(34) N1-メチル-5-(2-((4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、 40

(35) N1-メチル-5-(2-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、および

(36) N1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<33> 化合物が

(1) 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、 50

(2) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(3) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(4) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、および

(5) N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、
 <1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<34> <1>~<33>いずれか1記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物；

<35> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤；

<36> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤；

<37> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤；

<38> 腫瘍が膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌である<37>記載の抗腫瘍剤；

<39> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤；

<40> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤；

<41> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤；

<42> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤；

<43> 炎症性疾患が変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬または遅延性過敏反応である<42>記載の炎症性疾患治療剤；

<44> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化治療剤；

<45> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤；

<46> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

<47> 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための<1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用；
 を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

[0011]

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0012]

なお、本明細書においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭

10

20

30

40

50

素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一または混合物であってもよく、また、無水物、水和物、溶媒和物のいずれであってもよい。

[0013]

また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

[0014]

本明細書において表される「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基である。

[0015]

本明細書において表される「 C_{2-6} アルケニル基」とは、二重結合を1～2個含んでもよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基である。

[0016]

本明細書において表される「 C_{3-6} アルケニル基」とは、二重結合を1～2個含んでもよい炭素数3～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくは1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基である。

[0017]

本明細書において表される「 C_{2-6} アルキニル基」とは、三重結合を1～2個含んでもよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基である。

[0018]

本明細書において表される「 C_{3-6} アルキニル基」とは、三重結合を1～2個含んでもよい炭素数3～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくは

1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基である。

[0019]

本明細書において表される「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基である。

[0020]

本明細書において表される「 C_{1-6} アルキレン基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられ、好ましくはメチレン基、エチレン基である。

[0021]

本明細書において「 C_{1-6} アルコキシ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基である。

[0022]

本明細書において表される「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、1,2-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基、2,3-ジメチルブチルチオ基、3,3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,1,2-トリメチルプロピルチオ基、1,2,2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基などが挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基である。

[0023]

本明細書において表される「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。

[0024]

本明細書において表される「 C_{6-10} アリールオキシ基」とは、前記定義の「 C_{6-10} アリール基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基である。

[0025]

本明細書において表される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

[0026]

本明細書において表される「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

[0027]

本明細書において表される「5～10員芳香族ヘテロ環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピロール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、カルバゾール環、プリン環、フラン環、チオフエン環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、イミダゾトリアジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フロピロール環、イミダゾチアゾール環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ピラゾロオキサゾール環、ピリドオキサジン環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフエン環等が挙げられ、好ましくはフラン環、チオフエン環、チアゾール環等である。

[0028]

本明細書において表される「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記定義の「5～10員芳香族ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

[0029]

本明細書において表される「3～10員ヘテロ環」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が3ないし10であり、
- (2) 環を構成する原子中に1から2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1～2個含んでもよく
- (4) 環中にカルボニル基またはスルホニル基を1～3個含んでもよい
- (5) 単環または二環である非芳香族性の環を意味する。

具体的には例えば、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、4-オキソピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、1,1-ジオキソチオモルホリン環、ピリドン環、フタルイミド環、スクシンイミド環などが挙げられ、好ましくはアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環である。

[0030]

本明細書において表される「3～10員ヘテロ環式基」とは、前記定義の「3～10員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

[0031]

本明細書において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは具体的には例えば、

- (1) ハロゲン原子、

- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) アジド基、
- (7) ホルミル基、
- (8) カルボキシ基、
- (9) アミノ基、
- (10) オキシ基または

(11) 式 $-T^1-T^2-T^3$ (式中、 T^1 は、単結合または C_{1-6} アルキレン基を意味する； T^2 は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{T^1}-$ 、式 $-CO-NR^{T^1}-$ 、式 $-NR^{T^1}-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^{T^1}-$ または式 $-NR^{T^1}-SO_2-$ で表される基を意味する； T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員ヘテロ環式基または式 $-N(R^{T^2})(R^{T^3})$ で表される基を意味する； R^{T^1} 、 R^{T^2} および R^{T^3} は、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 T^3 における C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基および 3～10員ヘテロ環式基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい。

<置換基群>

ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルチオ基)

で表される基などをあげることができる。

[0032]

本明細書において表される「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトロ基；例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などのアルキルチオ基；例えばフェニルチオ基、トルイルチオ基、2-ピリジルチオ基などのアリールチオ基；例えばメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；例えばベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基；例えばアセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基；例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などのアルコキシ基；例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基などアルキルアミノ基；例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基などのジアルキルアミノ基；ジフェノキシホスホリルオキシ基などの置換ホスホリルオキシ基などが挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などである。

[0033]

本明細書において表される「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸、塩基は、当該化合物 1 分子に対し 0.1～5 分子の適宜な比で塩を形成する。

[0034]

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸

10

20

30

40

50

などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

[0035]

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

[0036]

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

[0037]

本明細書において表される「製剤化補助剤」としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等が挙げられる。

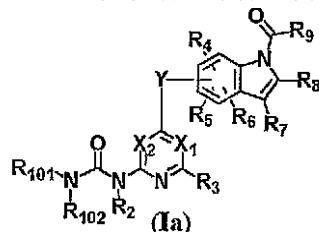
[0038]

次に本発明化合物の製造法について述べる。一般式(I)や(II)で示される本発明化合物の製造方法としては種々の方法が考えられ、通常有機合成手段を用いて合成することができるが、代表的なものとしては、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[0039]

[一般合成方法]

[製造方法1] 式(Ia)で示される化合物の代表的製造方法



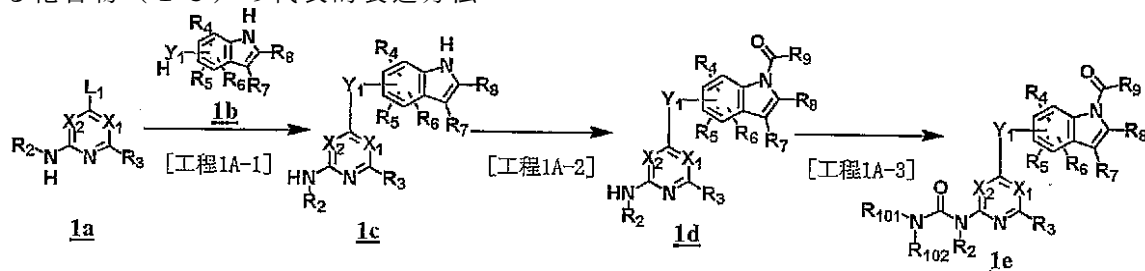
[式中、R₁₀₁、R₁₀₂はそれぞれ式R_{12a}、R_{12b}(R_{12a}、R_{12b}は前記定義と同意義を意味する)と同意義を意味するか、もしくはR₁₀₁とR₁₀₂が環を形成し、式-NR₁₀₁R₁₀₂が式



(T1は前記定義と同意義を意味する)と同意義を意味していてもよい；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。]

[0040]

[製造方法1-A] 式(Ia)で示される化合物のうち、Yが酸素原子、硫黄原子または式-NR_Y- (R_Yは水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する)で表される基である化合物(1e)の代表的製造方法



[式中、Y₁は酸素原子、硫黄原子または式-NR_{Y1}- (R_{Y1}は水素原子またはC₁

—₆アルキル基を意味する)で表される基を意味する; L₁は脱離基を意味する; その他各記号は前記定義と同意義を意味する。]

[0041]

<工程1A-1>

4位に脱離基(L₁)を有するピリミジン、またはピリジン誘導体(1a)とインドール誘導体(1b)との縮合により化合物(1c)を得る工程である。反応溶媒としてはN-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。なお、ピリミジンまたはピリジン環上に、脱離基としてではないハロゲン原子が結合している化合物を原料として用いてもよく、本工程後に接触還元等の方法によりハロゲン原子を還元することもできる。

10

[0042]

<工程1A-2>

化合物(1c)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(1d)を得る工程である。試薬としてはカーバメート誘導体、イソシアネート誘導体、ハロゲン化カルバモイル誘導体などを用いることができる。反応溶媒としてはクロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を加えても良く、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

20

[0043]

<工程1A-3>

化合物(1d)をウレア誘導体(1e)に変換する工程である。試薬として例えばクロロ炭酸フェニルなどを用いてカルバミン酸エステル誘導体とした後、この中間体を単離後、または単離せずにアミンと反応させ、ウレア誘導体を得ることができる。もしくは、試薬としてカーバメート誘導体やイソシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体に変換することも可能である。反応溶媒としてはクロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を加えても良く、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

30

[0044]

なお、各工程の前後に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜用い、R₂、R₁₀₁、R₁₀₂上の置換基変換を行うこともできる。具体的には例えば、化合物(1a)、(1c)、(1d)においてR₂が水素原子である場合、アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応によりR₂をC₁₋₆アルキル基へと変換する方法、化合物(1c)とケトンまたはアルデヒドを有するアミンより<工程1A-3>と同様に対応するウレア誘導体を得た後、さらにアミンとの還元的アミノ化により、R₁₀₁、R₁₀₂上にアミン側鎖を導入する方法などが当てはまる。これらの場合、還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど、反応溶媒としてメタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。また、Tetrahedron 47, 2683 (1991)に報告されている、ベンゾトリアゾール誘導体を經由してこれを水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法なども有用である。あるいは、化合

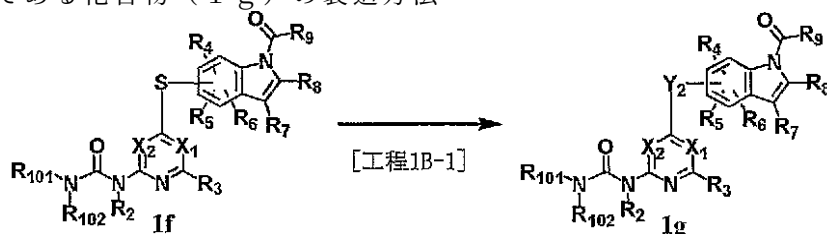
40

50

物(1c)とエステルを有するアミンより<工程1A-3>と同様に対応するウレアを形成し、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用いてアミド誘導体を得ることもできる。この際反応溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができ、縮合剤としては1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度にて行うことができる。

[0045]

[製造方法1-B] 式(Ia)で示される化合物のうち、Yがスルフィニル基またはスルホニル基である化合物(1g)の製造方法



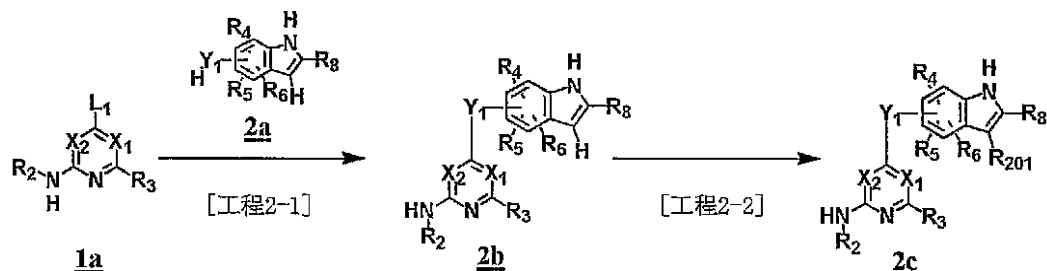
(式中、Y₂はスルフィニル基またはスルホニル基を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0046]

<工程1B-1>

化合物(1f)の化合物(1g)への酸化の工程である。酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、3-クロロ過安息香酸などを用いることができ、溶媒としてはメタノール、水、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[製造方法2] 化合物(1c)のうち、インドール環上の3位に置換基としてハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基を有する場合(化合物(2c))の別途製造方法



(式中、R₂₀₁はハロゲン原子、ホルミル基またはシアノ基を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0047]

<工程2-1>

ピリミジンまたはピリジン誘導体(1a)と3位に置換基を有しないインドール誘導体(2a)との縮合により化合物(2b)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の条件で、化合物(2b)を得ることができる。

[0048]

<工程2-2>

化合物(2b)のインドール3位に置換基を導入し、インドール3位置換体(2c)を得る工程である。化合物(2b)にN-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬、あるいは、オキシ塩化リンまたは塩化チオニルとN,N-ジメチルホルムアミドとの混合試薬を用いることにより、あるいはTetrahedron 50, 6549 (1994)に報告されている、クロロスルホニルイソシアネートを反応させ、N-クロロスルホニルカルバモイル誘導体に変換させた後、トリエチルアミンを反応

10

20

30

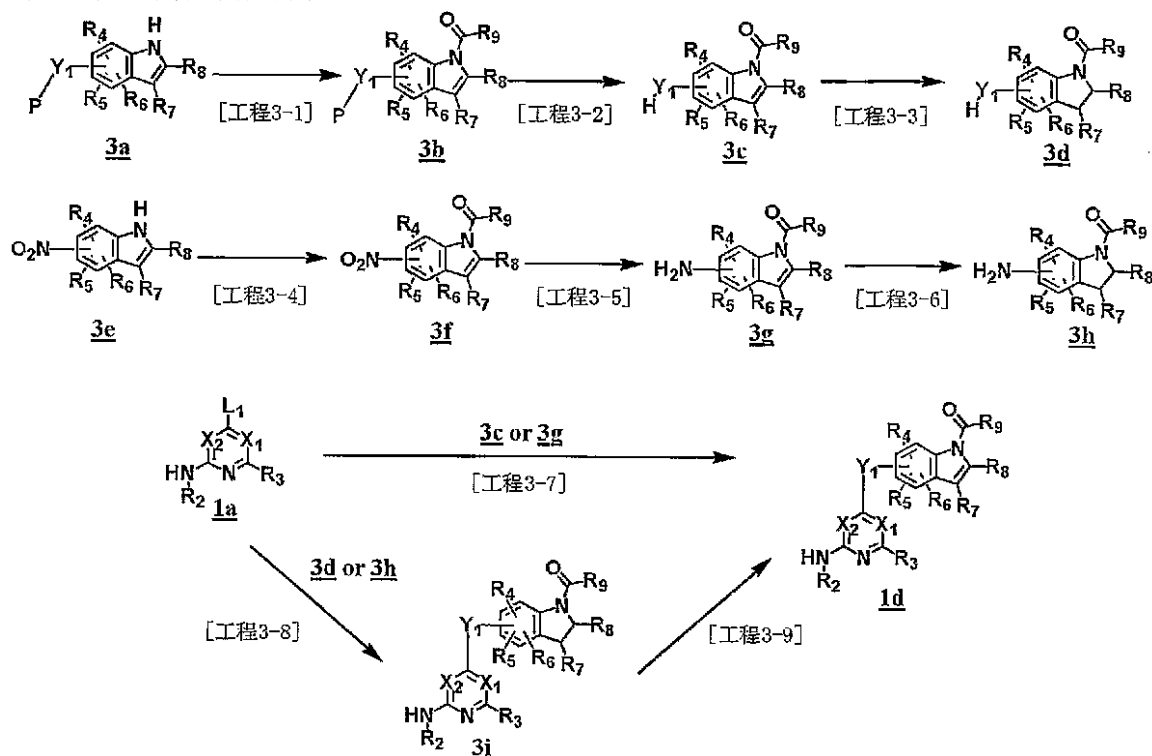
40

50

させることなどにより、3位置換基としてハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基などで置換された化合物(2c)を得ることができる。反応溶媒として2-プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが使用でき、反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0049]

[製造方法3] 化合物(3c)、(3d)、(3g)または(3h)を経由する、化合物(1d)の別途製造方法



(式中、Pは保護基を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0050]

<工程3-1><工程3-2><工程3-3>

インドール誘導体(3a)から化合物(3b)を経由し、1位にカルボキサミド基を導入したインドール誘導体(3c)またはインドリン誘導体(3d)を得る工程である。

[0051]

<工程3-1>はインドール誘導体(3a)の1位をカルボキサミド化し、化合物(3b)を得る工程である。<工程1A-2>と同様に行うことができる。保護基としては例えばメチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基などを用いることができる。

[0052]

<工程3-2>は、インドール誘導体(3b)の脱保護により、化合物(3c)を得る工程である。具体的には例えば、Y₁が酸素原子の場合、ボロントリブロミドを用いた脱メチル化、トリフルオロ酢酸-チオアニソールを用いた脱ベンジル化、接触還元による脱ベンジル化または脱ベンジルオキシカルボニル化など、通常の脱保護に用いられる方法を用いることができる。

[0053]

<工程3-3>は、インドール誘導体(3c)のインドリン誘導体(3d)への還元の工程である。常圧または加圧下のパラジウム触媒存在下における接触水素添加反応などが適用できる。反応溶媒としてはメタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用でき、反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0054]

<工程 3-4><工程 3-5><工程 3-6>

ニトロインドール誘導体 (3 e) から化合物 (3 f) を経由し、1 位にカルボキサミド基を有するアミノインドール誘導体 (3 g) またはアミノインドリン誘導体 (3 h) を得る工程である。

[0055]

<工程 3-4>は、インドール誘導体 (3 e) の 1 位をカルボキサミド化し、化合物 (3 f) を得る工程である。<工程 1 A-2>と同様に行うことができる。

[0056]

<工程 3-5>は、ニトロインドール誘導体 (3 f) のアミノインドール誘導体 (3 g) への還元工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件、具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、または鉄-酢酸などによる還元、水酸化パラジウム-水素による接触還元などが適用できる。反応溶媒としてメタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は 10 分から 30 時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

10

[0057]

<工程 3-6>は、インドール誘導体 (3 g) のインドリン誘導体 (3 h) への還元工程である。<工程 3-3>と同様に行うことができる。

[0058]

<工程 3-7><工程 3-8>

20

インドール誘導体 (3 c または 3 g) またはインドリン誘導体 (3 d または 3 h) と化合物 (1 a) を縮合させ、インドール誘導体 (1 d) またはインドリン誘導体 (3 i) を得る工程である。<工程 1 A-1>と同様に行うことができる。

[0059]

<工程 3-9>

インドリン誘導体 (3 i) のインドール誘導体 (1 d) への酸化工程である。酸化剤として例えば 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ) など、溶媒として 1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼンなどを用いることができる。または、Tetrahedron Lett. 29, 2151 (1988) など報告されている、酸化剤として酢酸マンガンを (III) を用いる方法なども適用できる。

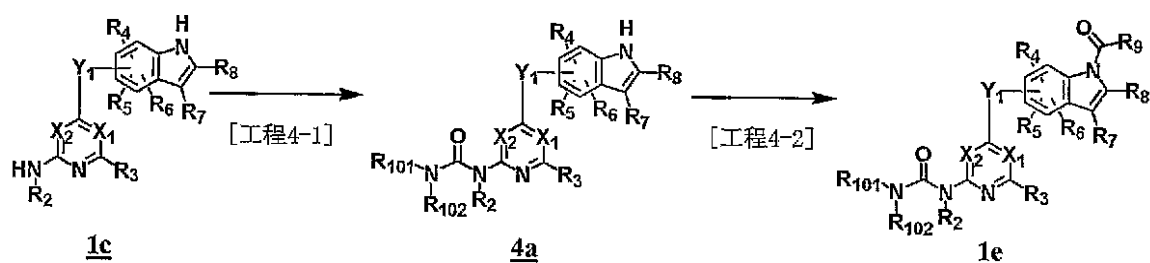
30

なお、これら各工程において、化合物 (3 g)、(3 h)、(3 c) または (3 d) で Y_1 が式 $-NR_Y-$ 、 R_Y が水素原子である場合、アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子を C_{1-6} アルキル基へと変換し、これらをそれぞれ次の反応に用いることにより、 Y_1 が式 $-NR_Y-$ 、 R_Y が C_{1-6} アルキル基である化合物 (1 d) を得ることもできる。また、化合物 (3 i)、(1 d) において Y_1 が式 $-NR_Y-$ 、 R_Y が水素原子である場合も同様にして、 Y_1 が式 $-NR_Y-$ 、 R_Y が C_{1-6} アルキル基である化合物 (3 i)、(1 d) へ変換することができる。この際還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど、反応溶媒としてメタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。また、Tetrahedron 47, 2683 (1991) に報告されている、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法なども適用できる。

40

[0060]

[製造方法 4] 化合物 (1 e) の別途製造方法



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0061]

<工程4-1>

化合物(1c)から化合物(4a)への変換工程である。<工程1A-3>と同様に行うことができる。

[0062]

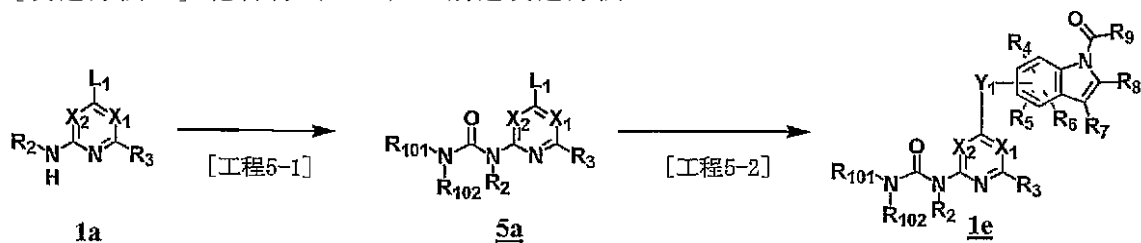
<工程4-2>

化合物(4a)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(1e)を得る工程である。<工程1A-2>と同様に行うことができる。

なお、[製造方法1-A]に記載のように、これら工程の後、一般に用いられている酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜用い、 R_2 、 R_9 、 R_{101} 、 R_{102} 上の置換基変換を行うこともできる。

[0063]

[製造方法5] 化合物(1e)の別途製造方法



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0064]

<工程5-1>

ピリミジンまたはピリジン誘導体(1a)から対応するウレア誘導体(5a)への変換工程である。<工程1A-3>と同様に行うことができる。

[0065]

<工程5-2>

ウレアを有するピリミジンまたはピリジン誘導体(5a)から化合物(1e)を得る工程である。<工程1A-1>、<工程1A-2>と同様の操作を順次行う方法、<工程2-1>、<工程2-2>、<工程1A-2>と同様の操作を順次行う方法、<工程3-7>と同様の方法、<工程3-8>、<工程3-9>と同様の操作を順次行う方法などが適用

[0066]

なお、[製造方法1-A]に記載のように、これら工程の後、一般に用いられている酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜用い、 R_2 、 R_9 、 R_{101} 、 R_{102} 上の置換基変換を行うこともできる。

[0067]

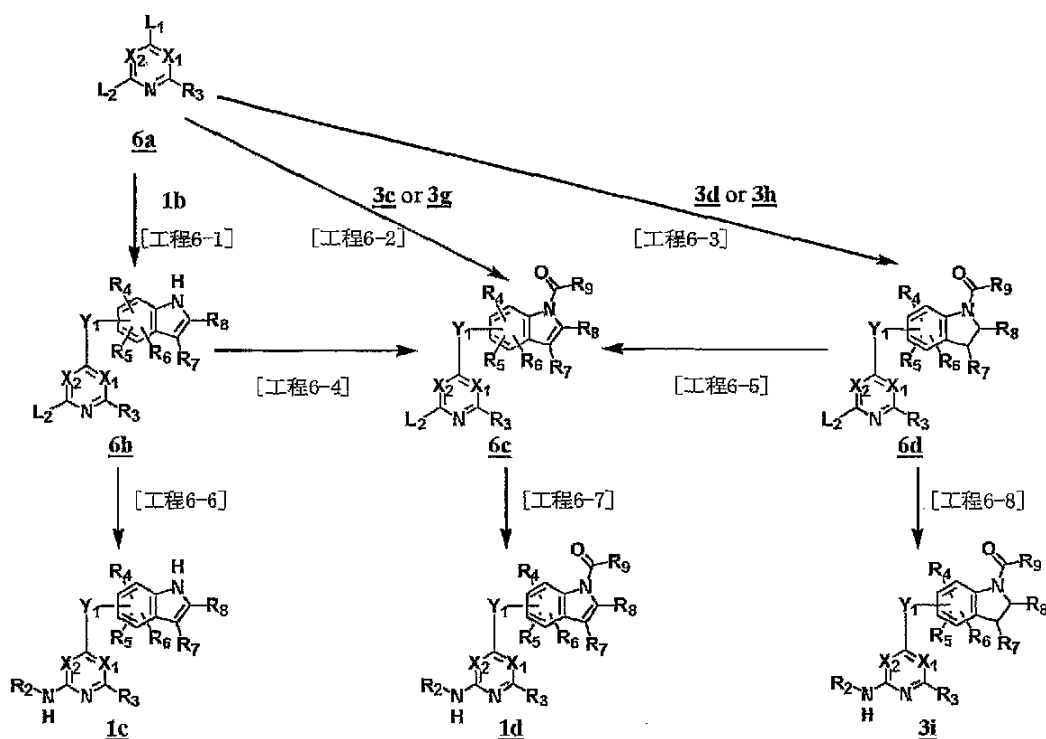
[製造方法6] 化合物(1c)、(1d)、(3i)の別途製造方法

10

20

30

40



(式中、 L_2 は脱離基を意味する；各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0068]

<工程6-1><工程6-2><工程6-3>

脱離基 L_1 、 L_2 を有するピリミジン、ピリジン誘導体とインドールまたはインドリン誘導体を縮合する工程である。本工程においては、 L_1 は L_2 より反応性の高い置換基が好ましく、具体的には例えば、 L_1 はニトロ基、 L_2 は塩素原子の組み合わせなどが当てはまる。インドール誘導体 (1b)、1 位にカルボキサミド基を有するインドール誘導体 (3c)、(3g)、1 位にカルボキサミド基を有するインドリン誘導体 (3d)、(3h) を用い、<工程1A-1>と同様の条件により、それぞれ化合物 (6b)、(6c)、(6d) を得ることができる。

[0069]

<工程6-4>

化合物 (6b) のインドール 1 位をカルボキサミド化し、化合物 (6c) を得る工程である。<工程1A-2>と同様に行うことができる。

[0070]

<工程6-5>

インドリン誘導体 (6d) をインドール誘導体 (6c) へ酸化する工程である。<工程3-9>と同様の方法を用いることができる。

[0071]

<工程6-6><工程6-7><工程6-8>

ピリミジンまたはピリジン誘導体 (6b)、(6c)、(6d) の脱離基 L_2 を式 $-NH-R_2$ (R_2 は前記定義と同意義を意味する) で表される基に変換し、それぞれ化合物 (1c)、(1d)、(3i) を得る工程である。例えばアンモニア-エタノール溶液あるいは対応する一級アミンなどを用い、封管中で、反応時間は 10 分から 100 時間、反応温度は 60℃ から加熱還流の温度で行うことができる。

[0072]

[製造方法7] 式 (Ia) で示される化合物のうち、Y が酸素原子であり、かつ、インドール 2, 3 位 (R_8 、 R_7) がともに水素原子である化合物 (7j) の別途製造方法

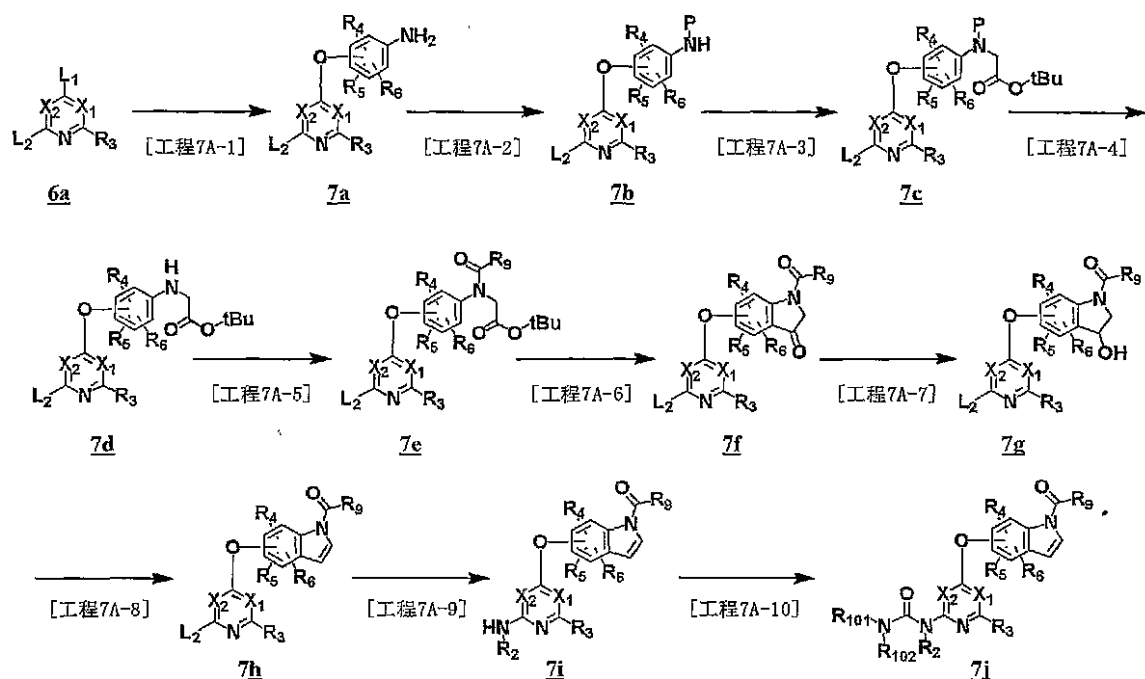
[製造方法7-A]

10

20

30

40



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0073]

<工程7A-1>

化合物(6a)にアミノフェノキシ基を導入し化合物(7a)を得る工程である。化合物(6a)において、 L_1 は L_2 より反応性の高い置換基が好ましく、具体的には例えば、 L_1 はニトロ基、 L_2 は塩素原子の組み合わせなどが当てはまる。化合物(6a)とアミノフェノール誘導体を用い、<工程1A-1>と同様の方法で化合物(7a)を得ることができる。また、ニトロフェノール誘導体を用い、<工程1A-1>と同様にこれらを縮合させた後、パラジウム触媒などを用いた接触水素添加反応、あるいは鉄-塩化アンモニウム、鉄-酢酸などを用いた金属還元反応によりニトロ基を還元する方法も適用できる。ニトロ基の還元反応においては、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを使用でき、接触水素添加反応は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0074]

<工程7A-2>

化合物(7a)のアミノ基を保護し、化合物(7b)を得る工程である。保護基として例えばベンジルオキシカルボニル基などを、対応するクロロ炭酸エステルを用いて導入することができる。

[0075]

<工程7A-3>

化合物(7b)より化合物(7c)を得る方法である。試薬としてプロモ酢酸t-ブチル、塩基として水素化ナトリウムなど、反応溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどが使用できる。反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0076]

<工程7A-4>

化合物(7c)を脱保護し、化合物(7d)を得る工程である。例えばベンジルオキシカルボニル基の接触水素添加反応による脱保護反応などが挙げられる。

[0077]

<工程7A-5>

化合物(7d)へカルボキサミド基を導入し、化合物(7e)を得る工程である。試薬と

10

20

30

40

50

してイソシアネート誘導体、カーバメート誘導体などを用いることができる。反応溶媒としてN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、トルエンなどを使用でき、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基を適宜加えることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0078]

<工程7A-6>

化合物(7e)から環化反応により化合物(7f)を得る工程である。酸性条件下、具体的には例えばトリフルオロ酢酸-トリフルオロ酢酸無水物中などで反応を行う。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

10

[0079]

<工程7A-7><工程7A-8>

3-オキシインドリン誘導体(7f)から化合物(7g)を経由してインドール誘導体(7h)に変換する工程である。試薬として水素化ホウ素ナトリウムなど、反応溶媒としてテトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを用いてカルボニル基を還元し、3-ヒドロキシインドリン誘導体(7g)とした後、試薬としてカンファースルホン酸など、反応溶媒としてトルエン、ジクロロエタンなどを用いて脱水反応を行うことにより化合物(7h)を得ることができる。

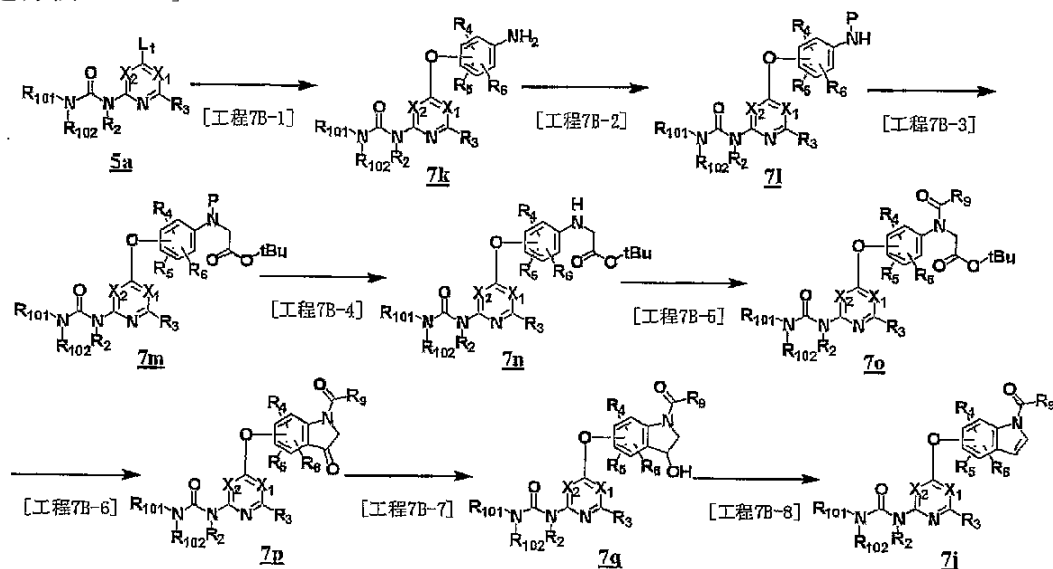
[0080]

<工程7A-9><工程7A-10>

20

以後、それぞれ<工程6-6>、<工程1A-3>と同様の条件により、化合物(7j)へ導くことができる。

[製造方法7-B]



30

(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0081]

40

<工程7B-1>

化合物(5a)より化合物(7k)を得る工程である。<工程7A-1>と同様に行うことができる。

[0082]

<工程7B-2>

化合物(7k)のアミノ基を保護し、化合物(7l)を得る工程である。<工程7A-2>と同様に行うことができる。

[0083]

<工程7B-3>

化合物(7l)より化合物(7m)を得る方法である。<工程7A-3>と同様に行うこ

50

とができる。

[0084]

<工程7B-4>

化合物(7m)を脱保護し、化合物(7n)を得る工程である。<工程7A-4>と同様に行うことができる。

[0085]

<工程7B-5>

化合物(7n)へカルボキサミド基を導入し、化合物(7o)を得る工程である。<工程7A-5>と同様に行うことができる。

[0086]

<工程7B-6>

化合物(7o)より環化体(7p)を得る工程である。<工程7A-6>と同様に行うことができる。

[0087]

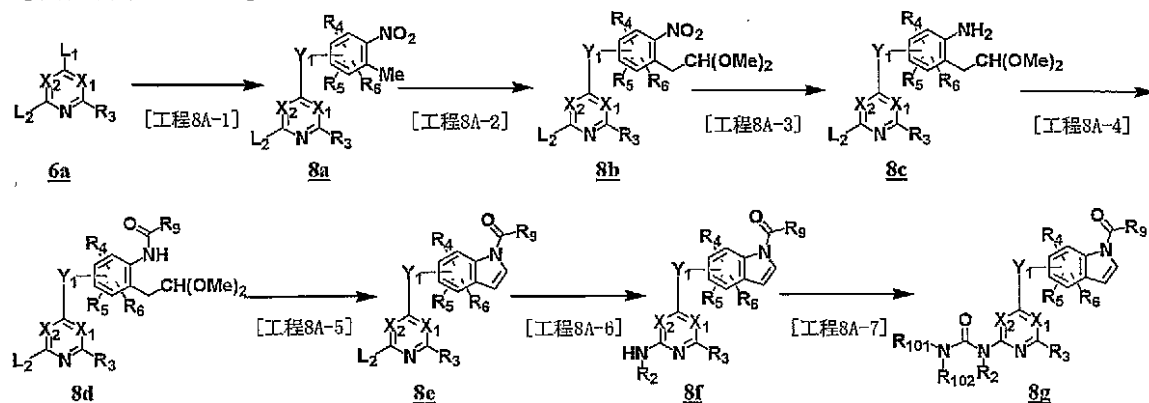
<工程7B-7><工程7B-8>

3-オキソインドリン誘導体(7p)から化合物(7q)を経由してインドール誘導体(7j)に変換する工程である。<工程7A-7><工程7A-8>と同様に行うことができる。

[0088]

[製造方法8] 式(Ia)で示される化合物のうち、インドール2,3位(R₈、R₇)がともに水素原子である化合物(8g)の別途製造方法

[製造方法8-A]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0089]

<工程8A-1>

化合物(6a)とニトロベンゼン誘導体のカップリング反応である。<工程1A-1>と同様の条件で化合物(8a)を得ることができる。

[0090]

<工程8A-2>

化合物(8a)より化合物(8b)を得る工程である。Tetrahedron Lett. 39, 71 (1998)に記載の条件により行うことができる。具体的には、ニトロトルエン誘導体とジメチルホルムアミドジメチルアセタールを、N, N-ジメチルホルムアミド中反応時間10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度にて縮合させ、これを酸性条件下メタノール中反応時間10分から30時間、反応温度室温から加熱還流の温度で反応させることにより、ジメチルアセタール体へ誘導できる。

[0091]

<工程8A-3>

化合物(8b)の化合物(8c)への還元工程である。鉄-塩化アンモニウム、鉄-酢酸などによる還元などを用いることができる。反応溶媒としてはメタノール、エタノール

10

20

30

40

50

、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミドなどを使用できる。反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0092]

<工程8A-4>

化合物(8c)をウレア誘導体に変換し、化合物(8d)を得る工程である。<工程7A~5>と同様に行うことができる。もしくは、テトラヒドロフランやN，N-ジメチルホルムアミドなどを反応溶媒として例えばクロロ炭酸フェニルなどを用いてカーバメート誘導体とした後、反応溶媒としてN，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドを用い、反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度にてアミンと反応させてウレアを導入することもできる。

10

[0093]

<工程8A-5>

化合物(8d)から化合物(8e)への環化の工程である。Tetrahedron Lett. 39, 71 (1998)に記載の条件により行うことができる。具体的には、触媒量のカンファースルホン酸とキノリン存在下、ベンゼン等の溶媒中で加熱還流する方法などが挙げられる。

[0094]

<工程8A-6>

化合物(8e)から化合物(8f)を得る工程である。<工程6-6>と同様に行うことができる。

20

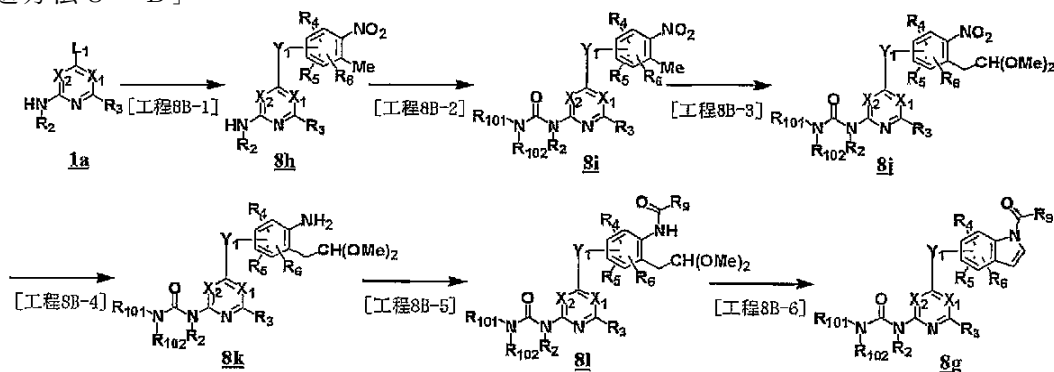
[0095]

<工程8A-7>

化合物(8f)から化合物(8g)を得る工程である。<工程7A-10>と同様に行うことができる。

[0096]

[製造方法8-B]



[0100]

<工程 8 B-4>

化合物(8 j)のニトロ基を還元し、化合物(8 k)を得る工程である。<工程 8 A-3>と同様に行うことができる。

[0101]

<工程 8 B-5>

ウレア導入により、化合物(8 k)より化合物(8 l)を得る工程である。<工程 8 A-4>と同様に行うことができる。

[0102]

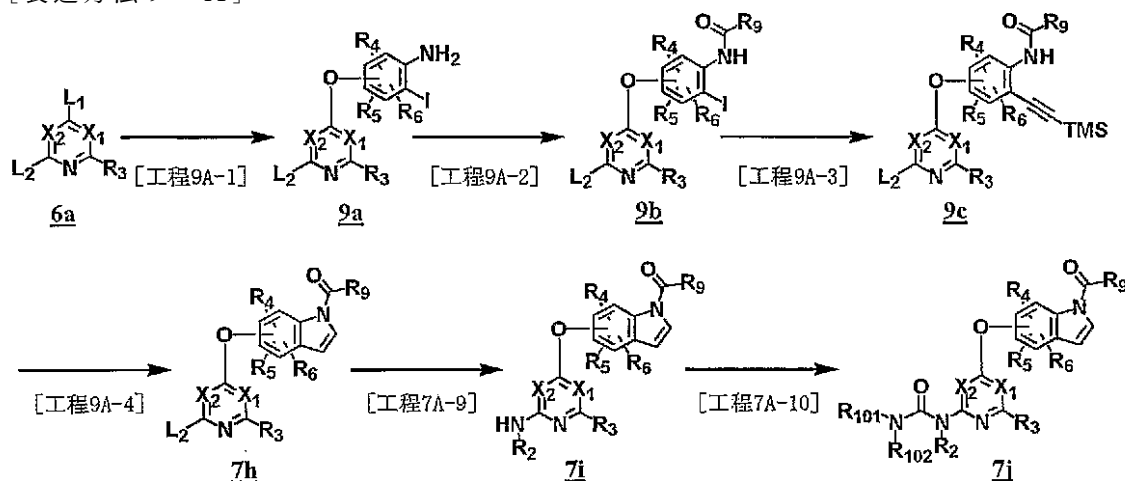
<工程 8 B-6>

化合物(8 l)の化合物(8 g)への環化の工程である。<工程 8 A-5>と同様に行うことができる。

[0103]

[製造方法 9] 化合物(7 j)の別途製造方法

[製造方法 9-A]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0104]

<工程 9 A-1>

化合物(6 a)とフェノール誘導体とのカップリングにより化合物(9 a)を得る工程である。具体的に例えば、J. Org. Chem. 62, 6507 (1997)に記載の方法で得られるトープチル(2-ヨード-4-(トリイソプロピルシリル)オキシ)フェニル)カルバメートからn-ブチルアンモニウムフロリドなどを作用させて得られる4-アミノ-3-ヨードフェノールを用いて、<工程 1 A-1>と同様の条件で対応する縮合体を得ることができる。

[0105]

<工程 9 A-2>

化合物(9 a)をウレア誘導体に変換し、化合物(9 b)を得る工程である。<工程 8 A-4>と同様に行うことができる。

[0106]

<工程 9 A-3>

ヨード体(9 b)よりトリメチルシリルアセチレンを用いてアセチレン誘導体(9 c)を得る工程である。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムあるいはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ヨウ化第一銅存在下にて縮合させることができる。反応溶媒はN,N-ジメチルホルムアミドなどが使用でき、反応温度は室温から加熱還流温度、反応時間は10分から30時間である。

[0107]

<工程 9 A-4>

10

20

30

40

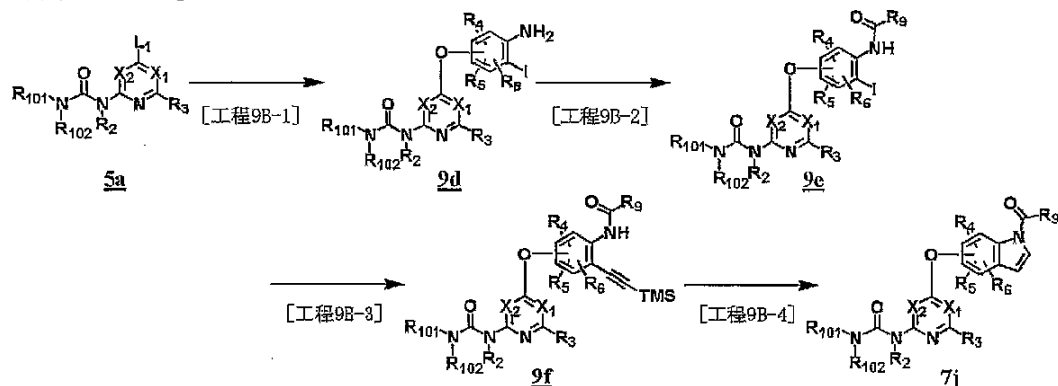
50

アセチレン誘導体（9 c）をヨウ化第一銅存在下加熱することにより環化させ、インドール誘導体（7 h）を得る工程である。反応溶媒としてはN，N-ジメチルホルムアミドなどを使用でき、反応温度は80℃から加熱還流温度、反応時間は5分から10時間である。

以下、＜工程7A-9＞、＜工程7A-10＞に記載の通り、化合物（7 h）から化合物（7 j）へと変換できる。

[0108]

[製造方法9-B]



（式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。）

[0109]

<工程9B-1>

化合物（5 a）とフェノール誘導体とのカップリングにより化合物（9 d）を得る工程である。＜工程9A-1＞と同様に行うことができる。

[0110]

<工程9B-2>

化合物（9 d）をウレア誘導体に変換し、化合物（9 e）を得る工程である。＜工程7A-5＞と同様に行うことができる。

[0111]

<工程9B-3>

ヨード体（9 e）よりトリメチルシリルアセチレンを用いてアセチレン誘導体（9 f）を得る工程である。＜工程9A-3＞と同様に行うことができる。

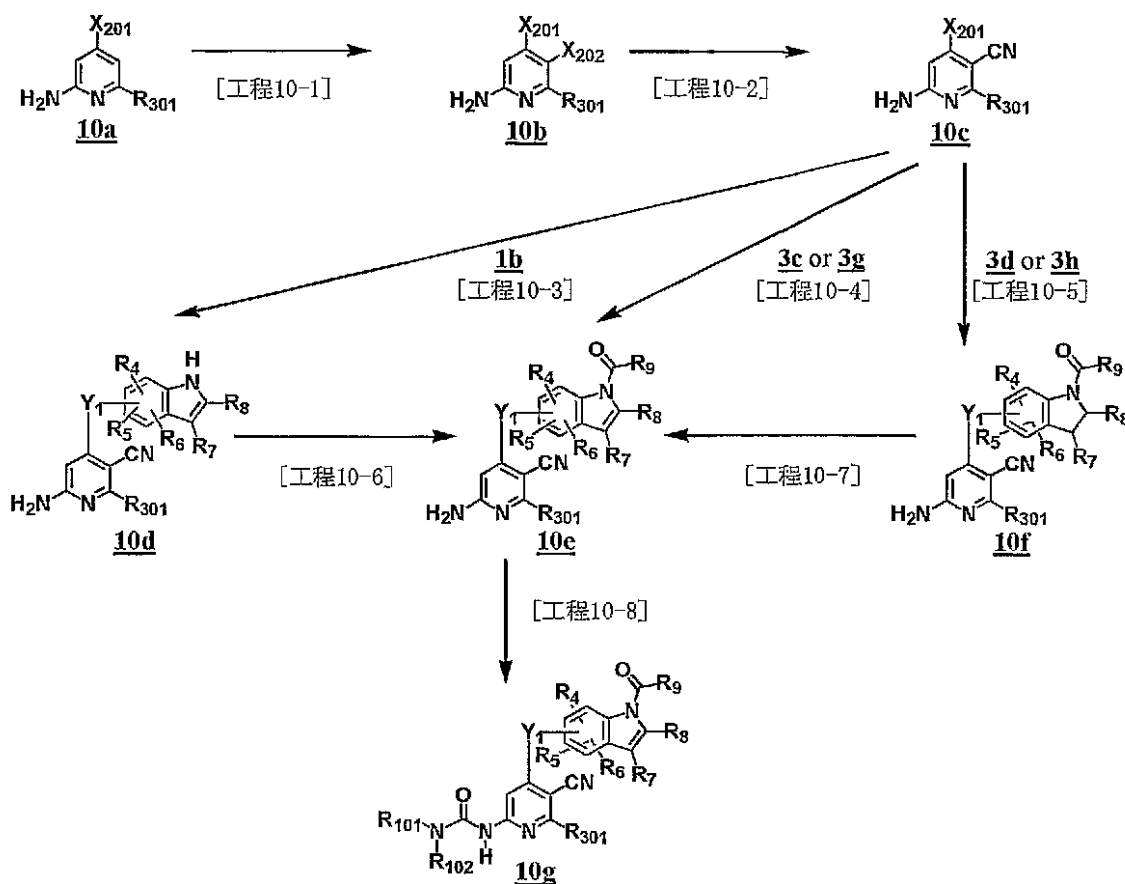
[0112]

<工程9B-4>

アセチレン誘導体（9 f）をヨウ化第一銅存在下加熱することにより環化させ、インドール誘導体（7 j）を得る工程である。＜工程9A-4＞と同様の条件を適用できる。

[0113]

[製造方法10] 式（I a）で示される化合物のうち、Yが酸素原子、硫黄原子、または式-NR_Y-（R_Yは水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する）で表される基、X₁が式-C（CN）=で表される基、X₂が式-CH=で表される基、R₂が水素原子、R₃が水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基である化合物（10 g）の代表的製造方法



(式中、 X_{201} は塩素原子または臭素原子、 X_{202} は臭素原子またはヨウ素原子を意味する； R_{301} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する； X_{201} と X_{202} の組み合わせとしては、 X_{201} が塩素原子のときは X_{202} はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、 X_{201} が臭素原子のときは X_{202} はヨウ素原子が好ましい；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0114]

<工程10-1>

4位に塩素原子または臭素原子を有する2-アミノピリジン誘導体(10a)の5位をプロモ化またはヨード化し、化合物(10b)を得る工程である。例えばヨウ素、N-ブロモスクシンイミド、ブロミン、N-ヨードスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。反応溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、アセトニトリルを用いることができる。反応時間は10分から48時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0115]

<工程10-2>

化合物(10b)の X_{202} をシアノ基に変換し、化合物(10c)を得る工程である。例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムあるいはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどのパラジウム触媒存在下、化合物(10b)に対し0.5当量から0.6当量のシアン化亜鉛、あるいは1.0当量から1.2当量のシアン化カリウム、トリメチルシリルシアニドを用いる。反応溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応時間は10分から10時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0116]

<工程10-3><工程10-4><工程10-5>

ピリジン誘導体(10c)とインドールまたはインドリン誘導体を縮合する工程である。インドール誘導体(1b)、1位にカルボキサミド基を有するインドール誘導体(3c)

10

20

30

40

50

、(3g)、1位にカルボキサミド基を有するインドリン誘導体(3d)、(3h)を用い、＜工程1A-1＞と同様の条件により、それぞれ化合物(10d)、(10e)、(10f)を得ることができる。

[0117]

＜工程10-6＞

化合物(10d)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(10e)を得る工程である。＜工程1A-2＞と同様に行うことができる。

[0118]

＜工程10-7＞

インドリン誘導体(10f)をインドール誘導体(10e)へ酸化する工程である。＜工程3-9＞と同様の方法を用いることができる。

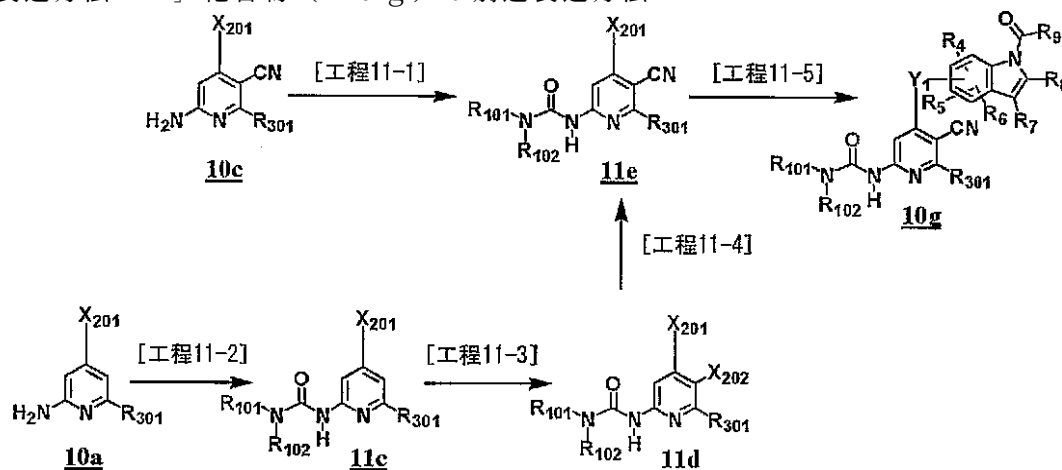
[0119]

＜工程10-8＞

化合物(10e)から化合物(10g)への変換工程である。＜工程1A-3＞と同様に行うことができる。

[0120]

[製造方法11] 化合物(10g)の別途製造方法



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0121]

＜工程11-1＞＜工程11-2＞

アミノピリジン誘導体(10c)、(10a)からそれぞれ対応するウレア誘導体(11e)、(11c)への変換工程である。＜工程1A-3＞と同様に行うことができる。

[0122]

＜工程11-3＞

4位に塩素原子または臭素原子を有する2-ウレイドピリジン誘導体(11c)の5位をヨード化またはブロモ化し、化合物(11d)を得る工程である。＜工程10-1＞と同様に行うことができる。

[0123]

＜工程11-4＞

化合物(11d)のX₂₀₂をシアノ基に変換し、化合物(11e)を得る工程である。＜工程10-2＞と同様に行うことができる。

[0124]

＜工程11-5＞

ウレアを有するピリジン誘導体(11e)から化合物(10g)を得る工程である。＜工程5-2＞と同様に行うことができる。

[製造方法12] 式(Ia)で示される化合物のうち、Yがスルフィニル基またはスルホニル基、X₁が式-C(CN)=で表される基、R₂が水素原子である化合物(12b)の製造方法

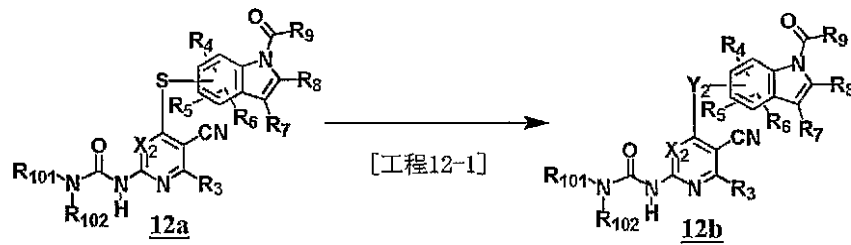
10

20

30

40

50



(式中、その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

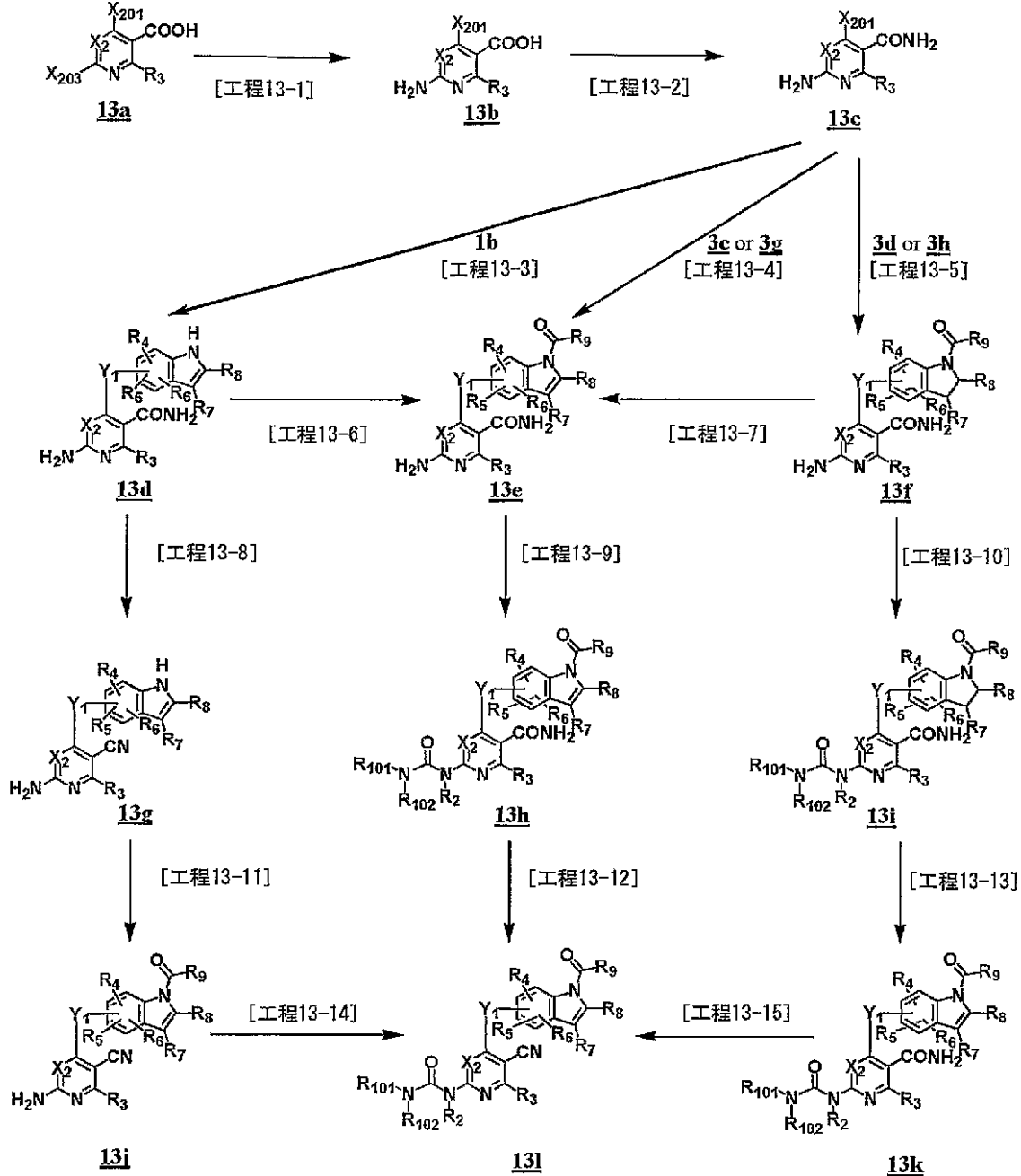
[0125]

<工程12-1>

化合物(12a)の化合物(12b)への酸化の工程である。<工程1B-1>と同様に行うことができる。

[0126]

[製造方法13] 式(Ia)で示される化合物のうち、Yが酸素原子、硫黄原子または式-NR_Y- (R_Yは水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する)、X₁が式-C(CN)=で表される基である化合物(131)の製造方法



10

20

30

40

50

(式中、 X_{203} は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0127]

<工程13-1>

例えば、Acad. Nauk Ukr. SSSR, 1986, P. 36に報告されている4, 6-ジクロロニコチン酸のような4, 6-ジハロゲンニコチン酸またはその類縁化合物(13a)の X_{203} をアミノ基に変換し化合物(13b)を得る工程である。例えばアンモニア-エタノール溶液などを用いて、反応時間は10分から100時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0128]

<工程13-2>

化合物(13b)のカルボキシル基をカルバモイル基に変換し化合物(13c)を得る工程である。例えばオキザリルクロリド、チオニルクロリドを0℃から加熱還流の温度で10分から24時間作用させた後アンモニアを反応させる方法、あるいはSynthesis [SYNTBF] 1998, 1467-1475に開示されている、ジエチルシアノホスフェート、塩化アンモニウム、トリエチルアミンを用いる方法などを使うことができる。

[0129]

<工程13-3><工程13-4><工程13-5>

ピリジンまたはピリミジン誘導体(13c)とインドールまたはインドリン誘導体を縮合する工程である。インドール誘導体(1b)、1位にカルボキサミド基を有するインドール誘導体(3c)、(3g)、1位にカルボキサミド基を有するインドリン誘導体(3d)、(3h)を用い、<工程1A-1>と同様の条件により、それぞれ化合物(13d)、(13e)、(13f)を得ることができる。

[0130]

<工程13-6><工程13-11>

化合物(13d)、(13g)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(13e)、(13j)を得る工程である。<工程1A-2>と同様に行うことができる。

[0131]

<工程13-8><工程13-12><工程13-15>

化合物(13d)、(13h)、(13k)のカルバモイル基をシアノ基に変換し化合物(13g)、(13l)を得る工程である。例えばオキシ塩化リン、チオニルクロリド、無水トリフルオロ酢酸を0℃から加熱還流の温度で10分から24時間作用させる方法を用いることができる。

[0132]

<工程13-9><工程13-10><工程13-14>

アミノピリジンまたはアミノピリミジン誘導体(13e)、(13f)、(13j)から対応するウレア誘導体(13h)、(13i)、(13l)への変換工程である。<工程1A-3>と同様に行うことができる。

[0133]

<工程13-7><工程13-13>

インドリン誘導体(13f)、(13i)をインドール誘導体(13e)、(13k)へ酸化する工程である。<工程3-9>と同様の方法を用いることができる。

[0134]

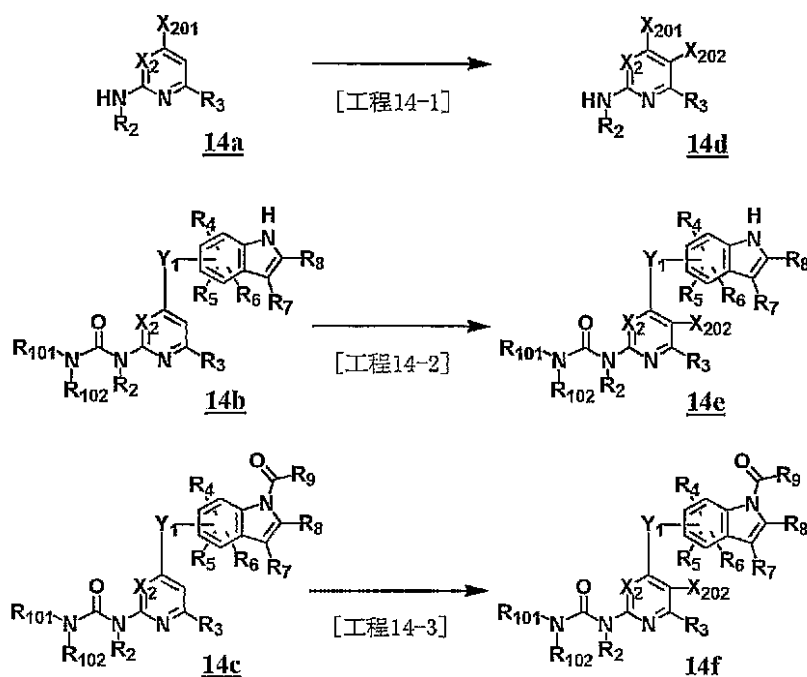
[製造方法14] 化合物(14a)、化合物(14b)、化合物(14c)のハロゲン化による、化合物(14d)、化合物(14e)、化合物(14f)の代表的製造方法

10

20

30

40



10

(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0135]

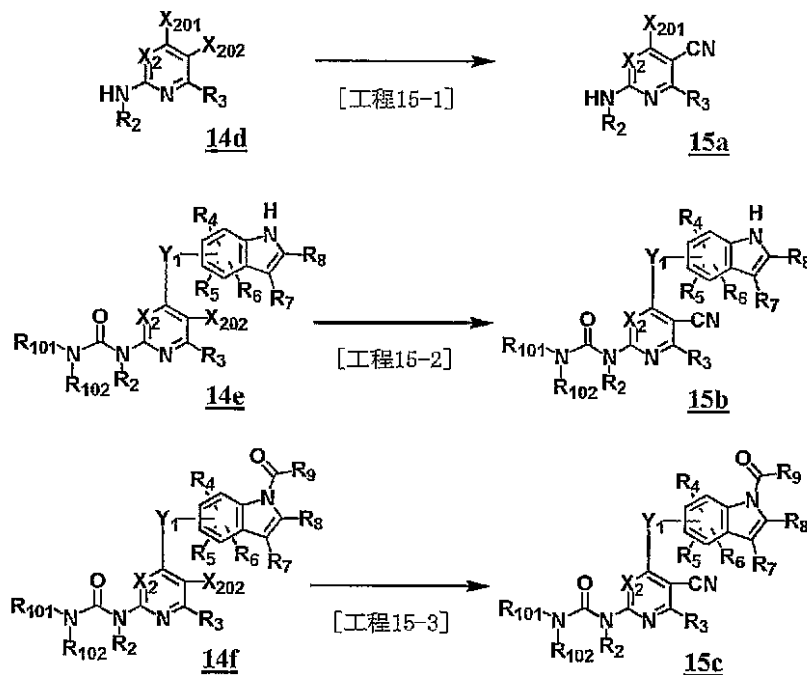
20

<工程14-1><工程14-2><工程14-3>

6員複素環上の置換基を水素原子からハロゲン原子に置換する工程である。<工程10-1>と同様にして化合物(14a)から化合物(14d)、化合物(14b)から化合物(14e)、化合物(14c)から化合物(14f)を得ることができる。

[0136]

[製造方法15] 化合物(14d)、化合物(14e)、化合物(14f)の6員複素環上ハロゲン原子のシアノ基への置換による、化合物(15a)、化合物(15b)、化合物(15c)の代表的製造方法



30

40

(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0137]

<工程15-1><工程15-2><工程15-3>

6員複素環上の置換基をハロゲン原子からシアノ基に置換することにより化合物(14d

50

）から化合物（15 a）、化合物（14 e）から化合物（15 b）、化合物（14 f）から化合物（15 c）を得る工程である。例えば、化合物（14 d）、化合物（14 e）、化合物（14 f）に対し0.5当量から2.0当量のシアン化亜鉛、あるいは1.0当量から3.0当量のシアン化銅（I）、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、トリメチルシリルシアニドなどを用いることができる。反応の進行を加速させるために、触媒として例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムあるいはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどのパラジウム触媒、ヨウ化銅（I）、銅（0）などを用いることができる。反応溶媒としては例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応時間は10分から2日間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

10

[0138]

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

[0139]

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の

20

30

40

50

液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩に pH 調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH 調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

10

[0140]

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。

20

[0141]

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人 1 日当たり $100 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ であり 1 ～ 数回に分けて投与する。

[0142]

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

[0143]

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果（血管新生阻害活性、抗腫瘍活性など）は、以下の方法により評価することができる。

[0144]

なお、以下の薬理試験例で使用される略号の一覧を示す。

30

DNA (deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体 2)

Hepes (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]、ヘペス (緩衝液))

MgCl₂ (Magnesium Chloride、塩化マグネシウム)

MnCl₂ (Manganese Chloride、塩化マンガン)

Na₃VO₄ (Sodium Orthovanadate (V)、オルトバナジン (V) 酸ナトリウム)

40

ATP (Adenosine 5'-Triphosphate、アデノシン 5'-三リン酸)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)

HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体 1)

PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板由来増殖因子受容体 β)

50

HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)

EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス (緩衝液))

NaCl (Sodium Chloride、塩化ナトリウム)

BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)

HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュペーオキシダーゼ)

10

EGTA (Ethylene glycol bis (2-aminoethyl ether) -N, N, N', N' -tetraacetic acid、エチレングリコールビス (2-アミノエチルエーテル) -N, N, N', N' -四酢酸)

SDS (Sodium Dodecyl sulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

PCR: polymerase chain reaction、ポリメラーゼ連鎖反応

RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

RNA: ribonucleic acid、リボ核酸

cDNA: complementary DNA、相補的DNA

20

cRNA: complementary RNA、相補的RNA

dNTP: dATP, dCTP, dGTP, dTTPから成る混合物

UTP: Uridine 5' -triphosphate、ウリジン 5' -三リン酸

CTP: Cytidine 5' -triphosphate、シチジン 5' -三リン酸

dATP: 2' -Deoxyadenosine 5' -triphosphate、2' -デオキシアデノシン 5' -三リン酸

dCTP: 2' -Deoxycytidine 5' -triphosphate、2' -デオキシシチジン 5' -三リン酸

dGTP: 2' -Deoxyguanosine 5' -triphosphate、2' -デオキシグアノシン 5' -三リン酸

30

dUTP: 2' -Deoxyuridine 5' -triphosphate、2' -デオキシウリジン 5' -三リン酸

GAPDH: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

FBS: Fetal bovine serum、ウシ胎児血清

PBS: Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水

MTT: MTT (3-[4, 5-Dimethylthiazol-2-yl] -2, 5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue)

40

DMSO: Dimethyl sulfoxide、ジメチルスルホキシド

PDGF: Platelet derived growth factor、血小板由来増殖因子

EGF: Epidermal growth factor、上皮増殖因子

FGF2: Fibroblast growth factor 2、繊維芽細胞増殖因子 2

VEGF: Vascular endothelial growth factor、血管内皮増殖因子

HGF: Hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子

TNF- α : Tumor Necrosis factor alpha、腫瘍壊死因子

50

アルファ

FCS: Fetal Calf Serum

EGM-2: Endothelial Cell Growth Medium-2

[0145]

薬理試験例1: 血管新生因子刺激による血管内皮細胞のsandwich tube formation (管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)は報告されている方法(新生化学実験講座“細胞培養技術”、p. 197-202)に従って単離し、5%CO₂インキュベーター中(37℃)においてEGM-2培地(クロネティクス社より購入)を用いてconfluentになるまで培養した。

[0146]

Collagen: 5xRPMI1640: 再構成用緩衝液(以上、新田ゼラチンより購入)の7:2:1の氷冷混合液を、24ウェルプレートの各ウェルに0.4mlずつ注した。5%CO₂インキュベーター中(37℃)で40分間静置してゲル化させた後、各ウェルに血管新生因子である20ng/ml FGF2(GIBCO BRL社より購入)と10ng/ml EGF(GIBCO BRL社より購入)、もしくは25ng/ml VEGF(和光純薬より購入)と10ng/ml EGF、もしくは30ng/ml HGF(R&D社より購入)と10ng/ml EGFを加えた内皮細胞培養用無血清培地(SFM、ギブコ社より購入)によるHUVECの細胞懸濁液を0.4ml(細胞数は使用するHUVECのロットによって多少異なるが、1~1.2×10⁵個の細胞を用いた。)つつ加え、5%CO₂インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。翌日、上層の培地を吸引除去後、collagen: 5xRPMI1640: 再構成用緩衝液(以上、新田ゼラチン社より購入)の7:2:1の氷冷混合液を0.4mlずつ重層し、5%CO₂インキュベーター中(37℃)で4時間静置しゲル化させた。上層に上記の各血管新生因子と希釈した被検物質を含むSFMの溶液1.5mlを加え5%CO₂インキュベーター中(37℃)で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの培養上清を吸引除去後、PBSに溶解した3.3mg/ml MTT(シグマ社より購入)溶液0.4mlを各ウェルに加え5%CO₂インキュベーター中(37℃)で約2時間培養した。各ウェルのcollagenゲル内に形成された管腔(tube)がMTTにより染色され、その管腔像をコンピューター(マッキントッシュ)に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「Mac Scope」(三谷商事より購入)により求めた。被検物質を添加していないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を添加したウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50%阻害するのに必要な濃度(IC₅₀)を求めた。その結果を表1に示す。

[0147]

[表1]

実施例番号	VEGF刺激管腔形成 IC ₅₀ (nM)	FGF2刺激管腔形成 IC ₅₀ (nM)
39	5.1	470
41	2.1	250
46	7.0	470
47	5.8	120
53	6.7	440
78	3.0	450
参考例1	35	>10000

[0148]

薬理試験例2: 受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

このアッセイは、被験物質のチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。VEGF R2の細胞質ドメインをコードするDNAは、全遺伝子合成(Edwards M、I

nternational Biotechnology Lab 5 (3)、19-25、1987) またはクローニングにより得られる。次いで、これらは、適切な発現系において発現されることにより、チロシンキナーゼ活性を有するポリペプチドが得られる。例えば、昆虫細胞 (insect cell) において組み換えタンパク質の発現により得られた VEGFR2 の細胞質ドメインが、固有のチロシンキナーゼ活性を示すことが見出された。VEGFR2 (Genbank 取得番号 L04947) の場合、細胞質ドメインをコードする 1.7 kb の DNA フラグメントであり、リジン 791 から始まり、かつ終止コドンを含み、Terman ら (Oncogene、6 (9)、1677-1683、1991) に記載されている DNA フラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入) から単離し、そしてバキュロウイルスエクспレッションベクター (pFastBachHis (GIBCO BRL 社より購入)) にクローニングした。この組み換え構築物を昆虫細胞 (Spondoptea frugiperda 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、組み換えバキュロウイルスを調製した (組み換えバキュロウイルスの調製および使用は、標準テキスト (Bac-To-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL 社)) に見出され得る)。他のチロシンキナーゼについても、アッセイにおける使用のために、リジン 398 から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank 取得番号 X52833)、リジン 558 から開始する細胞質フラグメント (PDGFR β 、Genbank 取得番号 M21616) またはリジン 974 から開始する細胞質フラグメント (HGFR、Genbank 取得番号 J02958) は、同様の方法でクローニングおよび発現され得る。EGFR はシグマ社 (製品番号 E-2645) より購入した。

[0149]

VEGFR2 のチロシンキナーゼ発現のために、Sf9 細胞を VEGFR2 組み換えウイルスによって感染させ、そして 48 時間後に収集した。収集した細胞を、氷冷したリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) で洗浄し、次いで氷冷した Lysis Buffer (50 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、1 mM フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1% (v/v) NP-40) を 1.5×10^8 個の細胞あたりに 20 ml 使用して再懸濁した。懸濁液を 4°C にて 12000 rpm で 30 分間遠心分離し、上清を得た。この上清を Buffer A (20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、50 mM KCl、20 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) で平衡化した Ni-NTA アガロースカラム (3 ml、キアゲン社より購入) に添加した。このカラムを Buffer A で 30 ml、次いで Buffer B (20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 M KCl、10% (v/v) グリセロール) で 6 ml、さらに Buffer A 6 ml で洗浄した。洗浄後、Buffer C (20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、100 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) 6 ml で溶出させた。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories 社より購入) に入れ、透析バッファー (20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、10% (v/v) グリセロール、1 mM ジチオスレイトール、0.1 mM Na_3VO_4 、0.1 mM EGTA) で透析した。透析後、SDS 電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約 100 kDa に検出されるリコンビナント蛋白質 (His6-VEGFR2、N 末にヒスチジン 6 個を融合させた VEGFR2 の細胞質ドメイン) を、BSA (牛血清アルブミン、シグマ社より購入) を標準物質として蛋白定量を行った後、使用するまで -80°C に保存した。FGFR1 の細胞質ドメイン、PDGFR β の細胞質ドメインまたは HGFR の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、それぞれの N 末にヒスチジン 6 個を融合させたリコンビナント蛋白質 (His6-FGFR1、His6-PDGFR β または His6-HGFR) を得た。

[0150]

10

20

30

40

50

チロシンキナーゼ反応は以下の通り行った。例えばVEGFR2の場合、96ウェル丸底プレート(NUNC社、製品番号163320)の各ウェルに、キナーゼ反応液(20mM Hepes (pH7.4)、80mM MgCl₂、16mM MnCl₂、2mM Na₃VO₄) 10μl、ビオチン結合ポリ(Glu4:Tyr1)(biotin-poly(GT)、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng(蒸留水で15倍希釈したものを6μl)、His6-VEGFR2 15ng(0.4%BSA溶液で240倍希釈したものを10μl)およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質(0.1%BSA溶液で100倍希釈したものを4μl)添加して30μlにした。次いで、4μM ATP(蒸留水で希釈)を10μl添加して30℃で10分間インキュベーション後、500mM EDTA(pH8.0)を10μl添加した。

10

[0151]

チロシンリン酸化biotin-poly(GT)は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence法(HTRF法)を用いて測定した(Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、上記キナーゼ反応溶液を96ウェル黒色ハーフプレート(コスター社、製品番号3694)に移し、ユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体(Eu(K)-PY20、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 7.5ng(20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で250倍希釈したものを25μl)およびXL665をラベルしたストレプトアビジン(XL665-SA、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng(20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で62.5倍希釈したものを25μl)を添加し、室温で30分間放置後、ディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー(パッカード社製)で、励起波長337nm照射時の665nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly(GT)のチロシンリン酸化率は、シーアイエスダイアグノスティック社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdeltaF%値で表される。被験物質非存在下でのHis6-VEGFR2添加によるdeltaF%値を100%、被験物質およびHis6-VEGFR2非存在下でのdeltaF%値を0%として、被験物質存在下でのdeltaF%値の比率(%)を求めた。この比率(%)によりVEGFR2キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度(IC50)を算出した。

20

30

[0152]

FGFR1、EGFRまたはHGFRキナーゼ活性に対する阻害能の測定は、それぞれHis6-FGFR1を15ng、EGFRを23ngまたはHis6-HGFRを30ng用いて、上述したチロシンキナーゼ反応およびHTRF法を用いた。PDGFRβキナーゼ活性に対する阻害能の測定は、His6-PDGFRβを50ng用いて、上述したチロシンキナーゼ反応を行った後、以下の方法でチロシンリン酸化biotin-poly(GT)を検出した。すなわち、キナーゼ反応液を96-well streptavidin-coated plate(PIERCE社、製品番号15129)に添加し、室温で30分間インキュベーションした。洗浄液(20mM Tris-HCl (pH7.6)、137mM NaCl、0.05%Tween-20、0.1%BSA) 150μlで3回洗浄し、Anti-phosphotyrosine(PY20)-HRP conjugate(Transduction Laboratories社、製造番号P-11625) 70μl(20mM Tris-HCl (pH7.6)、137mM NaCl、0.05%Tween-20、1%BSAで2000倍に希釈)を添加して、室温で1時間インキュベーションした。インキュベーション後、洗浄液150μlで3回洗浄して、TMB Membrane Peroxidase Substrate(フナコシ社、製造番号50-5077-03)を100μl添加して反応を開始した。室温で10分放置後、1Mリン酸を100μl添加し反応を止めて、マイクロプレートリーダー(BIO KINETICS READER EL304、BIO-TEK INSTRUMENTS社製)により450nmの吸光度を測定した。被験物質を添加せず

40

50

にH i s 6 - P D G F R β を添加した場合の吸光度を100%、被験物質およびH i s 6 - P D G F R β を添加していない場合の吸光度を0%として、被験物質存在下での吸光度率を求めた。この吸光度率によりP D G F R β キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度 (I C₅₀) を算出した。その結果を表2に示す。

[0153]

[表2]

実施例番号	VEGFR2キナーゼ	FGFR1キナーゼ
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
7	8.0	26
11	3.0	47
18	3.0	70
28	4.5	4.1
32	9.3	16
33	7.1	12
34	8.4	22
36	3.4	16
37	4.8	1.2
39	4.5	6.3
40	5.7	6.9
41	6.1	3.2
43	6.4	18
44	7.7	14
46	32	12
47	40	21
50	5.0	13
53	3.8	2.1
68	37	52
79	9.8	25
81	12	38
82	15	24
88	14	24
104	3.9	19
116	14	87
119	21	120
139	6.3	190
206	4.1	3.5
207	4.6	12
208	7.7	6.8
209	17	29
210	8.1	40
211	45	36
212	8.6	19
213	10	330
参考例1	45	600

[0154]

薬理試験例3：マウス皮下空気嚢法を用いたin vivo血管新生誘導活性の評価

(1) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 発現ベクターの構築

ヒト placenta cDNA library (東洋紡) をテンプレートとし、

10

20

30

40

50

VEGFの配列番号1 (5' CCGGATCCATGAAC TTTCTGCTG 3') 及び配列番号2 (5' GTGAATTCTGTATCGATCGTT 3') をprimerとしてPCRを行った。PCR反応終了後に5'末端をリン酸化し1.2% アガロースゲル電気泳動にて約600bp DNA bandを分離した。Self ligationによってpolymerizeした後、cDNAをEcoRI、BamHIで切断し、pUC19ベクターのEcoRI、BamHI部位へ挿入した。その後、大腸菌JM83へtransformし、形質転換したcloneよりplasmidを回収した。PlasmidよりVEGF cDNA fragmentをHindIII、EcoRIで切り出した後、pIRES2-rsGFPベクターに挿入し、蛋白発現用のpIRES2-rsGFP/VEGFを得た。

10

[0155]

(2) VEGF高発現株の作製

ヒト膵臓癌細胞株KP-1 (3×10^6 細胞) を10% FCS含有RPMI 1640培地で一晚培養した後、pIRES2-rsGFP/VEGFの3 μ gをEffctene Transfection Reagent Kit (QIAGEN) を用いてKP-1細胞へ導入した。Geneticin 600 μ g/mlを含む10% FCS含有RPMI 1640培地で培養し、薬剤耐性細胞を選択した。更に、cell sorter (Becton Dickinson) により、GFP高発現細胞群を採取し、VEGF高発現KP-1細胞 (KP-1/VEGF) とした。

20

[0156]

(3) 培養液上清中のVEGF量の測定

KP-1/VEGFを 5×10^5 細胞/mlに調整し、各0.5mlを24穴plateのウェル内に注入して37℃下、24時間培養した。培養上清を回収しVEGF測定キット (株・免疫生物研究所) を用いてVEGFを定量し、高発現を確認した。

[0157]

(4) マウス皮下空気嚢法を用いたin vivo血管新生誘導活性の評価

ミリポアリング (日本ミリポア社) を0.45 μ mのデュラポアフィルターメンブラン (日本ミリポア社) でシールしてチャンバーを作製する。このチャンバー内へ0.17mlのコラーゲンゲルに懸濁した 3×10^6 個のヒト膵臓癌KP-1/VEGF細胞を注入口から注入し、封入した。次に、麻酔下に6週齢のC57BL/6N雌マウスの背部皮下に約10mlの空気を注入して空気嚢を作製し、そこに先のチャンバーを移植した。移植が終了してから約6時間後に0.5% methyl celluloseに懸濁した被験物質を経口投与 (0.1ml/10g体重) し、以後1日1回4日間連続投与した。

30

[0158]

チャンバー移植後4日後に、 ^{51}Cr (Amersham Pharmacia) ラベルしたマウス赤血球 (2.5×10^6 cpm/ml) をチャンバーを移植したマウス尾静脈から0.2ml注射した。一定時間後チャンバーに接した部分の皮膚を切除、凍結した後に、チャンバーに接した部分のみを正確に切り離し、 γ -カウンターにて放射活性を測定した。放射活性から血液量を計算し、in vivo血管新生誘導活性の指標とした。コラーゲンゲルのみを封入したチャンバーを移植した場合の血液量を前記の血液量より差し引いた値を血管新生量とした。尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は1群10匹、化合物投与群は1群5匹で行った。コントロールの血管新生量に対する被験物質投与後の血管新生量の割合 (%) を表3に示す。

40

[0159]

[表 3]

実施例番号	投与量 (mg/kg/day)	
	30	100
46	59.9%	43.7%
47	87.4%	39.5%
53	43.3%	44.4%

[0160]

薬理試験例 4：皮下移植モデルを用いた K P - 1 / V E G F 細胞に対する抗腫瘍活性の評価

10

1 × 10⁷ / ml の濃度で P B S に懸濁した V E G F 高発現膀胱癌細胞 (K P - 1 / V E G F) を 6 週齢の雌 B a l b / c (n u / n u) マウスの右脇腹皮下部に 0.1 ml の容量で移植した。腫瘍体積が約 100 mm³ になった時点から、被験物質は週 5 日のスケジュールで 1 日 2 回、2 週間にわたり経口投与とした。被験物質は 0.1 ml / 10 g 体重の投与容量になるように、0.5% methyl cellulose に懸濁した。腫瘍サイズは、経時的に 1 週間に 2 回、ノギスを用いて測定した。なお、腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を測定し、1 / 2 × (長径 × 短径 × 短径) で計算した。尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は 1 群 10 匹、被験物質投与群は 1 群 5 匹で行った。コントロールの腫瘍体積に対する被験物質投与後の腫瘍体積の割合 (%) を表 4 に示す。

20

[0161]

[表 4]

実施例番号	投与量 (mg/kg/day)			
	6	20	60	200
46	77.7%	59.3%	60.0%	36.2%
47	80.5%	64.6%	45.3%	33.6%
53	73.1%	60.4%	48.4%	37.9%

[0162]

薬理試験例 5：Matrigel を用いたマウス血管新生モデルにおける血管新生阻害活性の評価

30

既に報告されている方法 (Lab. Invest., 67 (4), 519-528, 1992) に準じて実験を行った。即ち、P B S に溶かした 10 μg / ml Recombinant FGF-2 (Invitrogen より購入) を Matrigel Matrix (BD Biosciences より購入) に添加して 1 μg / ml に調製し、この Matrigel Matrix と Recombinant FGF-2 の混合物 300 μl を 6 週齢の B a l b / c n u / n u マウス腹部の正中線上の皮下に注入した。

[0163]

その後 0.5% methyl cellulose などに懸濁した被験物質を、経口投与で 1 日 1 回または 1 日 2 回 7 日間連続投与した。

40

[0164]

7 日後、移植した Matrigel を取り出し、300 μl の水を添加し鋏で切り刻んだ。一晚冷暗所で放置し、Matrigel 中の hemoglobin を十分に抽出した後、遠心によって得られた上清 100 μl と Drabkin's solution (Sigma より購入) 100 μl を暗所、室温にて 1 時間反応させた。その後、測定波長 550 nm、対照波長 660 nm での反応液の吸光度を測定し、hemoglobin をスタンダードとして求めた検量線から、Matrigel 中の hemoglobin 量 (g / ml) を算出した。

[0165]

50

尚、実験はコントロール（溶媒投与群）は1群8匹、化合物投与群は1群6匹で行った。

【実施例】

[0166]

本発明に係る化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[0167]

実施例1 N1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(691mg, 2.32mmol)とクロロ炭酸フェニルから製造例27-2と同様な手法により、フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリミジル)カルバメート粗精製物(546mg, 1.31mmol, 56.3%)を淡褐色粉末として得た。カルバメート粗精製物(273mg, 0.65mmol)をテトラヒドロフラン(7.0ml)に溶解させ、室温攪拌下にトリエチルアミン(0.91ml, 6.53mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド(273mg, 3.27mmol)を加えた。一晩攪拌後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=1:1)により精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:10)から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物(52.5mg, 0.14mmol, 21.7%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.20-3.40 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.45 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.21 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.31 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$).

[0168]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例1-1 4-クロロ-6-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミジナミン
窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(1.0g, 25mmol)をジメチルスルホキシド(40ml)に懸濁させ、室温攪拌下に5-ヒドロキシインドール(3.33g, 25mmol)を徐々に加えた。20分後、2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(3.28g, 20mmol)を加え、100℃に加熱し、3時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと10%アンモニア水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン 2:1)により精製し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物(1.15g, 4.41mmol, 22.0%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): 5.09 (2H, brs), 6.07 (1H, s), 6.57 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.29 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.28 (1H, brs).

[0169]

製造例1-2 4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミジナミン

4-クロロ-6-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミジナミン(1.15g, 4.41mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)-トリエチルアミン(3.07m

1) に溶解させ、10%パラジウム オン カーボン (50% wet 500mg) を加え、常圧水素雰囲気下で一晩攪拌した。

反応系内を窒素置換、メタノール (50ml) を加えて攪拌した後、触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して標記化合物 (826mg, 3.65mmol, 82.8%) を淡灰色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.96 (2H, brs), 6.06 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.56 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.26–7.28 (1H, m), 7.38–7.42 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, brs).

[0170]

製造例 1-3 N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (157mg, 3.93mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に懸濁させ、室温攪拌下に4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミジナミン (826mg, 3.65mmol) を徐々に加えた。10分後に氷水浴冷却し、フェニル N-エチルカルバメート (633mg, 3.83mmol) を加え、室温まで昇温し、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3: 1~4: 1) により精製し、標記化合物 (691mg, 2.32mmol, 63.7%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.54 (2H, m), 4.94 (2H, brs), 5.50 (1H, brs), 6.11 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

[0171]

実施例 2 5-(6-(3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)ウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル (6-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イル)カルバメート (161mg, 0.400mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (1.0ml) に溶解させ、室温攪拌下に3-(ジエチルアミノ)-プロピルアミン (130mg, 1.00mmol) を加えた。一晩攪拌後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 50: 1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶を析出させて濾取、通風乾燥することにより、標記化合物 (123mg, 0.280mmol, 70%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.52 (2H, m), 2.32–2.46 (6H, m), 2.84 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.12 (2H, m), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.37–7.46 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.18 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 9.49 (1H, brs).

[0172]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 2-1 フェニル N-メチルカルバメート

メチルアミン塩酸塩 (16.9g, 250mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (250ml) に溶解し、これに室温でピリジン (44ml, 275mmol) を加え、攪

10

20

30

40

50

拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（35 ml, 275 mmol）を滴下し、その後室温で24時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、これをヘキサンで希釈後濾取し、ジエチルエーテル：ヘキサン=1：1で結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標記化合物（22.3 g, 147 mmol, 59.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.64 (3H, d, $J=3.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J=8.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, $J=3.6$ Hz).

10

[0173]

製造例2-2 6-(1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン
窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（400 mg, 10.0 mmol）をジメチルスルホキシド（20 ml）に懸濁させ、室温攪拌下に5-ヒドロキシインドール（1.33 g, 10.0 mmol）を徐々に加えた。20分後、6-クロロピリミジン-4-イルアミン（1.04 g, 8.00 mmol）を加え、100℃に加熱し、1時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン=3：1）により精製し、標記化合物（1.07 g, 4.73 mmol, 59%）を茶褐色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.54 (1H, s), 6.43 (1H, m), 6.71 (2H, brs), 6.85 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 11.20 (1H, brs).

[0174]

製造例2-3 5-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（199 mg, 4.97 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に懸濁させ、室温攪拌下に製造例2-2で合成された6-(1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン（1.07 g, 4.73 mmol）を徐々に加えた。30分後に氷水浴冷却し、製造例2-1で合成されたフェニルN-メチルカルバメート（751 mg, 4.97 mmol）を加え、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製し、標記化合物（847 mg, 2.99 mmol, 63%）を白色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.85 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 5.62 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.77 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, $J=2.4$, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, q, $J=4.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=9.2$ Hz).

40

[0175]

製造例2-4 フェニル (6-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イル)カルバメート

製造例2-3で合成された5-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド（847 mg, 2.99 mmol）を窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にピリジン（0.290 ml, 11.5 mmol）、クロロ炭酸フェニル（0.394 ml, 3.15 mmol）を順次滴下し、30分攪拌後、トリエチルアミン（0.417 ml, 2.99

50

mmol)を加え、室温まで攪拌下に昇温した。30分後に反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=3:1)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶を析出させて濾取、通風乾燥することにより、標記化合物(504mg, 1.25mmol, 42%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.05 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, q, $J=4.8\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.36-7.44 (3H, m), 7.52 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.59 (1H, s), 9.99 (1H, brs).

10

[0176]

実施例3 5-(6-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド
フェニル (6-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イル)カルバメート(161mg, 0.400mmol)と4-ヒドロキシピペリジンから実施例2と同様な手法により標記化合物(100mg, 0.231mmol, 58%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.24-1.34 (2H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 2.85 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.02-3.12 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.69 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.17 (1H, q, $J=4.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 9.72 (1H, brs).

20

[0177]

実施例4 5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

30

フェニル (6-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イル)カルバメート(161mg, 0.400mmol)と4-(1-ピロリジニル)ピペリジンから実施例2と同様な手法により標記化合物(141mg, 0.304mmol, 76%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.23-1.36 (2H, m), 1.63-1.70 (4H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.42-2.50 (4H, m), 2.82-2.95 (5H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.17 (1H, q, $J=4.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 9.71 (1H, brs).

40

[0178]

実施例5 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド
フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(104mg, 0.200mmol)およびトリエチルアミン(1ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解させ、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピオナミド 塩酸塩(201mg, 1.00mmol)を加え、18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化ア

50

ンモニウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝５０：１）により精製し、酢酸エチル－ヘキサンの混合溶媒から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物（７７．２ｍｇ，０．１５２ｍｍｏｌ，７６％）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.81 (1H, d, $J=8.0$, 13.2 Hz), 2.84 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J=4.8$, 13.2 Hz), 4.38 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4$, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.01–7.07 (2H, m), 7.15–7.30 (5H, m), 7.37 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.18 (1H, q, $J=4.4$ Hz), 8.22–8.34 (2H, m), 9.11 (1H, s).

[0179]

出発原料のフェニル N-（４-（１-（メチルアミノ）カルボニル-１H-インドール-５-イルオキシ）ピリジン-２-イル）-N-（フェノキシカルボニル）カルバメートは以下のように合成した。

製造例 ５-１ N1-メチル-５-（２-アミノ-４-ピリジル）オキシ-１H-１-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（４３０ｍｇ，１０．７５ｍｍｏｌ）をN，N-ジメチルホルムアミド（２５ｍｌ）に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第０２／３２８７２号パンフレット記載の４-（１H-５-インドリルオキシ）-２-ピリジナミン（２．２５３ｇ，１０．００ｍｍｏｌ、CAS No. 417722-11-3）を徐々に加えた。１０分後に氷水浴冷却し、フェニル N-メチルカルバメート（１．５８７ｇ，１０．５０ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温し、２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物（２．１６３ｇ，７．６６ｍｍｏｌ，７６．６％）を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.09 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 4.36 (2H, m), 5.49 (1H, m), 5.92 (1H, d, $J=2.0$, 6.0 Hz), 6.30 (1H, dd, $J=2.0$, 6.0 Hz), 6.61 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

[0180]

製造例 ５-２ フェニル N-（４-（１-（メチルアミノ）カルボニル-１H-５-インドリロキシ）-２-ピリジル）-N-（フェノキシカルボニル）カルバメート

N1-メチル-５-（２-アミノ-４-ピリジル）オキシ-１H-１-インドールカルボキサミド（２．０ｇ，７．１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１４０ｍｌ），N，N-ジメチルホルムアミド（１．４ｍｌ）に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン（２．２ｍｌ，１６ｍｍｏｌ）を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（１．８ｍｌ，１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間攪拌した。クロロギ酸フェニル（０．５ｍｌ）を追加し、さらに室温で０．５時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥し、淡褐色結晶として標記化合物（３．３ｇ，６．３ｍｍｏｌ，８９％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.30 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=2.4$, 6.0 Hz), 7.10 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.15–7.18 (4H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.40–7.45 (5

10

20

30

40

50

H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.17 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 6.0 Hz).

[0181]

製造例5-1に示す化合物(N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド)は以下のようにしても合成できる。

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド(40mg, 0.14mmol)を酢酸(0.9ml)に溶解し、ここにマンガン(III)アセテート(29mg, 0.17mmol)を加え、70℃で3.5時間攪拌した。マンガン(III)アセテート(29mg, 0.17mmol)を追加し、さらに70℃で0.5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル-飽和重曹水に分配、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル:アセトン=3:1に懸濁させ、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物(24mg, 0.085mmol, 61%)を得た。

[0182]

出発原料の 5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミドは以下のように合成した。

製造例5-3 5-ベンジルオキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド 水素化ナトリウム(2.212g, 55,30mmol, 60% in oil)をN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に懸濁させ、ここに室温、攪拌下5-ベンジルオキシインドール(10.29g, 46.09mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。これを氷浴冷却し、フェニル N-メチルカルバメート(8.360g, 55.30mmol)を加え、30分間そのまま攪拌した後、室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、室温で1時間攪拌した後、得られた結晶を濾取し、当該結晶を水、ジエチルエーテルで順次洗浄し、通風乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(12.07g, 43,06mmol, 93.41%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.80 (3H, d, J = 4.4 Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.00 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 9.0 Hz).

[0183]

製造例5-4 5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5-ベンジルオキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド(10.00g, 35.67mmol)をメタノール(200ml), テトラヒドロフラン(150ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.9g)を加え、水素雰囲気下室温で9時間攪拌した。触媒を濾去した後溶媒を減圧下留去し、残渣をエタノール(400ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.9g)を加え、水素雰囲気下室温で26時間攪拌した。触媒を濾去した後溶媒を減圧下留去し、得られた結晶にジエチルエーテルに懸濁、ろ取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後通風乾燥することにより、灰白色結晶として標記化合物(6.522g, 33.93mmol, 95.12%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.61 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.99 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.76 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.33 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.43 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$), $8.82 (1\text{H}, \text{s})$.

[0184]

製造例 5-5 5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

水素化ナトリウム (202 mg, 3.89 mmol, 60% in oil) をジメチルスルホキシド (5.0 ml) に懸濁させ、室温、窒素雰囲気 5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (971 mg, 5.06 mmol)、2-アミノ-4-クロロピリジン (500 mg, 3.89 mmol) を加え、窒素雰囲気下 160°C で 12 時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル-水に分配、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール = 85:15) にて精製し、目的物を含むフラクションを濃縮後さらにシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール = 90:10) にて精製した。得られた結晶をジエチルエーテル: アセトン = 3:1 に懸濁させ、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後通風乾燥することにより、淡緑色結晶として標記化合物 (51 mg, 0.18 mmol, 4.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.65 (3H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.09 (2H, t, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 3.86 (2H, t, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 5.75 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 5.85 (2H, brs), 6.07 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0 \text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4 \text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

[0185]

実施例 6 5-(2-(3-(1S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-1 で合成された N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) およびトリエチルアミン (0.3 ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、クロロ炭酸フェニル (0.0888 ml, 0.708 mmol) を室温にて滴下し、30 分間攪拌した。(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオナミド (290 mg, 1.77 mmol) を加え、3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (69.4 mg, 0.147 mmol, 41%) を白色結晶として得た。

[0186]

実施例 7 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 (876 mg, 5.00 mmol) および N-メチルモルホリン (506 mg, 5.00 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、 -15°C 以下でクロロギ酸イソブチル (683 mg, 5.00 mmol) を滴下し 30 分間攪拌した後、 -15°C 以下でピロリジン (782 mg, 11.0 mmol) を加え、 0°C にてさらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1N-水酸化ナトリウム水溶液で分配し、有機層を 1N-塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた残渣を酢酸エチル (10 ml)-テトラヒドロフラン (5 ml) の混合溶液に溶解させ、4N-塩酸酢酸エチル溶液 (5 ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒留去後、粗精製物に酢酸エチルを加え結晶を析出させて濾取、通風乾燥することにより、2-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)エタノ

ン 塩酸塩 (573 mg, 4.16 mmol, 84%) を白色結晶として得た。
 製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) および、先に得られた 2-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩 (165 mg, 1.00 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (74.7 mg, 0.171 mmol, 86%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.71-1.81 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.85 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.26-3.40 (4H, m), 3.90 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.12-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.28 (1H, s).

[0187]

実施例 8 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (113 mg, 0.745 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (1 ml) を加え、ここにベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (201 mg, 0.454 mmol)、(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)アセチック アシッド (145 mg, 0.378 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH シリカゲル、酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1) にて精製した。減圧濃縮後ジエチルエーテルにて固化させこれを懸濁後、固形物を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色アモルファスとして標記化合物 (137 mg, 0.285 mmol, 75.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.38-1.44 (4H, m), 2.83 (3H, d, $J=3.6$ Hz), 3.02 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 4.37 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.27 (1H, s).

[0188]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 8-1 (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)アセチック アシッド

メチル アミノアセテート 塩酸塩 (300 mg, 2.3 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加え、ここに製造例 5-2 で合成したフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (250 mg, 0.48 mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-

300、酢酸エチル)にて精製した。得られた淡黄色油状物をテトラヒドロフラン(2ml)、メタノール(1ml)の混液に溶解し、4N水酸化リチウム水溶液(0.48ml)を加え、室温で1時間攪拌した。1N塩酸(2ml)を加え、これを酢酸エチル-テトラヒドロフラン混液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧下濃縮し、無色結晶として標記化合物(145mg, 0.38mmol, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.81 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.57 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=2.0, 9.2\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.16–8.30 (3H, m), 9.33 (1H, brs).

[0189]

製造例8-2 ベンジル (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボキシレート

ベンジル (4-オキソピペリジン-1-イル) カルボキシレート (4.7g, 20mmol) をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、窒素雰囲気下-78℃にて攪拌しながらメチルリチウムジエチルエーテル溶液(9.0ml (1.02M) + 11.6ml (1.14M), 計22mmol)を滴下(内温-60℃以下)し、そのまま1.5時間攪拌した。また、別の容器にてベンジル ピペリジン-4-オン-1-カルボキシレート (1.1g, 5.0mmol)を用いて同様の反応を行った。それぞれの反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後二つの反応溶液をあわせ、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(富士シリシアBW-300、ヘキサ-酢酸エチル系)にて精製し、無色結晶として標記化合物(4.5g, 18mmol, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.32–1.44 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.61 (2H, dt, $J=3.6, 9.2\text{ Hz}$), 4.34 (1H, s), 5.04 (2H, s), 7.27–7.37 (5H, m).

[0190]

製造例8-3 4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル 塩酸塩

ベンジル (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボキシレート (4.5g, 18mmol) をメタノール(90ml)に溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末(0.60g)を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。触媒を濾去し、減圧下濃縮することにより、淡黄色油状物として4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン粗精製物(2.1g)を得た。これをエタノールに溶解し、1N塩酸(17.5ml)を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁させ、濾取、結晶をアセトンで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物(2.1g, 14mmol, 77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.14 (3H, s), 1.55–1.69 (4H, m), 3.00 (4H, m), 4.68 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 8.89 (1H, brs).

[0191]

実施例9 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-1で合成されたN1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(100mg, 0.354mmol)およびトリエチルアミン(1ml)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解させ、クロロ炭酸フェニル(0.0888ml, 0.708mmol)を室温にて滴下し、2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解させ、(2S)-2-

10

20

30

40

50

アミノプロピオナミド 塩酸塩 (220 mg, 1.77 mmol) およびトリエチルアミン (1 ml) を加え、18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (38.5 mg, 0.0971 mmol, 27%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.21 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.85 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 4.17 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.11 (1H, brs), 8.20 (1H, q, $J=4.0$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.21 (1H, brs).

[0192]

実施例10 5-(2-(3-(1S)-1-カルバモイル-3-メチルブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド
製造例5-1で合成されたN1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) および (2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸 アミド塩酸塩 (295 mg, 1.77 mmol) から実施例9と同様な手法により標記化合物 (59.5 mg, 0.135 mmol, 38%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83-0.91 (6H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.58 (1H, m), 2.85 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 4.17 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.92-7.01 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.98-8.12 (2H, m), 8.19 (1H, q, $J=4.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.09 (1H, s).

[0193]

実施例11 5-(2-(3-カルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド
製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) およびグリシナミド 塩酸塩 (111 mg, 1.00 mmol) から実施例5と同様な手法により標記化合物 (52.8 mg, 0.138 mmol, 69%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.70 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.8$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 7.34-7.42 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.14-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.21 (1H, s).

[0194]

実施例12 5-(2-(3-シクロプロピルカルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド
製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1

H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(104mg, 0.200mmol)および実施例7と同様な方法でtert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸とシクロプロピルアミンより得られる2-アミノ-N-シクロプロピルアセタミド 塩酸塩(151mg, 1.00mmol)から実施例5と同様な手法により標記化合物(50.7mg, 0.120mmol, 60%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.42 (2H, m), 0.57-0.63 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d, J=4.4Hz), 3.68 (2H, d, J=5.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.91 (1H, d, J=2.0Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.00 (1H, d, J=4.0Hz), 8.06 (1H, d, J=6.0Hz), 8.14-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=9.0Hz), 9.21 (1H, s).

[0195]

実施例13 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-1で合成されたN1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(100mg, 0.354mmol)および(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオナミド、塩酸塩(249mg, 1.77mmol)から実施例9と同様な手法により標記化合物(52.1mg, 0.126mmol, 36%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J=4.4Hz), 3.52 (1H, dd, J=4.8, 6.4Hz), 3.62 (1H, dd, J=4.8, 6.4Hz), 4.13 (1H, m), 4.94 (1H, brs), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.99 (1H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 8.10-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 9.22 (1H, s).

[0196]

実施例14 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(104mg, 0.200mmol)および実施例7と同様な方法で(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸とアンモニア水より得られる(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオナミド 塩酸塩(167mg, 1.00mmol)から実施例9と同様な手法により標記化合物(56.0mg, 0.136mmol, 68%)を白色結晶として得た。

[0197]

実施例15 (2S)-2-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)-1,5-ペンタンジカルボン酸 ジアミド

製造例5-1で合成されたN1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(100mg, 0.354mmol)および(2S)-2-アミノ-1,5-ペンタンジカルボン酸 ジアミド塩酸塩(321mg, 1.77mmol)から実施例6と同様な手法により標記化合物(82.5mg, 0.189mmol, 50%)を白色結晶として得た。

01, 51%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.66–2.28 (4H, m), 2.85 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.17 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.72 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.01–7.10 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, q, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.13 (1H, s).

[0198]

実施例16 (2S)–2–(3–(4–(1–メチルカルバモイル–1H–インドール–5–イルオキシ)ピリジン–2–イル)ウレイド)スクシナミド

製造例5–1で合成されたN1–メチル–5–(2–アミノ–4–ピリジル)オキシ–1H–1–インドールカルボキサミド (100mg, 0.354mmol) および (2S)–2–アミノスクシナミド 塩酸塩 (297mg, 1.77mmol) から実施例6と同様な手法により標記化合物 (65.7mg, 0.150mmol, 42%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.45 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.85 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 4.40 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 9.2\text{ Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, q, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.26 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.19 (1H, s).

[0199]

実施例17 5–(2–(3–((1S)–1–シクロプロピルカルバモイル–2–ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン–4–イルオキシ)–1H–インドール–1–カルボン酸 メチルアミド

製造例5–2で合成されたフェニル N–(4–(1–(メチルアミノ)カルボニル–1H–5–インドリロキシ)–2–ピリジル)–N–(フェノキシカルボニル)カルバメート (104mg, 0.200mmol) および実施例7と同様な方法で (2S)–2–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)–3–ヒドロキシプロピオン酸とシクロプロピルアミンより得られる (2S)–2–アミノ–N–シクロプロピル–3–ヒドロキシプロピオナミド 塩酸塩 (181mg, 1.00mmol) から実施例5と同様な手法により標記化合物 (72.0mg, 0.159mmol, 80%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.35–0.44 (2H, m), 0.54–0.63 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.85 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.45–3.58 (2H, m), 4.09 (1H, m), 4.91 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.09–8.24 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.18 (1H, s).

[0200]

実施例18 5–(2–(3–((1S)–1–ヒドロキシメチル–2–オキソ–2–ピロリジン–1–イルエチル)ウレイド)ピリジン–4–イルオキシ)–1H–インドール–1–カルボン酸 メチルアミド

10

20

30

40

50

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸とピロリジンより得られる (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (165 mg, 0.848 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (67.6 mg, 0.145 mmol, 73%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72-1.81 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.85 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.22-3.36 (2H, m), 3.46-3.60 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.13-8.23 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

[0201]

実施例 19 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (366 mg, 0.700 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸とピロリジンより得られる (2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (305 mg, 0.654 mmol, 93%) を白色粉末として得た。

[0202]

実施例 20 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸とピペリジンより得られる (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (312 mg, 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (124 mg, 0.258 mmol, 86%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36-1.61 (6H, m), 2.85 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.40-3.53 (6H, m), 4.76 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.21 (1H, s).

[0203]

実施例 21 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

10

20

30

40

50

(2R)-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸 (1.91 g, 8.00 mmol) および N-メチルモルホリン (809 mg, 8.00 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、-15℃以下でクロロギ酸イソブチル (1.09 g, 8.00 mmol) を滴下し 30 分間攪拌した後、-15℃以下でピロリジン (1.13 g, 16.0 mmol) を加え、0℃にてさらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1N-塩酸、1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた残渣をメタノール (15 ml) -テトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶液に溶解させ、10%パラジウム-カーボン (含水晶) (300 mg) を加え、水素気流下、室温にて 90 分間攪拌した。触媒を濾去後、濾液の溶媒を減圧留去し、(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン (684 mg, 3.97 mmol, 50%) を無色油状物として得た。製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および先に得られた (2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン (228 mg, 1.32 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (107 mg, 0.223 mmol, 74%) を白色結晶として得た。

[0204]

実施例 22 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (179 mg, 0.343 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸と 4-ヒドロキシピペリジンより得られる (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (385 mg, 1.71 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (118 mg, 0.238 mmol, 69%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16-1.40 (2H, m), 1.61-1.80 (2H, m), 2.85 (3H, d, J=4.0 Hz), 2.98-3.50 (5H, m), 3.63-3.95 (3H, m), 4.76 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.08-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.26 (1H, s).

[0205]

実施例 23 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸とモルホリンより得られる (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(モルホリン-4-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (316 mg, 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (121 mg, 0.251 mmol, 84%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.85 (3H, d

, J = 4.4 Hz), 3.36-3.62 (10H, m), 4.74 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.14-8.28 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.25 (1H, s).

[0206]

実施例 24 5-(2-(3-(2-シクロプロピルカルバモイルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸とシクロプロピルアミンより得られる 3-アミノ-N-シクロプロピルプロピオナミド 塩酸塩 (247 mg, 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (117 mg, 0.268 mmol, 89%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.32-0.38 (2H, m), 0.54-0.60 (2H, m), 2.19 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.25-3.33 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.96-8.06 (2H, m), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.08 (1H, s).

[0207]

実施例 25 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸とピロリジンより得られる 3-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (268 mg, 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (122 mg, 0.270 mmol, 90%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.78 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.24-3.38 (6H, m), 6.52 (1H, dd, J = 2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.98-8.10 (2H, m), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.10 (1H, s).

[0208]

実施例 26 5-(2-(3-(3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

3-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)プロピオン酸 (200 mg, 0.503 mmol)、4-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (114 mg, 0.755 mmol、製造例 8-3) を用いて実施例 8 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (177 mg, 0.358 mmol, 71.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 (3H, s), 1.23-1.41 (4H, m), 2.44 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.98 (1H, m), 3.23-3.30 (3H, m), 3.46 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.32 (1H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.00 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.06 (1H, s).

[0209]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 26-1 3-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)プロピオン酸

エチル 4-アミノプロピオネート 塩酸塩 (588 mg, 3.8 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に懸濁させ、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.77 ml, 3.8 mmol) を加え、室温にて攪拌した。ここにフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (400 mg, 0.77 mmol、製造例 5-2) を加え、室温で 0.75 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、酢酸エチル) にて精製し、淡褐色油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (4.0 ml)、メタノール (2.0 ml) に溶解し、室温で 4N 水酸化リチウム (0.77 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。ここに室温で攪拌下、1N 塩酸 (3.1 ml) を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。得られたアモルファスに少量のアセトンを加え、これをジエチルエーテルで希釈した。結晶濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (200 mg, 0.50 mmol, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.84 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.30 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.16 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.10 (1H, s), 12.24 (1H, s).

[0210]

実施例 27 N1-エチル-5-(2-((2-エトキシエチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (100 mg, 0.24 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解させ、室温攪拌下に 2-エトキシエチルアミン (0.063 ml, 0.6 mmol) を加えた。1 時間後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (100 mg, 0.24 mmol, 定量的) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.09 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.17 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.21-3.45 (8

10

20

30

40

50

H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.87 (1H, brs), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.12 (1H, m), 8.22 (1H, t, J=4.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.08 (1H, s).

[0211]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 27-1 N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (573 mg, 14.32 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (3.00 g, 13.32 mmol, CAS No. 417722-11-3) を徐々に加えた。10 分後に氷水浴冷却し、フェニル N-エチルカルバメート (2.31 g, 13.98 mmol) を加え、室温まで昇温し、2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (3.168 g, 10.69 mmol, 80.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.40-2.50 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.83 (2H, brs), 6.12 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.19 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz).

20

[0212]

製造例 27-2 フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート

30

製造例 27-1 で合成された N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (3.168 g, 10.69 mmol) を窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にピリジン (1.25 ml, 15.40 mmol)、クロロ炭酸フェニル (1.61 ml, 12.83 mmol) を順次滴下し、室温まで攪拌下に昇温した。1 時間後に反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (1.530 g, 3.67 mmol, 34.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.53 (2H, m), 5.48 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.15 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.37 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.10-8.15 (3H, m).

40

[0213]

実施例 28 N1-メチル-5-(2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジイン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-1 で合成された N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (150 mg, 0.53 mmol) をテトラヒドロフ

50

ラン (3 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.37 ml, 2.66 mmol)、クロロ炭酸フェニル (0.15 ml, 1.2 mmol) を室温にて滴下し、30 分間攪拌した。1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジン (412 mg, 2.39 mmol) N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を加え、3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95:5) により精製し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:2) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (189.4 mg, 0.39 mmol, 74.2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.28 (6H, s), 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.10-3.50 (8H, m), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.16 (1H, q, $J=4.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.21 (1H, s).

[0214]

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジンは以下の方法で合成した。

製造例 28-1 ベンジル 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ベンジル ピペラジン-1-カルバメート (2.203 g, 10.0 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解させ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニック アシド (1.25 g, 12.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド (2.30 g, 12.0 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.84 g, 12.0 mmol)、トリエチルアミン (3.35 ml, 24.0 mmol) を加えて室温で 7 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1N 塩酸で分配し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、減圧下に乾燥することにより、標記化合物 (2.823 g, 9.21 mmol, 92.1%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50 (6H, s), 3.52-3.55 (4H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 3.93 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.34-7.38 (5H, m).

[0215]

製造例 28-2 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジン

製造例 28-1 で合成されたベンジル 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジン-1-カルバメート (2.82 g, 9.20 mmol) を窒素雰囲気下、メタノール (100 ml) に溶解させ、10%パラジウム オン カーボン (50%ウエット、1.96 g) を加え、系内を常圧水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換後、触媒をろ過、メタノールで洗浄し、ろ液、洗液あわせて溶媒留去し、減圧下に乾燥することにより、標記化合物 (1.58 g, 9.20 mmol, 定量的) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (6H, s), 2.84-2.94 (4H, m), 3.49 (1H, s), 3.62-3.70 (4H, m).

[0216]

実施例 29 N1-メチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ)プロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121 mg, 0.30 mmol) と 3-(ジエチルアミノ)プロピルアミンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (96.4 mg, 0

10

20

30

40

50

． 22 mmol, 73.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.50 (2H, m), 2.30–2.44 (6H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.23 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.10–8.17 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.04 (1H, s).

[0217]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 29-1 フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート

製造例 5-1 で合成された N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (2.163 g, 7.66 mmol) を窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にピリジン (0.93 ml, 11.5 mmol)、トリエチルアミン (2.4 ml, 17.24 mmol)、クロロ炭酸フェニル (1.44 ml, 11.5 mmol) を順次滴下し、室温まで攪拌下に昇温した。1 時間後に反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:10) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (2.731 g, 6.79 mmol, 88.6%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.09 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.52 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.14–7.40 (7H, m), 7.47 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

[0218]

実施例 30 N1-メチル-5-(2-(3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150 mg, 0.37 mmol、製造例 29-1) と 1-(3-アミノプロピル)-4-ヒドロキシピペリジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (51.3 mg, 0.11 mmol, 29.5%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.29–1.38 (2H, m), 1.50–1.55 (2H, m), 1.64–1.68 (2H, m), 1.88–1.92 (2H, m), 2.20–2.24 (2H, m), 2.62–2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.06–3.12 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, q, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.02 (1H, s).

[0219]

実施例 31 N1-メチル-5-(2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

10

20

30

40

50

プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドール
カルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート (150mg, 0.37mmol、製造例29-1) と1-(3-アミノプロピル)-4-メチルピペラジンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (133.2mg, 0.29mmol, 76.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.53 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.11-2.40 (10H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 3.09 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.01 (1H, s).

[0220]

実施例32 5-(2-(3-(4-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)ウ
レイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミ
ド

4-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (130mg, 0.31mmol)、ピロリジン (0.053ml, 0.63mmol) を用いて実施例8と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (113mg, 0.24mmol, 77%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=6.8Hz), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 3.09 (2H, q, J=6.8Hz), 3.22 (2H, t, J=6.8Hz), 3.33 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.00 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=5.8Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0Hz), 9.00 (1H, s).

[0221]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例32-1 4-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イル
オキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド

エチル 4-アミノブチレート 塩酸塩 (1.0g, 6.0mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (6.7ml) に懸濁させ、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1.2ml, 6.0mmol) を加え、室温にて攪拌した。ここに、フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (700mg, 1.3mmol、製造例5-2) を加え、室温で1.2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300, 酢酸エチル) にて精製し、淡黄色油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (6.0ml)、メタノール (3.0ml) に溶解し、室温で4N水酸化リチウム (1.1ml) を加え、室温で3.5時間攪拌した。ここに室温で攪拌下1N塩酸 (4.4ml)、水 (2ml) を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。析出した結晶をジエチルエーテル：ヘキサン=1：1に懸濁させた後、結晶濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶と

して標記化合物 (411mg, 1.0mmol, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.63 (2H, m), 2.20 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.10 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.03 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.03 (1H, s), 12.05 (1H, s).

[0222]

実施例33 5-(2-(3-(3-(シクロプロピルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

10

4-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (200mg, 0.49mmol、製造例32-1)、シクロプロピルアミン (0.028ml, 0.58mmol) を用いて実施例8と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (166mg, 0.37mmol, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.33-0.37 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.02 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.58 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.08 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, s).

20

[0223]

実施例34 5-(2-(3-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

30

4-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (200mg, 0.486mmol、製造例32-1)、4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-塩酸塩 (110mg, 0.729mmol) を用いて実施例8と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (195mg, 0.383mmol, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.08 (3H, s), 1.22-1.44 (4H, m), 1.62 (2H, m), 2.27 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.97 (1H, m), 3.08 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.33 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 9.00 (1H, m).

40

[0224]

実施例35 5-(2-(3-(3-(ジエチルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (130mg, 0.31mmol、製造例32-1)、ジエチルアミン (0.066ml, 0.63mmol) を用いて実施例8と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (94mg, 0.20mmol, 64%) を得た。

50

ol, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.63 (2H, m), 2.25 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.09 (2H, m), 3.22 (4H, m), 6.51 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 8.02 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s).

10

[0225]

実施例36 5-(2-(3-(3-(メチルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (150mg, 0.36mmol、製造例32-1)、メチルアミン塩酸塩 (49mg, 0.73mmol)を用いて実施例8と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (107mg, 0.25mmol, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.61 (2H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.51 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.06 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 9.2\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.71 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.03 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.01 (1H, s).

20

[0226]

実施例37 N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (532mg, 1.02mmol)とピロリジン (0.42ml, 5.0mmol)から実施例5と同様な手法により、標記化合物 (265mg, 0.70mmol, 69%)を白色結晶として得た。

30

MS Spectrum (ESI): 380 (M+1), 759 (2M+1).

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.78-1.84 (4H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 3.22-3.36 (4H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.3, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.3, 8.7\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s).

40

[0227]

実施例38 N1-メチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (463mg, 0.885mmol)とピペリジシ (0.44ml, 4.4mmol)から実施例5と同様な手法により、標記化合物 (265mg, 0.674mmol, 76%)を白色結晶として得た。

50

MS Spectrum (ESI) : 394 (M+1), 787 (2M+1)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.37-1.57 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.26-3.45 (4H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=8.8 Hz), 9.05 (1H, s).

[0228]

実施例 39 N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

製造例 29-1 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (402 mg, 1.0 mmol) と 4-ヒドロキシピペリジン から実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (86.7 mg, 0.21 mmol, 21.2%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.60-1.70 (2H, m), 1.75 (1H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.95-3.01 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.71-3.76 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.10 (1H, s).

20

[0229]

実施例 40 N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (440 mg, 0.841 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.543 ml, 3.90 mmol) 4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (0.530 g, 3.93 mmol) を加えて 2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し有機層を濃縮して、標記化合物 (0.202 g, 0.496 mmol, 59%) を無色アモルファスとして得た。

30

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.32 (4H, t, J=4.9 Hz), 2.82 (3H, d, J=4.3 Hz), 3.68 (4H, t, J=4.9 Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.3, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.37 (2H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=8.6 Hz), 9.37 (1H, s).

40

[0230]

実施例 41 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (508 mg, 3.83 mmol、製造例 8-3) を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を加え、室温で攪拌した。ここにフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (500 mg, 0.957 mmol、製造例 5-2) を加え、室温で 8 時

50

間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアBW-300、酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1）にて精製した。得られたアモルファスにジエチルエーテル：アセトン＝2：1を加えて結晶化させ、これを濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（385mg, 0.909mmol, 95.0%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.08 (3H, s), 1.33-1.40 (4H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.14 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.4Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.04 (1H, s).

[0231]

実施例42 N1-メチル-5-(2-(4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例5-1で合成されたN1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド（150mg, 0.53mmol）と4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン（342mg, 2.39mmol）から実施例28と同様な手法により、標記化合物（71.1mg, 0.16mmol, 29.7%）を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.99 (6H, s), 1.03-1.09 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 4.08 (1H, s), 4.10-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 9.04 (1H, s).

[0232]

4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジンは以下の方法で合成した。

製造例42-1 ベンジル 4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシレート
4-エトキシカルボニルピペリジン（1.572g, 10.0mmol）をテトラヒドロフラン（50ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（2.79ml, 20.0mmol）、クロロ炭酸ベンジル（1.71ml, 12.0mmol）を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）により精製し、標記化合物（2.315g, 7.95mmol, 79.5%）を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 5.13 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

[0233]

製造例42-2 ベンジル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

20

30

40

50

製造例 4 2-1 で合成されたベンジル 4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシレート (2.315 g, 7.95 mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (25 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にメチルマグネシウムブロミド (0.93 M) テトラヒドロフラン溶液 (32.5 ml, 30.2 mmol) を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) により精製し、標記化合物 (1.786 g, 6.44 mmol, 81.0%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (6H, s), 1.18-1.27 (2H, m), 1.40-1.48 (1H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

[0234]

製造例 4 2-3 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン

製造例 4 2-2 で合成されたベンジル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.786 g, 6.44 mmol) を窒素雰囲気下、メタノール (100 ml) に溶解させ、10%パラジウム オン カーボン (50%ウェット、1.37 g) を加え、系内を常圧水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換後、触媒をろ過、メタノールで洗浄し、ろ液、洗液あわせて溶媒留去し、減圧下に乾燥することにより、標記化合物 (922 mg, 6.44 mmol, 定量的) を淡灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (6H, s), 1.26-1.42 (3H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.48 (1H, s).

[0235]

実施例 4 3 5-(2-((4-(3-メチルカルバモイルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(1-((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニル)ピペリジン-4-イル)ブチリック アシッド (170 mg, 0.35 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (7.0 ml) に溶解し、ここにメチルアミン塩酸塩 (48 mg, 0.71 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (314 mg, 0.71 mmol)、トリエチルアミン (0.35 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNHシリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) にて精製し、得られたアモルファスに少量のアセトン、酢酸エチルを加えた後ジエチルエーテルにて希釈、固形物を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色アモルファスとして標記化合物 (30 mg, 0.061 mmol, 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.87-1.00 (2H, m), 1.13 (2H, m), 1.33 (1H, m), 1.46 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.99 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.52 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 2.65 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.05 (1H, s).

[0236]

出発原料は以下のように合成した。

製造例 43-1 tert-ブチル 4-(3-エトキシカルボニルプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート

国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の tert-ブチル 4-(2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (7.55 g, 19.7 mmol, CAS No. 89151-45-1) をエタノールに溶解し、マロン酸ジエチル (3.3 ml, 21.3 mmol)、ナトリウムエトキシド (1.45 g, 21.3 mmol) を加え、窒素雰囲気下 2.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。これをジメチルスルホキシド (20 ml) に溶解し、リチウムクロライド (1.7 g, 40 mmol)、水 (0.36 ml, 20 mmol) を加え、185℃にて 1.5 時間、さらに 195℃にて 2 時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチル-飽和食塩水に分配、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキササン-酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状物として標記化合物 (2.60 g, 8.7 mmol, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.02-1.13 (2 H, m), 1.23-1.29 (5 H, m), 1.39 (1 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.62-1.69 (4 H, m), 2.29 (2 H, t, $J=7.4$ Hz), 2.67 (2 H, m), 4.07 (2 H, m), 4.13 (2 H, q, $J=7.2$ Hz).

[0237]

製造例 43-2 エチル 4-(ピペリジン-4-イル) ブチレート

tert-ブチル 4-(3-エトキシカルボニルプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g, 4.0 mmol、製造例 43-1) をトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) に溶解し、室温にて 20 分間攪拌した。これを減圧下濃縮、さらにトルエン共沸し、得られた残渣を酢酸エチル-飽和重曹水に分配、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。さらに水層を減圧下濃縮、乾固させ、得られた固形物をテトラヒドロフランに懸濁させ、不溶物を濾去し、先の有機層と合わせた。これをシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、ヘキササン-酢酸エチル-メタノール系) で精製し、黄色油状物として標記化合物 (1.15 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (3 H, m), 1.28-1.37 (2 H, m), 1.40-1.52 (3 H, m), 1.64 (2 H, m), 1.86 (2 H, m), 2.29 (2 H, t, $J=7.4$ Hz), 2.82 (2 H, m), 3.35 (2 H, m), 4.13 (2 H, m).

[0238]

製造例 43-3 5-(2-((4-(3-エトキシカルボニルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

エチル 4-(ピペリジン-4-イル)ブチレート (650 mg, 2.0 mmol、製造例 43-2) を N,N-ジメチルホルムアミド (3.35 ml) に懸濁させ、フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (350 mg, 0.67 mmol、製造例 5-2) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキササン-酢酸エチル-メタノール系) にて精製し、淡黄色油状物として標記化合物 (271 mg, 0.54 mmol, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.05-1.16 (2 H, m), 1.22-1.28 (5 H, m), 1.43 (1 H, m), 1.62 (2 H, m), 1.71 (2 H, m), 2.27 (2 H, t, $J=7.4$ Hz), 2.80 (2 H, m), 2.95 (3 H, d, $J=4.4$ Hz), 3.99 (2 H, m), 4.12 (2

H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 6.46 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J = 2.0, 5.6 \text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8 \text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$).

[0239]

製造例 43-4 4-(1-((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニル)ピペリジン-4-イル)ブチリック アシッド

10

5-(2-((4-(3-エトキシカルボニルプロピル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (271 mg , 0.54 mmol , 製造例 43-3) をテトラヒドロフラン (3.0 ml)、メタノール (1.5 ml) に溶解し、室温で 4 N 水酸化リチウム (0.54 ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。ここに室温で攪拌下 1 N 塩酸 (2.2 ml) を加え、析出した結晶を濾取、水、ジエチルエーテルで順次洗浄後、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (170 mg , 0.35 mmol , 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.93 (2H, m), 1.16 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.58 (2H, m), 2.15 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 4.02 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 9.02 (1H, s).

20

[0240]

実施例 44 5-(2-((4-(3-カルバモイルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(ピペリジン-4-イル)ブタンアミド (547 mg , 1.41 mmol) を N , N -ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、フェニル N -(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)- N -(フェノキシカルボニル)カルバメート (210 mg , 0.402 mmol , 製造例 5-2) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH 、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られたアモルファスにジエチルエーテルを加えて結晶化させ、少量のエタノールに懸濁させた後ヘキサンで希釈した。結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (157 mg , 0.328 mmol , 81.7%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): $0.87-1.00$ (2H, m), $1.10-1.16$ (2H, m), 1.35 (1H, m), $1.42-1.50$ (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.98 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.65 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 2.0, 5.6 \text{ Hz}$), 6.67 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 9.05 (1H, s).

40

[0241]

出発原料は以下のように合成した。

50

製造例 44-1 tert-ブチル 4-(3-カルバモイルプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(3-エトキシカルボニルプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.60 g, 2.0 mmol、製造例 43-1) とホルムアミド (0.27 ml, 6.7 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解させ、100℃で加熱攪拌下ナトリウムエトキシド (0.095 g, 1.4 mmol) を加え、窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (溶出液; ヘキサン-酢酸エチル=95:5~85:15) にて精製し、無色油状物として標記化合物 (0.38 g, 1.4 mmol, 70%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.03-1.14 (2H, m), 1.26-1.31 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.63-1.71 (4H, m), 2.22 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.67 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 5.30 (1H, brs), 5.39 (1H, brs).

[0242]

製造例 44-2 4-(ピペリジン-4-イル)ブタンアミド

tert-ブチル 4-(3-カルバモイルプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.38 g, 1.4 mmol、製造例 44-1) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、室温にて20分間攪拌した。これを減圧下濃縮、さらにトルエン共沸し、得られた残渣をテトラヒドロフラン-飽和重曹水に分配、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH, 酢酸エチル-メタノール系) で精製し、淡黄色油状物として標記化合物 (0.55 g, 定量的) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90-1.01 (2H, m), 1.09-1.15 (2H, m), 1.26 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.98 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.43 (2H, m), 2.91 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.20 (1H, s).

[0243]

実施例 45 5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 21 と同様な方法で N-ベンシロキシカルボニルイソニペコチン酸とピロリジンより得られる (ピペリジン-4-イル)-(ピロリジン-1-イル)メタノン (328 mg, 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (134 mg, 0.273 mmol, 91%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.48 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.73-2.84 (2H, m), 2.85 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.22-3.28 (2H, m), 3.44-3.50 (2H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.18 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.16 (1H, s).

[0244]

実施例46 N1-メチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121mg, 0.30mmol、製造例29-1)と4-(1-ピロリジニル)ピペリジンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (88.5mg, 0.19mmol, 63.8%)を白色結晶として得た。

N1-メチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは以下の方法でも合成できる。

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (12.1g, 23.2mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (150ml)に溶解し、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (14.4g, 93.3mmol)を加えて室温にて16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、残渣およそ100mlまで濃縮して5℃にて終夜放置して析出した結晶を濾取して、酢酸エチルにて洗い、標記化合物 (7.8g, 16.9mmol, 73%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20-1.33 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.77-2.84 (5H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s).

[0245]

実施例47 N1-メチル-5-(2-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121mg, 0.30mmol、製造例29-1)と4-ピペリジノピペリジンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (94.6mg, 0.20mmol, 66.2%)を白色結晶として得た。

N1-メチル-5-(2-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは以下の方法でも合成できる。

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (15.5g, 29.7mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (180ml)に溶解し、4-ピペリジノピペリジン (20.0g, 119mmol)を加えて室温にて9時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、残渣およそ100mlまで濃縮して5℃にて終夜放置して析出した結晶を濾取して、酢酸エチルにて洗い、標記化合物 (4.0g, 8.4mmol, 28%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20-1.65 (10H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.08 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, J

= 2.4, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.16 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.09 (1H, s).

[0246]

実施例 48 N1-メチル-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121 mg, 0.30 mmol、製造例 29-1) と 1-エチルピペラジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (73.2 mg, 0.17 mmol, 57.8%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.25-2.32 (6H, m), 2.83 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J = 2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.16 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.13 (1H, s).

[0247]

実施例 49 N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150 mg, 0.37 mmol、製造例 29-1) と 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (97.6 mg, 0.22 mmol, 59.7%) を淡桃色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.30-2.40 (6H, m), 2.83 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 3.46 (2H, m), 4.39 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.16 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.12 (1H, s).

[0248]

実施例 50 N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (150 mg, 0.53 mmol、製造例 5-1) と 3-メチルスルホニルプロピルアミン ヒドロクロリド (410 mg, 2.36 mmol) から実施例 28 と同様な手法により、標記化合物 (166.8 mg, 0.37 mmol, 70.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (2H, m), 2.83 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.94 (3H, s), 3.04-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.10-8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.07 (1H, s)

).

[0249]

実施例 51 N1-メチル-5-(2-((4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (150 mg, 0.53 mmol、製造例 5-1) と 1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン (500 mg, 2.92 mmol) から実施例 28 と同様な手法により、標記化合物 (189.8 mg, 0.40 mmol, 74.5%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.14 (6H, s), 3.04 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.29 (2H, s), 3.20-3.49 (8H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.16 (1H, q, $J=4.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.24 (1H, s).

[0250]

1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジンは以下の方法で合成した。

製造例 51-1 ベンジル 4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ベンジル ピペラジン-1-カルバメート (2.203 g, 10.0 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解させ、2-ジメチルアミノアセティック アシド (1.24 g, 12.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド (2.30 g, 12.0 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (1.84 g, 12.0 mmol)、トリエチルアミン (3.35 ml, 24.0 mmol) を加えて室温で7時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: ヘキサン = 3:1) により精製し、標記化合物 (954 mg, 3.12 mmol, 31.2%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 3.11 (2H, s), 3.45-3.65 (8H, m), 5.15 (2H, s), 7.32-7.38 (5H, m).

[0251]

製造例 51-2 1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン

製造例 51-1 で合成されたベンジル 4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-カルバメート (954 mg, 3.12 mmol) を窒素雰囲気下、メタノール (50 ml) に溶解させた後、10%パラジウム オン カーボン (50%ウエット、665 mg) を加え、系内を常圧水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換後、触媒をろ過、メタノールで洗浄し、ろ液、洗液あわせて溶媒留去し、減圧下に乾燥することにより、標記化合物 (508 mg, 2.97 mmol, 95.0%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.28 (6H, s), 2.80-2.88 (4H, m), 3.11 (2H, s), 3.52-3.62 (4H, m).

[0252]

実施例 52 N1-メチル-5-(2-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150 mg, 0.37 mmol、製造例 29-1) と

1-シクロヘキシルピペラジンから実施例27と同様な手法により標記化合物(121.3 mg, 0.25 mmol, 68.2%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00-1.20 (6H, m), 1.53 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.19 (2H, m), 2.30-2.45 (5H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.09 (1H, s).

10

[0253]

実施例53 N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート(121 mg, 0.30 mmol、製造例29-1)とモルホリンから実施例27と同様な手法により標記化合物(58.6 mg, 0.15 mmol, 49.4%)を白色粉末として得た。

N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミドは以下のようにしても合成できる。

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(20 g, 38 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(190 ml)に溶解し、モルホリン(13.3 mg, 153 mmol)を加えて室温にて9時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルと少量のテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲルろ過し、酢酸エチル、ついで酢酸エチル:メタノール=20:1、10:1、5:1を順次流し、濾液を減圧下濃縮した。これをジエチルエーテル(40 ml)に溶解し、ここにヘキサン(200 ml)を加え、出てきたアメ状の不溶物を除去し、残りの溶液を再度減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(300 ml)に溶解させ、室温にて放置した。結晶が析出した後これを濾取、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、標記化合物の粗結晶(10.3 g)を得た。このうち9 gをテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド(各3 ml)に懸濁させ、これをエタノール(60 ml)で希釈し、結晶を濾取、エタノールで洗浄後乾燥し、無色結晶として標記化合物(7.70 g, 19 mmol)を得た。

20

30

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.34-3.38 (4H, m), 3.50-3.53 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.17 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.19 (1H, s).

40

[0254]

実施例54 N1-メチル-5-(2-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(150 mg, 0.287 mmol、製造例5-2)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.29 ml)、1,1-ジオキソチオモルホリン塩酸塩(246 mg, 1.44 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチ

50

ルー水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアBW-300、酢酸エチル）にて精製した。これにジエチルエーテルを加えて結晶化させ、これを懸濁、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（100mg, 0.226mmol, 78.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.10 (4H, m), 3.81 (4H, m), 6.57 (1H, dd, $J=1.2, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 9.2\text{ Hz}$), 7.32 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.54 (1H, s).

[0255]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 54-1 tert-ブチル チオモルホリン-4-カルボキシレート

チオモルホリン（5.0ml, 53mmol）をテトラヒドロフラン（200ml）に溶解し、トリエチルアミン（8.1ml, 58mmol）を加え、室温で攪拌した。ここに、tert-ブトキシカルボニル ジカーボネート（13.3ml, 58mmol）を加え、室温で10時間攪拌した。これを減圧下濃縮し、シリカゲルカラム（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=80：20～75：25～70：30）にて精製し、無色結晶として標記化合物（10.4g, 51mmol）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 2.57 (4H, m), 3.69 (4H, m).

[0256]

製造例 54-2 tert-ブチル 1,1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボキシレート

tert-ブチル チオモルホリン-4-カルボキシレート（1.91g, 9.42mmol）をジクロロメタン（50ml）に溶解し、氷浴冷却、攪拌、窒素雰囲気下m-クロロ過安息香酸（5.0g, 19mmol）を徐々に加え、その後、室温にて12時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、これを減圧下濃縮した。得られた結晶トリエチルアミン（8.1ml, 58mmol）を加え、室温で攪拌した。ここにtert-ブトキシカルボニル ジカーボネート（13.3ml, 58mmol）を加え、室温で10時間攪拌した。これを減圧下濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテル：エタノール=10：1に懸濁させた後濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（2.03g, 8.63mmol, 91.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.40 (9H, s), 3.09 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$).

[0257]

製造例 54-3 チオモルホリン 1,1-ジオキソド 一塩酸塩

tert-ブチル 1,1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボキシレート（2.03g, 8.63mmol）を塩酸メタノール10（20ml、東京化成工業株式会社より購入）、テトラヒドロフラン（20ml）に溶解し、室温で攪拌下、塩酸（4.0ml）を加え、室温で3時間攪拌した。これを減圧濃縮し、得られた結晶にメタノール（20ml）、テトラヒドロフラン（20ml）、塩酸（4.0ml）を加えた。さらにここに水（10ml）を加えて完全に溶解させ、そのまま室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた結晶をメタノールに懸濁、ろ取、結晶をメタノールで洗浄後通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（1.49g, 8.65mmol, 定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.54 (8H, m

), 9.83 (2H, brs).

[0258]

実施例 55 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (161mg, 0.300mmol) および実施例 21 と同様な方法で (2R)-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸とピロリジンより得られる (2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン (265mg, 1.67mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (118mg, 0.246mmol, 82%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.60 (8H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, brs), 6.55 (1H, d, J=6.0Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.97 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 8.08-8.28 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 9.21 (1H, s).

[0259]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 55-1 フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート

N1-エチル-5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドールカルボキサミド (2.9g, 9.9mmol、製造例 27-1), テトラヒドロフラン, トリエチルアミン, クロロギ酸フェニルを用いて製造例 5-2 と同様の反応を行い, 抽出, 洗浄後の残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:1を加えて結晶化させ, 濾取, ジエチルエーテル洗浄, 通風乾燥することにより, 淡桃色結晶として標記化合物 (3.7g, 6.9mmol, 70%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 3.29 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=3.4Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.0, 5.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.17 (4H, d, J=8.0Hz), 7.29 (2H, d, J=8.0Hz), 7.41-7.44 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz), 7.92 (1H, d, J=3.4Hz), 8.22 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=5.8Hz).

[0260]

実施例 56 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

製造例 55-1 で合成されたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (161mg, 0.300mmol) および (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (実施例 18 の中間体として合成) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (132mg, 0.275mmol, 92%) を白色結晶として得た。

[0261]

実施例 57 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール

－１－カルボン酸 エチルアミド

製造例 55-1 で合成されたフェニル N-（4-（1-（エチルアミノ）カルボニル-1H-5-インドリロキシ）-2-ピリジル）-N-（フェノキシカルボニル）カルバメート（161mg, 0.300mmol）および（2R）-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-（ピペリジン-1-イル）プロパン-1-オン（228mg, 1.32mmol, 実施例 21 の中間体として合成）から実施例 5 と同様な手法により標記化合物（127mg, 0.257mmol, 86%）を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 1.38-1.61 (6H, m), 3.25-3.53 (8H, m), 4.75 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.97 (1H, d, J=2.4Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 8.08-8.27 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=9.0Hz), 9.21 (1H, s).

[0262]

実施例 58 5-（2-（3-（（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

製造例 55-1 で合成されたフェニル N-（4-（1-（エチルアミノ）カルボニル-1H-5-インドリロキシ）-2-ピリジル）-N-（フェノキシカルボニル）カルバメート（80.1mg, 0.150mmol）および（2S）-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-（ピペリジン-1-イル）プロパン-1-オン 塩酸塩（156mg, 0.748mmol, 実施例 20 の中間体として合成）から実施例 5 と同様な手法により標記化合物（54.4mg, 0.110mmol, 73%）を白色結晶として得た。

[0263]

実施例 59 5-（2-（3-（2-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）-2-オキソエチル）ウレイド）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

（（4-（1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ）ピリジン-2-イル）アミノカルボニルアミノ）アセチック アシッド（149mg, 0.37mmol）、4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩（68mg, 0.45mmol、製造例 8-3）を用いて実施例 5 と同様の反応を行い、シリカゲルカラム（富士シリシア BW-300, 酢酸エチル：メタノール=9：1、次いで富士シリシア NH、酢酸エチル：メタノール=10：1、さらに再度富士シリシア BW-300、酢酸エチル：メタノール系）で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（40mg, 0.081mmol, 22%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.43 (4H, m), 3.01 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=4.4Hz), 4.37 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.0Hz), 7.37 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 8.17 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0Hz), 9.27 (1H, s).

[0264]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 59-1 （（4-（1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ）ピリジン-2-イル）アミノカルボニルアミノ）アセチック アシッド

10

20

30

40

50

メチル アミノアセテート 塩酸塩 (292 mg, 2.33 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml), トリエチルアミン (1 ml) に懸濁させ、室温で攪拌フェニル N- (4- (1- (エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N- (フェノキシカルボニル) カルバメート (250 mg, 0.466 mmol、製造例 55-1) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml) に溶解し、室温で攪拌下 4 N 水酸化リチウム水溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。1 N 塩酸を加えた後、酢酸エチル-テトラヒドロフランにて抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、これを減圧下濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、結晶濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (149 mg, 0.375 mmol, 80.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.36 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 3.81 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.20-8.30 (3H, m), 9.27 (1H, s), 12.55 (1H, s).

[0265]

実施例 60 N1-エチル-5- (2- (((1-メチル-4-ピペリジル) メチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- (1- (エチルアミノ) カルボニル)-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート (150 mg, 0.36 mmol、製造例 27-2) と tert-ブチル 4-アミノメチル-1-ピペリジンカルボキシレートから実施例 27 と同様な手法により tert-ブチル 4- ((((4- ((1- (エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ)-2-ピリジル) アミノ) カルボニル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート粗精製物を得た。これにトリフルオロ酢酸を室温にて加え 30 分間攪拌し、トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣にトリエチルアミン-メタノールを添加して中和し、再度減圧下に溶媒留去した。残渣をテトラヒドロフラン (4.0 ml)-メタノール (4.0 ml) に溶解後、酢酸 (0.1 ml)、37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.5 ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (90.5 mg, 1.44 mmol) を室温下に加えて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=98:2) により精製し、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (197.0 mg, 0.44 mmol, 60.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.08-1.19 (5H, m), 1.30 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.09 (3H, m), 2.70 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.08 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.00 (1H, s).

[0266]

実施例 61 N1-エチル-5- (2- (((2- (ジエチルアミノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- (1- (エチルアミノ) カルボニル) -1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例27-2) と2- (ジエチルアミノ) エチルアミンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (140.9mg, 0.32mmol, 89.2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.40-2.49 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.20-8.25 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s).

[0267]

実施例62 N1-エチル-5- (2- ((2- (モルホリン-4-イル) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- (1- (エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例27-2) と4- (2-アミノエチル) モルホリンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (155.0mg, 0.34mmol, 95.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.67 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.30-2.40 (6H, m), 3.20 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.54-3.57 (4H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.10-8.25 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s).

[0268]

実施例63 N1-エチル-5- (2- ((2- (4-ヒドロキシピペリジノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- ((1- (エチルアミノ) カルボニル) -1H-5-インドリル) オキシ) -2-ピリジル) カルバメート (125mg, 0.30mmol、製造例27-2) と1- (2-アミノエチル) -4-ヒドロキシピペリジン ジヒドロクロリドから実施例27と同様な手法により標記化合物 (49.1mg, 0.11mmol, 35.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.36 (2H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.10-8.23 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s).

[0269]

実施例64 N1-メチル-5- (2- ((2- (4-ヒドロキシピペリジノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

20

30

40

50

フェニル N- (4- (1- (メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート (402mg, 1.0mmol、製造例29-1) と1- (2-アミノエチル) -4-ヒドロキシピペリジン ジヒドロクロリドから実施例27と同様な手法により標記化合物 (114.3mg, 0.25mmol, 25.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.32-1.38 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.15-3.18 (2H, m), 3.42 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.14-8.16 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.11 (1H, s).

[0270]

実施例65 N1-エチル-5- (2- ((3- (ジエチルアミノ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- ((1- (エチルアミノ) カルボニル) -1H-5-インドリル) オキシ) -2-ピリジル) カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例27-2) と3- (ジエチルアミノ) プロピルアミンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (159.9mg, 0.35mmol, 98.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.91 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.50 (2H, m), 2.32-2.41 (6H, m), 3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.12 (1H, m), 8.22 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.03 (1H, s).

[0271]

実施例66 N1-エチル-5- (2- ((3- (モルホリン-4-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- ((1- (エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ) -2-ピリジル) カルバメート (125mg, 0.30mmol、製造例27-2) と4- (3-アミノプロピル) モルホリンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (135.0mg, 0.29mmol, 96.4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.55 (2H, m), 2.20-2.40 (6H, m), 3.11 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.51-3.55 (4H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, m), 8.21 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.02 (1H, s).

[0272]

実施例67 N1-エチル-5- (2- ((3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- ((1- (エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オ

10

20

30

40

50

キシ) - 2 - ピリジル) カルバメート (125 mg, 0.30 mmol、製造例 27-2) と 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - メチルピペラジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (141.9 mg, 0.30 mmol, 98.6%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.54 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.11-2.40 (10H, m), 3.08 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.01 (1H, s).

[0273]

実施例 68 N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の N1-シクロプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (2.85 g, 9.25 mmol, CAS No. 417722-12-4) にテトラヒドロフラン (30 ml)、トリエチルアミン (3.87 ml, 27.8 mmol) を加え、0℃攪拌下クロロギ酸フェニル (2.57 ml, 20.4 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、フェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物が 3.30 g 得られた。この混合物の 0.524 g を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (0.736 g, 4.80 mmol) を加え 5 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して標記化合物 (280 mg, 0.57 mmol) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 489 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.57-0.75 (4H, m), 1.18-1.30 (2H, m), 1.58-1.80 (6H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.38-2.48 (4H, m), 2.72-2.87 (3H, m), 3.88-3.96 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.7, 6.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.7, 8.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 8.24-8.29 (2H, m), 9.08 (1H, s).

[0274]

実施例 69 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

実施例 68 中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (165 mg) および (2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン (265 mg, 1.67 mmol, 実施例 55 の中間体として合成) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (113 mg, 0.229 mmol) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.58-0.66

(2H, m), 0.70–0.78 (2H, m), 1.72–1.90 (4H, m), 2.78 (1H, m), 3.20–3.60 (6H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.16 (1H, brs), 8.25–8.34 (2H, m), 9.18 (1H, s).

[0275]

実施例70 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

10

実施例68中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物(165mg)および(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(実施例18の中間体として合成)から実施例5と同様な手法により標記化合物(117mg, 0.237mmol)を白色結晶として得た。

[0276]

実施例71 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

20

実施例68中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物(165mg)および2-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩(247mg, 1.50mmol, 実施例7の中間体として合成)から実施例5と同様な手法により標記化合物(90.9mg, 0.197mmol)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58–0.66 (2H, m), 0.71–0.79 (2H, m), 1.72–1.80 (2H, m), 1.83–1.91 (2H, m), 2.78 (1H, m), 3.28–3.40 (4H, m), 3.89 (2H, d, J=4.4 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.17 (1H, brs), 8.26–8.35 (2H, m), 9.28 (1H, s).

30

[0277]

実施例72 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

40

実施例68中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物(165mg)および3-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(268mg, 1.50mmol, 実施例25の中間体として合成)から実施例5と同様な手法により標記化合物(113mg, 0.237mmol)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58–0.66

50

(2H, m), 0.71–0.79 (2H, m), 1.70–1.79 (2H, m), 1.79–1.88 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.78 (1H, m), 3.24–3.38 (6H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.98–8.10 (2H, m), 8.26–8.34 (2H, m), 9.09 (1H, s).

[0278]

実施例73 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

10

実施例68中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物(165mg)および(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン(228mg, 1.32mmol, 実施例57の中間体として合成)から実施例5と同様な手法により標記化合物(106mg, 0.209mmol)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58–0.66 (2H, m), 0.70–0.78 (2H, m), 1.38–1.62 (6H, m), 2.79 (1H, m), 3.38–3.53 (6H, m), 4.75 (1H, m), 4.93 (1H, t, J=5.8 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10–8.34 (3H, m), 9.20 (1H, s).

20

[0279]

実施例74 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

30

実施例68中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物(82.3mg)および(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(156mg, 0.748mmol, 実施例20の中間体として合成)から実施例5と同様な手法により標記化合物(66.8mg, 0.132mmol)を白色結晶として得た。

[0280]

実施例75 N1-フェニル-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド
国際公開第02/32872号パンフレット記載のN1-フェニル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(CAS No. 417721-87-0)と3-ジエチルアミノプロピルアミンを用いて実施例28と同様にして目的物を得た。

40

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.47–1.53 (2H, m), 2.30–2.44 (6H, m), 3.05–3.14 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 2.0 Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz)

50

z), 7.38 (2H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10-8.14 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.05 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).

[0281]

実施例 76 N1-フェニル-5-(2-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載のN1-フェニル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (CAS No. 417721-87-0) と1-(3-アミノプロピル)-4-メチルピペラジンをを用いて実施例28と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.52-1.59 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.15-2.45 (10H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=6.0, 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.89 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.40 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.66 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.03-8.07 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.29 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.05 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).

[0282]

実施例 77 N1-エチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (1.91 g, 6.45 mmol、製造例27-1) にテトラヒドロフラン (20 ml)、トリエチルアミン (2.70 ml, 19.4 mmol) を加え、0℃攪拌下クロロギ酸フェニル (1.79 ml, 14.2 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (2.95 g) が得られた。この混合物の0.454 gをN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (0.522 g, 3.39 mmol) を加え5時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して得られた固体をヘキサン:ジエチルエーテル=1:1にて洗い、標記化合物 (205 mg, 0.43 mmol) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI: 477 (M+1), 953 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.12-1.22 (5H, m), 1.57-1.81 (6H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.38-2.50 (4H, m), 2.77-2.78 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.5, 5.4 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, t, J=8.9 Hz), 9.08 (1H, s).

[0283]

実施例 78 5-(2-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カル

ボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (216 mg, 1.42 mmol、製造例 8-3)、フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (170 mg, 0.317 mmol、製造例 55-1) を用いて実施例 41 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (124 mg, 0.283 mmol, 89.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.08 (3H, s), 1.17 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.38-1.44 (4H, m), 3.13 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.21 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.04 (1H, s).

[0284]

実施例 79 N1-エチル-5-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (125 mg, 0.30 mmol、製造例 27-2) と 4-ヒドロキシピペリジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (18.7 mg, 0.044 mmol, 14.7%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.13-1.27 (5H, m), 1.63-1.67 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.21 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.09 (1H, s).

[0285]

実施例 80 N1-エチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 77 で得られたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (0.336 g) に N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml)、ピペリジン (0.31 ml, 3.13 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記化合物 (182 mg, 0.45 mmol) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 408 (M+1), 815 (2M+1).

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.35-1.57 (6H, m), 3.23-3.33 (6H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.21 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.05 (1H, s).

[0286]

10

20

30

40

50

実施例 8 1 N 1-エチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 77 で得られたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (0.461 g), N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml、ピロリジン (0.36 ml, 4.3 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記化合物 (245 mg, 0.623 mmol) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 394 (M+1), 787 (2M+1).

10

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.70-1.82 (4H, m), 3.22-3.40 (6H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.5 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.21 (1H, t, J=5.5 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.59 (1H, s).

[0287]

実施例 8 2 N 4-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

20

実施例 77 で得られたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (0.401 g), N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、モルホリン (0.326 ml, 3.73 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、固体をヘキサン: ジエチルエーテル=1:1 にて洗い、標記化合物 (255 mg, 0.62 mmol) を得た。

MS Spectrum (ESI): 410 (M+1), 819 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.7 Hz), 3.25-3.42 (6H, m), 3.48-3.53 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.6, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.28 (1H, t, J=5.6 Hz), 9.19 (1H, s).

30

[0288]

実施例 8 3 N 1-エチル-5-(2-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

1,1-ジオキソチオモルホリン塩酸塩 (248 mg, 1.42 mmol, 製造例 54-3)、フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (170 mg, 0.317 mmol, 製造例 55-1) を用いて実施例 54 と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (116 mg, 0.253 mmol, 80.0%) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.10 (4H, m), 3.29 (2H, m), 3.80 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.22 (1H, t, J=5.6 Hz).

50

4 H z), 8.28 (1H, d, J = 9.0 H z), 9.54 (1H, s).

[0289]

実施例 84 N1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150 mg, 0.36 mmol、製造例 27-2) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (94.3 mg, 0.26 mmol, 70.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J = 7.2 H z), 3.20-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 6.57 (1H, dd, J = 2.4, 5.6 H z), 6.67 (1H, d, J = 3.6 H z), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 H z), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.4 H z), 7.90 (1H, d, J = 3.6 H z), 8.08 (1H, d, J = 5.6 H z), 8.21 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.8 H z), 8.95 (1H, s), 10.15 (1H, s).

10

[0290]

実施例 85 N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 68 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (470 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、4-ヒドロキシピペリジン (433 mg, 4.29 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記化合物 (220 mg, 0.51 mmol, 39%) を白色結晶として得た。

20

MS Spectrum (ESI): 436 (M+1), 871 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.69-0.76 (2H, m), 1.18-1.30 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 4.4 H z), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 5.8 H z), 6.64 (1H, d, J = 3.6 H z), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 H z), 7.31 (1H, d, J = 2.4 H z), 7.35 (1H, d, J = 2.4 H z), 7.86 (1H, d, J = 3.6 H z), 8.06 (1H, d, J = 5.8 H z), 8.24-8.29 (2H, m), 9.08 (1H, s).

30

[0291]

実施例 86 N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (221 mg, 1.46 mmol、製造例 8-3)、フェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (200 mg、実施例 68 中間体) を用いて実施例 41 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (109 mg, 0.242 mmol) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.61 (2H, m), 0.73 (2H, m), 1.08 (3H, s), 1.30-1.41 (4H, m), 2.76 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.4 H z), 6.65 (1H, d, J = 3.4 H z)

50

), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.27 (2H, m), 9.04 (1H, s).

[0292]

実施例 87 N4-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

実施例 68 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (470 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、モルホリン (0.373 ml, 4.28 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、固体をヘキサン：ジエチルエーテル=1：1 にて洗い、標記化合物 (255 mg, 0.58 mmol, 95%) を得た。

MS Spectrum (ESI) : 422 (M+1), 843 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.58-0.75 (4H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 3.26-3.40 (4H, m), 3.50 (4H, t, J=4.8 Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.5, 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.24-8.30 (2H, m), 9.18 (1H, s).

[0293]

実施例 88 N1-シクロプロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 68 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (470 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、ピロリジン (0.35 ml, 4.2 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記化合物 (200 mg, 0.49 mmol) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI) : 406 (M+1), 811 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.58-0.78 (4H, m), 1.70-1.83 (4H, m), 2.73-2.81 (1H, m), 3.23-3.45 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.2, 5.7 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.5 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.16-8.30 (2H, m), 8.59 (1H, s).

[0294]

実施例 89 N1-シクロプロピル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 68 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (467 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、ピペリジン (0.42 ml, 4.2 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、固体をヘキサン：ジエチルエーテル=1：1 にて洗い、標記化合物の結晶 (241 mg, 0.57 mmol) を得た。

MS Spectrum (ESI) : 420 (M+1), 839 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.58–0.77 (4H, m), 1.34–1.55 (6H, m), 2.72–2.81 (1H, m), 3.27–3.40 (4H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.6, 5.6 Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.23–8.30 (2H, m), 9.03 (1H, s).

[0295]

実施例90 N4-(4-(1-(シクロペンチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

10

フェニル N-(4-(1-シクロペンチルアミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.35 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、モルホリン (0.15 ml, 1.73 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300, 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、得られた無色油状物にジエチルエーテルを加えて結晶化させ、濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (140 mg, 0.31 mmol, 90%) を得た。

20

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.48–1.64 (4H, m), 1.66–1.76 (2H, m), 1.88–1.98 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.51 (4H, m), 4.14 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

[0296]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例90-1 フェニル N-シクロペンチルカルバメート

30

シクロペンチルアミン (9.9 ml, 100 mmol) をテトラヒドロフラン (400 ml) に溶解し、ここにピリジン (8.9 ml, 110 mmol) を加えて攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (13.8 ml, 110 mmol) を攪拌下5分間で滴下し、その後室温で24.5時間攪拌した。反応溶液を水-酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた結晶をヘキサン:酢酸エチル=5:1に懸濁させた後、濾取、結晶をヘキサンの洗浄後、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (16.6 g, 81 mmol, 81%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.47 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.81 (2H, m), 3.81 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.8 Hz).

40

[0297]

製造例90-2 N1-シクロペンチル-5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (2.50 g, 11.1 mmol, CAS No. 417722-11-3) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (0.530 g, 13.3 mmol) を加え、30分間攪拌した。ここに室温で攪拌下フェニル N-シクロペンチルカルバメート (2.50 g, 12.2 mmol) を加え、

50

30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。これをメタノールに溶解し、シリカゲルカラムクロマト（富士シリシアNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝98：2）で精製した。得られた結晶をヘキサン：エタノール＝10：1に懸濁させた後濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（2.08g, 6.18mmol, 55.7%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.56 (4H, m), 1.71 (2H, m), 1.92 (2H, m), 4.14 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=2.0Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.64 (1H, d, J=3.4Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6Hz), 7.94 (1H, d, J=3.4Hz), 7.97 (1H, d, J=6.4Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz).

[0298]

製造例90-3 フェニル N-(4-(1-シクロペンチルアミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート

N1-シクロペンチル-5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド (1.55g, 4.58mmol) をテトラヒドロフラン (90ml) に溶解し、ここにトリエチルアミン (1.43ml, 10.31mmol), ピリジン (0.56ml, 6.88mmol) を加えて攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (1.44ml, 11.45mmol) を滴下し、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液を水-酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアBW-300、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：3）で精製し、無色アモルファスとして標記化合物 (2.516g, 4.36mmol, 95.2%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.50-1.63 (4H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=3.8Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.16 (4H, d, J=7.6Hz), 7.29 (2H, d, J=7.6Hz), 7.42 (4H, d, J=7.6Hz), 7.44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98 (1H, d, J=3.8Hz), 8.01 (1H, d, J=6.8Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=5.6Hz).

[0299]

実施例91 5-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロペンチルアミド

フェニル N-(4-(1-シクロペンチルアミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200mg, 0.346mmol、製造例90-3)、4-ヒドロキシピペリジン (175mg, 1.73mmol) を用いて実施例90と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (129mg, 0.278mmol, 80.2%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.23 (2H, m), 1.48-1.77 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.73 (2H, m), 4.15 (1H, m), 4.64 (1H, d, J=4.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0Hz), 7.9

10

20

30

40

50

6 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.09 (1H, s).

[0300]

実施例 92-N1-シクロペンチル-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-シクロペンチルアミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.346 mmol、製造例 90-3)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (268 mg, 1.73 mmol) を用いて実施例 90 と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (83 mg, 0.161 mmol, 46.3%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (12H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.43 (4H, m), 2.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.08 (1H, s).

[0301]

実施例 93 N1-(3-メチルブチル)-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(3-メチルブチル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド (1.45 g, 4.29 mmol) に N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml)、ピリジン (0.52 ml, 6.4 mmol) と トリエチルアミン (1.35 ml, 9.69 mmol) を加え、0℃ 攪拌下クロロギ酸フェニル (0.81 ml, 6.4 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、フェニル N-(4-(1-(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (2.0 g) が得られた。この混合物の 0.4 g を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (0.43 g, 2.8 mmol) を加え 2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、酢酸エチル:メタノール = 10:1) にて精製し、標記化合物 (275 mg, 0.53 mmol) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 519 (M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, d, J = 7.6 Hz), 1.18-1.30 (3H, m), 1.47 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.57-1.80 (6H, m), 2.03-2.22 (1H, m), 2.37-2.48 (4H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.25-3.36 (2H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 5.4 Hz), 6.66 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.16 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.7 Hz)

), 9.08 (1H, s).

[0302]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 93-1 N1-(3-メチルブチル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(2.0g, 8.9mmol, CAS No. 417722-11-3)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に室温攪拌下、水素化ナトリウム(426mg, 10.7mmol)を加えた。30分後に氷水浴冷却し、フェニル N-(3-メチルブチル)カルバメート(2.02g, 9.75mmol)を加え、室温まで昇温し3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮、NH-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=3:1)にて精製し、標記化合物(1.45g, 4.3mmol, 48%)を結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89-0.93 (6H, m), 1.40-1.70 (3H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 5.72-5.75 (1H, m), 5.83 (2H, s), 6.10-6.40 (1H, m), 6.64-6.68 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=1.5, 6.0Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.14 (1H, t, J=4.5Hz), 8.25 (1H, d, J=9.0Hz).

[0303]

製造例 93-2 フェニル N-(3-メチルブチル)カルバメート

クロロギ酸フェニル(14.8ml, 0.117mol)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に、室温攪拌下にトリエチルアミン(18.0ml, 0.129mol)イソアミルアミン(15.0ml, 0.129mol)を加え、終夜攪拌して反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮、減圧乾燥し、標記化合物(14g, 0.068mol, 58%)を結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89 (6H, d, J=7.9Hz), 1.36 (2H, q, J=7.9Hz), 1.55-1.69 (1H, m), 3.05 (2H, q, J=7.9Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=4.8Hz).

[0304]

実施例 94 N1-(3-メチルブチル)-5-(2-(4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 93で合成されたフェニル N-(4-(1-(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物(243mg)にN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)と4-ヒドロキシピペリジン(213mg, 2.11mmol)を加え、2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(150mg, 0.322mmol)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, d, J=7.2Hz), 1.18-1.30 (2H, m), 1.46 (2H, q, J=7.2Hz), 1.60-1.70 (3H, m), 2.97 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.69-3.80 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=3.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.3, 5.8H

z), 6.66 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.5 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.16 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.26 (1H, t, J=8.6 Hz), 9.08 (1H, s).

[0305]

実施例95 N4-(4-(1-(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

実施例93で合成されたフェニル N-(4-(1-(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物(0.6g)にN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)とモルホリン(0.163ml, 1.87mmol)を加え、2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアNH、酢酸エチル：メタノール=10：1)にて精製し標記化合物(0.202g, 0.447mmol)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, dd, J=1.7, 7.3 Hz), 1.47 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.58-1.70 (1H, m), 3.25-3.60 (10H, m), 6.55-6.59 (1H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.17 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.18 (1H, s).

[0306]

実施例96 N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(1.45g, 4.29mmol)にテトラヒドロフラン(20ml)、トリエチルアミン(1.73ml, 12.4mmol)を加え、0℃攪拌下クロロギ酸フェニル(1.15ml, 9.1mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、フェニル N-(4-(1-(1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物(1.8g)が得られた。この混合物の0.6gをN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン(0.7g, 4.7mmol)を加え2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアNH、酢酸エチル：メタノール=10：1)にて精製し、標記化合物(0.202g, 0.391mmol)を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 519 (M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J=7.5 Hz), 1.20-1.30 (3H, m), 1.47-1.80 (9H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.40-2.47 (4H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.9 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=8

. 8 Hz), 7.99 (1H, d, J=3.5 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.25 (1H, t, J=8.8 Hz), 9.08 (1H, s).

[0307]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 96-1 N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(1.85g, 8.2mmol, CAS No. 417722-11-3)のN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に室温攪拌下水素化ナトリウム(394mg, 9.84mmol)を加えた。30分後に氷水浴冷却し、フェニルN-(1-エチルプロピル)カルバメート(1.87g, 9.03mmol)を加え、室温まで昇温し3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて洗浄し濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアNH, ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(1.95g, 5.8mmol, 71%)を結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89 (6H, t, J=7.5 Hz), 1.44-1.63 (4H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 5.73 (1H, d, J=2.6 Hz), 5.80 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.6, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.30 (1H, s).

[0308]

製造例 96-2 フェニル N-(1-エチルプロピル)カルバメート

1-エチルプロピルアミン(11.6ml, 100mmol)をテトラヒドロフラン(400ml)に溶解し、これに室温でピリジン(8.9ml, 110mmol)を加え、攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(13.8ml, 110mmol)を滴下し、その後室温で24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去した。得られた結晶を、ジエチルエーテル:ヘキサン=1:5で結晶を洗浄、結晶として標記化合物(22.3g, 147mmol, 59.1%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (6H, t, J=7.5 Hz), 1.30-1.56 (4H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.7 Hz).

[0309]

実施例 97 N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 96で合成されたフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物(456mg)にN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)と4-ヒドロキシピペリジン(360mg, 3.56mmol)を加え、2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアNH, 酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(137mg, 0.294mmol)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J=7.5 Hz), 1.8-1.30 (3H, m), 1.45-1.70 (6H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.55-3.80 (3H, m), 4.63 (1H

, d, J = 5.1 Hz), 6.53 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.24 (1H, t, J = 8.8 Hz), 9.08 (1H, s).

[0310]

実施例 98 N4-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

実施例 96 で合成されたフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (0.324 g) に N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) とモルホリン (0.22 ml, 2.5 mmol) を加え、2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH, 酢酸エチル:メタノール = 10:1) にて精製し、標記化合物 (95 mg, 0.21 mmol) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.45-1.65 (4H, m), 3.37-3.40 (4H, m), 3.48-3.58 (4H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 2.6, 5.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

[0311]

実施例 99 N4-(4-(1-((1-ペンチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-((1-ペンチル)アミノ)カルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.35 mmol)、モルホリン (0.15 ml, 1.7 mmol) を用いて実施例 90 と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (131 mg, 0.29 mmol, 84%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J = 6.0 Hz), 1.31 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.20 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.18 (1H, s).

[0312]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 99-1 フェニル N-(1-ペンチル)カルバメート

1-ペンチルアミン (11.6 ml, 100 mmol)、ピリジン (8.9 ml, 110 mmol)、クロロギ酸フェニル (13.8 ml, 110 mmol) を用いて製造例 90-1 と同様の反応を行うことにより、淡黄色結晶として標記化合物 (20.5 g, 99 mmol, 99%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.36 (4H, m), 1.58 (2H, m), 3.26 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.00 (1H, br s), 7.13 (2H, d, J = 7.6 Hz)

, 7.19 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz).

[0313]

製造例 99-2 N1-(1-ペンチル)-5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(5.0g, 22mmol、CAS No. 417722-11-3)をN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)に溶解させ、室温で水素化ナトリウム(1.06g, 27mmol)を加え、30分間攪拌した。ここに室温で攪拌下フェニルN-ノルマルペンチルカルバメート(5.06g, 24mmol)を加え、30分間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチル(少量のメタノールにて不溶物を完全に溶かす)加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアNH、ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)で精製した。得られた結晶をヘキサン:エタノール=10:1に懸濁させた後濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物(1.55g, 4.58mmol, 21%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.31 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.25 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.8, 5.8 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.17 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz).

[0314]

製造例 99-3 フェニル N-(4-((1-ペンチル)アミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート

N1-(1-ペンチル)-5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド(1.55g, 4.58mmol)、トリエチルアミン(1.43ml, 10.31mmol)、ピリジン(0.56ml, 6.88mmol)、クロロギ酸フェニル(1.44ml, 11.45mmol)を用いて製造例90-3と同様の反応を行うことにより、無色アモルファスとして標記化合物(2.39g, 4.13mmol, 90.1%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=6.4 Hz), 1.31 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.27 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.16 (4H, d, J=7.6 Hz), 7.29 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.43 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.21 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.31 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.4 Hz).

[0315]

実施例 100 N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(1-ペンチル)アミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(200mg, 0.346mmol、製造例99-3)、4-ヒドロキシピペリジン(174mg, 1.73mmol)を用いて実施例90と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物(149mg, 0.320mmol, 92.6%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, m

), 1.15–1.40 (6H, m), 1.50–1.70 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.19 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.09 (1H, s).

[0316]

実施例101 N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

10

フェニル N-(4-(1-(1-ペンチル)アミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.346 mmol、製造例99-3)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (267 mg, 1.73 mmol) を用いて実施例90と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (124 mg, 0.239 mmol, 69.2%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.20–1.35 (6H, m), 1.52–1.67 (6H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.43 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.23–3.29 (4H, m), 3.92 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.91 (1H, t, J=3.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.09 (1H, s).

20

[0317]

実施例102 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (160 mg)、3-(ジエチルアミノ)プロピルアミン (120 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を室温で10分攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、富士シリシアNHシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=10:1) を行い、白色固体として標記化合物 (86 mg) を得た。

30

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.46–1.56 (2H, m), 2.32–2.46 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.08–3.15 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=5.6, 2.4 Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.09 (2H, s), 8.21 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.04 (1H, s).

40

[0318]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例102-1 N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載の5-((2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-3-クロロ-1H-1-インドール (4.0 g, 15 mmol、CAS No. 417721-98-3) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、水

50

素化ナトリウム (0.68 g, 60% in oil)、フェニル N-メチルカルバメート (2.6 g、製造例 2-1) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH, ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2) にて精製し、無色アモルファスとして標記化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.78 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 5.88 (2H, brs), 6.14 (1H, dd, $J=2.0, 5.8\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.19 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

[0319]

製造例 102-2 フェニル N-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド (850 mg, 製造例 102-1)、トリエチルアミン (0.37 ml), ピリジン (320 mg), N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を氷-食塩にて冷却下、フェニル クロロホルメート (630 mg) を滴下した。20 分攪拌した後重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。残渣に酢酸エチルを加え析出してくる結晶を濾取し、白色結晶 (160 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.80 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=5.6\text{ Hz}, 2.4\text{ Hz}$), 7.10-7.25 (4H, m), 7.26-7.40 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.77 (1H, s).

[0320]

実施例 103 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド (278 mg, 製造例 102-1)、トリエチルアミン (0.37 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) を氷冷攪拌し、クロロギ酸フェニル (0.33 ml) を滴下しさらに 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出しカラムクロマトグラフィーで精製し、373 mg の残渣を得た。このうち 245 mg を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (345 mg) を加えて室温で 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、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を富士シリシア NH シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物 (154 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.19-1.30 (2H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 2.77-2.87 (5H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=9.2, 2.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.32 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.19-8.22 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.13 (1H, brs).

[0321]

実施例 104 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(4-ヒドロキシピペリジノ)

カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド (480 mg, 製造例102-1)、トリエチルアミン (0.63 ml)、テトラヒドロフラン (15 ml) を氷冷攪拌し、クロロギ酸フェニル (710 mg) を滴下しさらに10分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出しカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-ヒドロキシピペリジン (450 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、富士シリシアNHシリカゲルでカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=40:1) を行い精製し、標記化合物の無色粉末 (78 mg) を得た。

10

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.30 (2H, m), 1.61-1.79 (2H, m), 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.94-3.03 (2H, m) 3.56-3.63 (1H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J=5.6, 2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.13 (1H, s).

[0322]

実施例105 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

20

1-(3-アミノプロピル)-4-ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例103と同様にして目的物を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.25-1.38 (2H, m), 1.48-1.58 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=3.6 Hz), 3.02-3.13 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 2.4 Hz), 6.84-6.86 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01-8.05 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.19-8.24 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.04 (1H, brs).

30

[0323]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例105-1 2-(3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン

N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (26.8 g)、4-ヒドロキシピペリジン (15.0 g)、炭酸カリウム (27.6 g) をN, N-ジメチルホルムアミドに加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記化合物 (13.9 g) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-2.05 (6H, m), 2.10-2.60 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

[0324]

製造例105-2 ベンジルN-(3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)カルバメート

2-(3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン (4.5 g) にエタノール (100 ml) と抱水ヒドラジン (1.5 g) を加え2.5時間

50

加熱還流し、生成した結晶を濾取した。この濾液にN-メチルモルホリン（2.5 ml）、N-（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシイミド（5.2 g）を加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（2.96 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.52–2.10 (6 H, m), 2.10–2.60 (4 H, m), 2.78–2.90 (2 H, m), 3.24–3.33 (2 H, m), 3.53–3.86 (1 H, m), 5.09 (2 H, s), 5.88–5.96 (1 H, m), 7.28–7.38 (5 H, m).

[0325]

10

製造例 105-3 1-（3-アミノプロピル）-4-ヒドロキシピペリジン

ベンジル N-（3-（4-ヒドロキシピペリジノ）プロピル）カルバメート（2.96 g）にエタノール（200 ml）とパラジウム炭素（2.5 g）を加えて、水素雰囲気下で一晩激しく攪拌した。パラジウム炭素を濾取、この濾液を濃縮して標記化合物（1.5 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.25–1.38 (2 H, m), 1.41–1.49 (2 H, m), 1.61–1.69 (2 H, m), 1.84–1.95 (2 H, m), 2.18–2.25 (2 H, m), 2.49–2.57 (2 H, m), 2.58–2.69 (2 H, m), 3.30–3.42 (1 H, m).

[0326]

20

実施例 106 N1-メチル-3-クロロ-5-（2-（（4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル）カルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジンをういて実施例 104 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.30–2.48 (6 H, m), 2.82 (3 H, d, $J=4.4$ Hz), 3.30–3.40 (4 H, m), 3.46 (2 H, q, $J=5.6$ Hz), 4.38 (1 H, t, $J=5.6$ Hz), 6.57 (1 H, dd, $J=5.6$, 2.4 Hz), 7.16 (1 H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.29 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.07–8.13 (2 H, m), 8.21 (1 H, q, $J=4.4$ Hz), 8.32 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 9.15 (1 H, s).

30

[0327]

実施例 107 N4-（4-（3-クロロ-1-（メチルアミノ）カルボニル-1H-5-インドリル）オキシ-2-ピリジル）-4-モルホリンカルボキサミド

モルホリンをういて実施例 104 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.82 (3 H, d, $J=4.4$ Hz), 3.33–3.40 (4 H, m), 3.49–3.56 (4 H, m), 6.58 (1 H, dd, $J=5.6$, 2.4 Hz), 7.16 (1 H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.27 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.06–8.13 (2 H, m), 8.21 (1 H, q, $J=4.4$ Hz), 8.32 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 9.22 (1 H, s).

40

[0328]

実施例 108 N1-メチル-3-クロロ-5-（2-（（4-エチルピペラジン-1-イル）カルボニル）アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N-エチルピペラジンをうい、実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.96 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 2.24–2.32 (6 H, m), 2.82 (3 H, d, $J=4.4$ Hz), 3.34–3.39 (4 H, m), 6.57 (1 H, dd, $J=6.0$, 2

50

. 4 H z), 7. 17 (1 H, d d, J = 9. 2, 2. 4 H z), 7. 27 (1 H, d, J = 2. 4 H z), 7. 32 (1 H, d, J = 2. 4 H z), 8. 07 – 8. 10 (2 H, m), 8. 18 – 8. 25 (1 H, m), 8. 33 (1 H, d, J = 9. 2 H z), 9. 17 (1 H, b r s).

[0329]

実施例 109 N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて実施例 104 と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 15 (2 H, m), 1. 61 (3 H, t, J = 7. 2 H z), 1. 60 – 1. 70 (2 H, m), 2. 94 – 3. 02 (2 H, m), 3. 26 – 3. 36 (2 H, m), 3. 56 – 3. 63 (1 H, m), 3. 70 – 3. 78 (2 H, m), 4. 64 (1 H, d, J = 4. 4 H z), 6. 55 (1 H, d d, J = 5. 6, 2. 4 H z), 7. 16 (1 H, d d, J = 8. 8, 2. 4 H z), 7. 27 (1 H, d, J = 2. 4 H z), 7. 32 (1 H, d, J = 2. 4 H z), 8. 08 (1 H, d, J = 5. 6 H z), 8. 13 (1 H, s), 8. 22 – 8. 27 (1 H, m), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 8 H z), 9. 12 (1 H, s).

[0330]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 109-1 N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドール (1. 35 g, CAS No. 417721-98-3)、水素化ナトリウム (210 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の溶液に室温下にフェニル N-エチルカルバメートを加え、1 時間攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出し、富士シリシア NH シリカゲルでカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2) を行い精製し、無色油状物として標記化合物 (1. 07 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 15 (3 H, t, J = 7. 2 H z), 3. 25 – 3. 35 (2 H, m), 5. 76 (1 H, d, J = 2. 4 H z), 5. 87 (2 H, s), 6. 14 (1 H, d d, J = 5. 6, 2. 4 H z), 7. 13 (1 H, d d, J = 8. 8, 2. 4 H z), 7. 23 (1 H, d, J = 2. 4 H z), 7. 77 (1 H, d, J = 5. 6 H z), 8. 11 (1 H, s), 8. 20 – 8. 25 (1 H, m), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 8 H z).

[0331]

実施例 110 N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミドと 1-(3-アミノプロピル)-4-ヒドロキシピペリジンをを用いて実施例 103 と同様にして目的物を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 16 (3 H, t, J = 7. 2 H z), 1. 26 – 1. 38 (2 H, m), 1. 48 – 1. 57 (2 H, m), 1. 63 – 1. 70 (2 H, m), 1. 86 – 1. 97 (2 H, m), 2. 18 – 2. 25 (2 H, m), 2. 60 – 2. 68 (2 H, m), 3. 05 – 3. 13 (2 H, m), 3. 26 – 3. 34 (2 H, m), 3. 34 – 3. 42 (1 H, m), 4. 49 (1 H, d, J = 4. 0 H z), 6. 52 (1 H, d d, J = 6. 0, 2. 4 H z), 6. 84 – 6. 86 (1 H, m), 7. 16 (1 H, d d, J = 8. 8, 2. 4 H z), 7. 2

10

20

30

40

50

8 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98–8.05 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.22–8.28 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.03 (1H, br s).

[0332]

実施例 111 N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミドと3-(ジエチルアミノ)プロピルアミンを用いて実施例104と同様にして標記化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46–1.54 (2H, m), 2.33–2.44 (6H, m), 3.07–3.14 (2H, m), 3.26–3.34 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.04–8.13 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 8.23–8.27 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.04 (1H, s).

[0333]

実施例 112 N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

20

N1, 3-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて実施例104と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17–1.30 (2H, m), 1.61–1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.80 (3H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.94–3.03 (2H, m), 3.56–3.64 (1H, m), 3.70–3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.29–7.33 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, q, $J = 4.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.08 (1H, s).

30

[0334]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 112-1 4-(3-メチル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジナミン

5-ヒドロキシ-3-メチルインドール (4.7 g)、2-アミノ-4-クロロピリジン (4.1 g) 水素化ナトリウム (1.3 g)、ジメチルスルホキシド (40 ml) を160°Cで15時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル次いで酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体として標記化合物 (1.6 g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 5.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.77 (2H, s), 6.10 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 10.83 (1H, s).

[0335]

製造例 112-2 N1, 3-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

4-(3-メチル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジナミン (500 mg)、

50

水素化ナトリウム（93mg）、N，N-ジメチルホルムアミド（5ml）の溶液に室温下にフェニル N-メチルカルバメート、（製造例2-1）350mgを加え、2時間45分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシア，ヘキサン：酢酸エチル＝1：2次いで酢酸エチル）を行い精製し、標記化合物の淡黄色アモルファス（365mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.19 (3H, s), 2.80 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.73 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, $J=5.6, 2.4\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, q, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

[0336]

実施例113 N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1, 3-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドと4-(1-ピロリジニル)ピペリジンを用いて実施例104と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.17-1.79 (2H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.40-2.57 (4H, m), 2.77-2.86 (5H, m), 3.88-3.96 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=5.6, 2.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.28-7.85 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, q, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.08 (1H, s).

[0337]

実施例114 N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-シクロプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて実施例104と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.56-0.60 (2H, m), 2.67-2.73 (2H, m), 1.19-1.29 (2H, m), 1.61-1.70 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.72-2.78 (1H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=5.6, 2.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.28-7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.08 (1H, s).

[0338]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例114-1 N1-シクロプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-シクロプロピルカルバメートを用いて製造例112-2と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.55-0.60 (2H, m), 0.68-0.73 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.70-2

10

20

30

40

50

. 79 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

[0339]

実施例 115 N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-シクロプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミドと1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンをを用いて実施例 104 と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.57-0.60 (2H, m), 0.67-0.74 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.30-2.37 (6H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.30-3.38 (4H, m), 3.46 (2H, q, $J=6.4$ Hz), 4.38 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.10 (1H, s).

[0340]

実施例 116 N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) と 40% メチルアミン-メタノール溶液から、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (19.5 mg, 0.058 mmol, 58%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.64 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.07 (1H, s).

[0341]

実施例 117 N1-メチル-5-(2-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) と 2.0 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (15.0 mg, 0.042 mmol, 42%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.99 (1H, s).

[0342]

実施例 118 N1-メチル-5-(2-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (22.0 mg, 0.060 mmol, 60%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.58–0.62 (2 H, m), 0.71–0.79 (2 H, m), 2.70 (1 H, m), 3.07 (3 H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.64 (1 H, m), 6.26 (1 H, m), 6.41 (1 H, m), 6.58 (1 H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1 H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.20–7.30 (2 H, m), 7.42–7.53 (2 H, m), 7.90 (1 H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.19 (1 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

10

[0343]

実施例 119 N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とジエチルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (24.7 mg, 0.065 mmol, 65%) を白色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.01 (6 H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.82 (3 H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.20–3.50 (4 H, m), 6.54 (1 H, dd, $J=2.4$, 5.6 Hz), 6.67 (1 H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.04 (1 H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.36 (1 H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.40 (1 H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1 H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.06 (1 H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.16 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.59 (1 H, s).

[0344]

実施例 120 N1-メチル-5-(2-((1-プロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

30

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) と 1-プロピルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (28.0 mg, 0.076 mmol, 76%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.83 (3 H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.40 (2 H, m), 2.83 (3 H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.04 (2 H, m), 6.49 (1 H, dd, $J=2.4$, 5.6 Hz), 6.67 (1 H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.86 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.36 (1 H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1 H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.01–8.03 (2 H, m), 8.16 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.00 (1 H, s).

40

[0345]

実施例 121 N1-メチル-5-(2-((2-プロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) と 2-プロピルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (20.7 mg, 0.056 mmol, 56%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.06 (6 H, d

50

, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.83 (3H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.74 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 2.4, 5.6 \text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.90 (1H, s).

[0346]

実施例 122 N1-メチル-5-(2-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とシクロペンチルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (30.7 mg, 0.078 mmol, 78%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): $1.10-1.90$ (8H, m), 2.83 (3H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.89 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.4, 5.6 \text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.89 (1H, s).

[0347]

実施例 123 N1-メチル-5-(2-((シクロヘキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とシクロヘキシルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (32.5 mg, 0.080 mmol, 80%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): $1.00-2.00$ (8H, m), 2.83 (3H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), $3.40-3.60$ (2H, m), 3.75 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.43 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, m), $7.20-7.30$ (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 9.20 (1H, m).

[0348]

実施例 124 N1-メチル-5-(2-((2-プロペニルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とアリルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (18.5 mg, 0.051 mmol, 51%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.75 (2H, m), 5.06 (1H, dd, $J = 1.6, 10.4 \text{ Hz}$), 5.14 (1H, dd, $J = 1.6, 17.2 \text{ Hz}$), 5.87 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 2.4, 5.6 \text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), $8.16-8.19$ (2H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 9.13 (1H, s).

[0349]

実施例 125 N1-メチル-5-(2-((2-プロピニルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とプロパルギルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (16.8 mg, 0.046 mmol, 46%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.12 (1H, m), 3.92 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.18 (1H, m), 8.29-8.31 (2H, m), 9.21 (1H, s).

10

[0350]

実施例 126 N1-メチル-5-(2-((ベンジルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とベンジルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (26.1 mg, 0.063 mmol, 63%) を白色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 4.34 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.51 (1H, m), 9.17 (1H, s).

[0351]

実施例 127 N1-メチル-5-(2-((フルフリルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

30

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) とフルフリルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (9.1 mg, 0.022 mmol, 22%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 4.32 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 6.24 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.54 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.18 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.38 (1H, m), 9.15 (1H, s).

40

[0352]

実施例 128 N1-メチル-5-(2-((チオフエン-2-イルメチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52 mg, 0.1 mmol) と 2-チオフエンメチルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (22.6 mg, 0.054 mmol, 54%) を白色粉末として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.88–6.98 (3H, m), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.35–7.39 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.55 (1H, m), 9.18 (1H, s).

[0353]

実施例 129 N1-エチル-5-(2-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

製造例 27-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (42 mg, 0.1 mmol) と 2.0 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 27 と同様の手法により、標記化合物 (23.1 mg, 0.063 mmol, 63%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.12 (2H, m), 3.31 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.23 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.01 (1H, s).

20

[0354]

実施例 130 N1-エチル-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 27-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (42 mg, 0.1 mmol) とジエチルアミンから、実施例 27 と同様の手法により、標記化合物 (25.8 mg, 0.065 mmol, 65%) を白色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.20–3.40 (6H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.23 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.62 (1H, s).

[0355]

実施例 131 N1-ジメチル-5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

40

N1-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (42 mg, 0.14 mmol) と 40% メチルアミン-メタノール溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (17.5 mg, 0.05 mmol, 35%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.67 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.05 (6H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.68–7.71 (2H, m), 8.00–8.05 (2H, m), 9.10 (1H, s).

50

[0356]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 131-1 フェニル N, N-ジメチルカルバメート

2. 0Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (50 ml, 0.1 mol) とクロロギ酸フェニル (13.8 ml, 0.11 mol)、ピリジン (8.9 ml, 0.11 mol) から製造例 2-1 と同様の手法により、標記化合物 (6.27 g, 0.038 mol, 38%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 7.09–7.39 (5H, m).

[0357]

製造例 131-2 N1-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (225 mg, 1.0 mmol) とフェニル N, N-ジメチルカルバメートから製造例 1-3 と同様の手法により、標記化合物 (128 mg, 0.43 mmol, 43%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.13 (6H, s), 4.36 (2H, br s), 5.92 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

[0358]

実施例 132 N1-ジメチル-5-(2-(エチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (42 mg, 0.14 mmol) と 2.0Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (21.4 mg, 0.058 mmol, 41%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.05 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.05 (6H, s), 3.13 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.68–7.71 (2H, m), 8.00–8.05 (2H, m), 9.02 (1H, s).

[0359]

実施例 133 N1-ジメチル-5-(2-(ジメチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (42 mg, 0.14 mmol) と 2.0Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (15.1 mg, 0.041 mmol, 29%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.85 (6H, s), 3.03 (6H, s), 6.54 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30–7.50 (2H, m), 7.60–7.69 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.81 (1H, s).

[0360]

実施例 134 N1-ベンジル-5-(2-(メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ベンジル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカル

10

20

30

40

50

ボキサミド (45 mg, 0.13 mmol) と 40% メチルアミン-メタノール溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (12.5 mg, 0.030 mmol, 24%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66 (3H, d, J=4.4 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.20-7.44 (6H, m), 7.96 (1H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.83 (1H, t, J=5.6 Hz), 9.09 (1H, s).

[0361]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 134-1 N1-ベンジル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (225 mg, 1.0 mmol) とフェニル N-ベンジルカルバメートから製造例 1-3 と同様の手法により、標記化合物 (45 mg, 0.13 mmol, 13%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.38 (2H, br s), 4.68 (2H, d, J=4.0 Hz), 5.82 (1H, m), 5.92 (1H, m), 6.30 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.26-7.47 (7H, m), 7.91 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8 Hz).

[0362]

実施例 135 5-(2-(メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド (67 mg, 0.21 mmol) と 40% メチルアミン-メタノール溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (21.1 mg, 0.056 mmol, 27%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80-2.00 (4H, m), 2.67 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.40-3.60 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.10 (1H, s).

[0363]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 135-1 フェニル ピロリジン-1-イルカルボキシレート

ピロリジン (8.3 ml, 0.1 mol) とクロロギ酸フェニル (13.8 ml, 0.11 mol)、ピリジン (8.9 ml, 0.11 mol) から製造例 2-1 と同様の手法により、標記化合物 (2.68 g, 0.014 mol, 14%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.90-1.99 (4H, m), 3.46-3.59 (4H, m), 7.20-7.37 (5H, m).

[0364]

製造例 135-2 5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (170 mg, 0.76 mmol) とフェニル ピロリジン-1-イルカルボキシレートから製造例 1-3 と同様の手法により、標記化合物 (146 mg, 0.45 mmol, 60%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.96–2.02 (4H, m), 3.60–3.67 (4H, m), 4.35 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

[0365]

実施例 136 5-(2-((ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

10

5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド (52 mg, 0.16 mmol) とピロリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (6.2 mg, 0.015 mmol, 9.2%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.70–1.90 (8H, m), 3.20–3.40 (4H, m), 3.50–3.70 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.61 (1H, s).

20

[0366]

実施例 137 N1-(2-プロピニル)-5-(2-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-プロピニル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (54 mg, 0.18 mmol) と 2.0 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (16.5 mg, 0.044 mmol, 25%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.12 (2H, m), 3.23 (1H, m), 4.10 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.73 (1H, m), 9.02 (1H, s).

30

[0367]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 137-1 フェニル N-(2-プロピニル)カルバメート

2-プロピニルアミン (3.43 ml, 0.055 mol) とクロロギ酸フェニル (6.9 ml, 0.055 mol)、ピリジン (4.45 ml, 0.055 mol) から製造例 2-1 と同様の手法により、標記化合物 (7.64 g, 0.044 mol, 87%) を白色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.30 (1H, t, $J=2.8\text{ Hz}$), 4.05–4.15 (2H, m), 5.22 (1H, brs), 7.10–7.40 (5H, m).

[0368]

製造例 137-2 N1-(2-プロピニル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (450 mg, 2.0 mmol) とフェニル N-(2-プロピニル)カルバメートから製造例 1-3 と同様の手法によ

50

り、標記化合物 (169 mg, 0.55 mmol, 28%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (1H, m), 4.20–4.40 (4H, m), 5.72 (1H, br s), 5.92 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.30 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

[0369]

実施例 138 N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

N1-(2-プロピニル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (54 mg, 0.18 mmol) と N, N-ジエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (27.9 mg, 0.069 mmol, 39%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.03 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.23 (1H, m), 3.25–3.40 (4H, m), 4.01 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s), 8.73 (1H, m).

20

[0370]

実施例 139 N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-プロピニル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (54 mg, 0.18 mmol) とピロリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (25.1 mg, 0.062 mmol, 35%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.70–1.90 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.25–3.40 (4H, m), 4.10 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.62 (1H, s), 8.72 (1H, m).

30

[0371]

実施例 140 N1-メチル-5-(6-((モルホリン-4-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (73 mg, 0.26 mmol) とモルホリンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (12.5 mg, 0.032 mmol, 12%) を淡黄色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.43–3.45 (4H, m), 3.55–3.58 (4H, m), 6.63 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.05 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0372]

出発原料は以下の方法で合成した。

50

製造例 140-1 6-クロロ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン

4, 6-ジクロロピリミジン (5.89 g, 40 mmol)、5-アミノインドール (6.27 g, 47 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (20.6 ml, 0.12 mol) を N-メチルピロリドン (80 ml) に溶解させ、50 °C にて 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、水層を酢酸エチルで再抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に少量の酢酸エチルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (3.70 g, 15 mmol, 38%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.42 (1H, m), 6.62 (1H, brs), 7.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.72 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 9.68 (1H, s), 11.11 (1H, s).

[0373]

製造例 140-2 6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン

6-クロロ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (2.455 g, 10 mmol) に 7N アンモニア-メタノール溶液 (60 ml) を加え、封管下に 130 °C にて 90 時間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: テトラヒドロフラン = 1:1) により精製し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (1.563 g, 6.9 mmol, 69%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.50 (2H, brs), 5.66 (1H, m), 6.55 (1H, m), 6.68 (1H, brs), 7.07 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, brs).

[0374]

製造例 140-3 N1-メチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (450.5 mg, 2.0 mmol) とフェニル N-メチルカルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (295 mg, 1.05 mmol, 52%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.09 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 4.56 (2H, brs), 5.52 (1H, m), 5.73 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.66 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.21 (1H, s).

[0375]

実施例 141 N1-メチル-5-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (73 mg, 0.26 mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (20.6 mg, 0.045 mmol, 17%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J=3.6$ Hz).

10

20

30

40

50

6 H z), 7.24 (1 H, s), 7.31 (1 H, dd, J = 2.4, 8.8 H z), 7.77 (1 H, d, J = 3.6 H z), 7.90 (1 H, s), 8.05 (1 H, m), 8.14 (1 H, d, J = 8.8 H z), 8.28 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 9.31 (1 H, s).

[0376]

実施例 142 N1-エチル-5-(6-(エチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

水素化ナトリウム (69 mg, 1.73 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁させ、窒素気流下、室温にて 6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (311 mg, 1.38 mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、フェニル N-エチルカルバメート (286 mg, 1.73 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) 溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (溶出液; 酢酸エチル: テトラヒドロフラン = 1:1) により精製し、溶出画分を濃縮後、酢酸エチルから結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより標記化合物 (14.3 mg, 0.039 mmol, 2.8%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 (3 H, t, J = 7.2 H z), 1.18 (3 H, t, J = 7.2 H z), 3.11-3.40 (4 H, m), 6.64 (1 H, d, J = 3.6 H z), 6.87 (1 H, s), 7.29 (1 H, dd, J = 2.4, 8.8 H z), 7.62 (1 H, m), 7.80 (1 H, d, J = 3.6 H z), 7.86 (1 H, s), 8.09-8.17 (2 H, m), 8.27 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 9.35 (1 H, s).

さらに、上記クロマトグラフィ-で得られた溶出画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95:5) により精製し、溶出画分を濃縮後、酢酸エチルから結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより、N1-エチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (210 mg, 0.71 mmol, 51%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3 H, t, J = 7.2 H z), 3.20-3.40 (2 H, m), 5.72 (1 H, m), 6.24 (2 H, br s), 6.61 (1 H, d, J = 3.6 H z), 7.21 (1 H, dd, J = 2.4, 8.8 H z), 7.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, d, J = 3.6 H z), 8.01 (1 H, s), 8.07-8.14 (2 H, m), 8.74 (1 H, s).

[0377]

実施例 143 N1-エチル-5-(6-(ジエチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (70 mg, 0.24 mmol) とジエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (24.5 mg, 0.062 mmol, 26%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 (6 H, t, J = 7.2 H z), 1.18 (3 H, t, J = 7.2 H z), 3.20-3.50 (6 H, m), 6.63 (1 H, d, J = 3.6 H z), 7.31-7.33 (2 H, m), 7.80 (1 H, d, J = 3.6 H z), 7.91 (1 H, s), 8.09-8.15 (2 H, m), 8.28 (1 H, s), 8.66 (1 H, s), 9.33 (1 H, s).

[0378]

実施例 144 N1-エチル-5-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

20

30

40

50

N1-エチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (70 mg, 0.24 mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (43.3 mg, 0.091 mmol, 39%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.10-8.15 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.31 (1H, s).

[0379]

実施例 145 N1-エチル-5-(6-(2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (70 mg, 0.24 mmol) と 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (43.0 mg, 0.098 mmol, 42%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.30-2.60 (6H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 6.64 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.09-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0380]

実施例 146 N1-フェニル-5-(6-(ジエチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-フェニル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (80 mg, 0.23 mmol) とジエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (27.5 mg, 0.062 mmol, 27%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.08 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.74 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.33-7.42 (4H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.98-8.03 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.00 (1H, s).

[0381]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 146-1 N1-フェニル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (300 mg, 1.33 mmol) とフェニル イソシアネートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (160 mg, 0.46 mmol, 35%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): 4.61 (2H, brs), 5.76 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.77 (1H, s), 7.22-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.22 (1H, s)

10

20

30

40

50

[0382]

実施例 147 N1-フェニル-5-(6-((3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-フェニル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (80 mg, 0.23 mmol) と 3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (56.2 mg, 0.11 mmol, 48%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.80–1.00 (6H, m), 1.40–1.65 (2H, m), 2.20–2.60 (6H, m), 3.00–3.40 (2H, m), 6.70–6.88 (2H, m), 7.10–7.17 (1H, m), 7.30–7.49 (3H, m), 7.60–7.80 (3H, m), 7.90–8.40 (4H, m), 9.10–9.40 (2H, m), 10.00–10.14 (1H, m).

10

[0383]

実施例 148 N1-シクロプロピル-5-(6-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (300 mg, 1.33 mmol) とフェニル N-シクロプロピルカルバメートから製造例 2-3 と同様の手法により、N1-シクロプロピル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド粗精製物 (132 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.60–0.63 (2H, m), 0.70–0.74 (2H, m), 2.76 (1H, m), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.59 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.74–7.76 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s).

20

[0384]

上記粗精製物から実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (20.6 mg, 0.041 mmol, 2 工程 3.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.59–0.63 (2H, m), 0.70–0.76 (2H, m), 1.20–1.60 (8H, m), 1.60–1.80 (2H, m), 2.30–2.80 (8H, m), 4.05–4.20 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.32 (1H, s).

30

40

[0385]

実施例 149 N1-ジメチル-5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジメチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (56 mg, 0.19 mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (19.2 mg, 0.040 mmol, 21%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20–1.36 (2H, m), 1.60–1.70 (4H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 2

50

. 40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.00 (6H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.22 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.26 (1H, d, J=1.2 Hz), 9.13 (1H, s), 9.29 (1H, s).

[0386]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 149-1 N1-ジメチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (225.3 mg, 1.0 mmol) とフェニル N, N-ジメチルカルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (101 mg, 0.34 mmol, 34%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.02 (6H, s), 5.71 (1H, s), 6.23 (2H, brs), 6.60 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.73 (1H, s).

[0387]

実施例 150 N1-ジメチル-5-(6-(3-ジエチルアミノプロピル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジメチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (55 mg, 0.19 mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (55.3 mg, 0.12 mmol, 66%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.50-1.55 (2H, m), 2.30-2.45 (6H, m), 3.00 (6H, s), 3.10-3.15 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=0.8, 3.6 Hz), 6.82 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.84 (1H, brs), 8.23 (1H, d, J=0.8 Hz), 9.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0388]

実施例 151 5-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸ピロリジン-1-イルアミド

5-(6-アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸ピロリジン-1-イルアミド (61 mg, 0.19 mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (13.1 mg, 0.026 mmol, 14%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.90 (6H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.22 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=1.2 Hz), 9.12 (1H, s), 9.28 (1H, s).

[0389]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 151-1 5-(6-アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

10

20

30

40

50

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン(225.3mg, 1.0mmol)とフェニルピロリジン-1-イルカルボキシレートから製造例2-3と同様な手法により標記化合物(122mg, 0.38mmol, 38%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.80-1.95 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 5.71 (1H, s), 6.23 (2H, brs), 6.59 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.64-7.69 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.73 (1H, s).

[0390]

実施例152 5-(6-(モルホリン-4-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド
5-(6-アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸
ピロリジン-1-イルアミド(61mg, 0.19mmol)とモルホリンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物(30.3mg, 0.070mmol, 37%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.80-1.90 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.50-3.60 (8H, m), 6.59 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.63-7.69 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.27 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.19 (1H, s), 9.31 (1H, s).

[0391]

実施例153 N1-(2-プロピル)-5-(6-(2-プロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

水素化ナトリウム(48mg, 1.2mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に懸濁させ、窒素気流下、室温にて6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン(225.3mg, 1.0mmol)を加えて30分間攪拌した後、フェニルN-(2-プロピル)カルバメート(215mg, 1.2mmol)を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、溶出画分を濃縮後、酢酸エチルから結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより標記化合物(31.3mg, 0.079mmol, 7.9%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.09 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.75 (1H, m), 4.00 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.31 (1H, s).

さらに上記クロマトグラフィーを酢酸エチル:メタノール=95:5により溶出させ、溶出画分を濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)から結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより、N1-(2-プロピル)-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド(77.8mg, 0.25mmol, 25%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.29 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.98 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.21 (2H, brs), 6.57 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.79-7.82 (2H, m), 7.98 (1H, s)

, 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.72 (1H, s).

[0392]

実施例 154 N1-(2-プロピル)-5-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-プロピル)-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (38 mg, 0.12 mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (36.3 mg, 0.074 mmol, 60%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.26 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.29 (1H, s).

10

[0393]

実施例 155 N1-(2-プロピル)-5-(6-(3-ジエチルアミノプロピル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-プロピル)-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (38 mg, 0.12 mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (27.3 mg, 0.059 mmol, 48%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.20 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 4.00 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.82 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, m), 7.80-7.85 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

20

30

[0394]

実施例 156 N1-メチル-4-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (41 mg, 0.15 mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (21.0 mg, 0.045 mmol, 31%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.81 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.08 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.19 (1H, s).

40

[0395]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 156-1 6-クロロ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン

50

4, 6-ジクロロピリミジン (1.01 g, 6.6 mmol)、4-アミノインドール (900 mg, 6.6 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.14 ml, 18 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、80℃にて6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、水層を酢酸エチルで再抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に少量のメタノールを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、メタノール、酢酸エチルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (599 mg, 2.5 mmol, 37%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.49 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.33–7.40 (2H, m), 8.42 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 11.24 (1H, brs).

[0396]

製造例 156-2 6-アミノ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン

6-クロロ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン (599 mg, 2.5 mmol) に 7N アンモニア-メタノール溶液 (50 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml) を加え、封管下に 130℃にて 137 時間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: テトラヒドロフラン = 1:1) により精製し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (454 mg, 2.0 mmol, 82%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.74 (1H, s), 6.20 (2H, brs), 6.50 (1H, m), 7.00 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.15–7.30 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.55 (1H, s), 11.06 (1H, brs).

[0397]

製造例 156-3 N1-メチル-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (225.3 mg, 1.0 mmol) とフェニル N-メチルカルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (124.7 mg, 0.44 mmol, 44%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.81 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.75 (1H, s), 6.27 (2H, brs), 6.76 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, m), 8.70 (1H, s).

[0398]

実施例 157 N1-メチル-4-(6-(4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (41 mg, 0.15 mmol) と 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により標記化合物 (7.7 mg, 0.016 mmol, 11%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20–1.60 (8H, m), 1.60–1.80 (2H, m), 2.30–2.80 (7H, m), 2.81 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.05–4.20 (2H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.65–7.70 (2H, m), 7.

10

20

30

40

50

9.2 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.06 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.18 (1H, s).

[0399]

実施例 158 N1-メチル-4-(6-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (41 mg, 0.15 mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (23.3 mg, 0.053 mmol, 37%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.10-3.20 (2H, m), 6.80 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.19 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.08 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.26 (1H, s).

[0400]

実施例 159 N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (50 mg, 0.14 mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (28.6 mg, 0.055 mmol, 40%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.30-2.50 (6H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.97 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.60-7.70 (4H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.32 (1H, s), 10.09 (1H, brs).

[0401]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 159-1 N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン (225.3 mg, 1.0 mmol) とフェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメートから製造例 2-3 と同様の手法により標記化合物 (109 mg, 0.30 mmol, 30%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.78 (1H, s), 6.29 (2H, brs), 6.86 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.01 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.07 (1H, s).

[0402]

実施例 160 N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (50 mg, 0.14 mmol) と 2-ジエチルアミノエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (36.1 mg, 0.

10

20

30

40

50

0.72 mmol, 52%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.30–2.50 (6H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.99 (1H, m), 7.18–7.26 (3H, m), 7.60–7.75 (4H, m), 7.90–8.00 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.09 (1H, brs).

[0403]

実施例 161 N1-メチル-6-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

N1-メチル-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (51 mg, 0.18 mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (35.6 mg, 0.077 mmol, 43%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20–1.40 (2H, m), 1.60–1.70 (4H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 2.40–2.60 (5H, m), 2.81 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 2.85–2.95 (2H, m), 3.90–4.10 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.39–7.50 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.02 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.40 (1H, s).

20

[0404]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 161-1 6-クロロ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン

4,6-ジクロロピリミジン (1.69 g, 11 mmol)、6-アミノインドール、N,N-ジイソプロピルエチルアミンから、6-クロロ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジンと同様の手法により、標記化合物 (1.229 g, 5.0 mmol, 46%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.39 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, m), 8.43 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.07 (1H, brs).

30

[0405]

製造例 161-2 6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン

6-クロロ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン (1.229 g, 5.0 mmol) に 7N アンモニア-メタノール溶液 (75 ml) を加え、封管下に 130°C にて 6 日間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: テトラヒドロフラン = 1:1) により精製し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (883 mg, 3.9 mmol, 78%) を淡黄色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.71 (1H, s), 6.19 (2H, brs), 6.32 (1H, s), 6.92 (1H, dd, $J=1.2, 8.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.91 (1H, s).

[0406]

製造例 161-3 N1-メチル-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

50

6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン(175mg, 0.78mmol)とフェニル N-メチルカルバメートから製造例2-3と同様な手法により標記化合物(105mg, 0.37mmol, 48%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.80 (3H, d, J=4.4Hz), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.56 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=2.8Hz), 7.90-8.10 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.84 (1H, s).

[0407]

実施例162 N1-メチル-6-(6-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド(51mg, 0.18mmol)と3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物(37.3mg, 0.085mmol, 47%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.40 (6H, m), 2.81 (3H, d, J=4.0Hz), 3.05-3.20 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60-7.80 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.43 (1H, s).

[0408]

実施例163 N1-(2-プロピル)-6-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-プロピル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド(47mg, 0.15mmol)と4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物(40.4mg, 0.082mmol, 54%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 6.56 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.30-7.50 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.39 (1H, s).

[0409]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例163-1 N1-(2-プロピル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン(175mg, 0.78mmol)とフェニル N-(2-プロピル)カルバメートから製造例2-3と同様な手法により標記化合物(95.3mg, 0.31mmol, 40%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.4Hz), 4.00 (1H, m), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.55 (1H, d, J=3.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.80 (1H, d, J=8.0Hz), 7.98 (1H, s), 8.33

10

20

30

40

50

(1H, s), 8.84 (1H, s).

[0410]

実施例164 N1-(2-プロピル)-6-(6-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-プロピル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (47mg, 0.15mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (40.1mg, 0.086mmol, 57%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8Hz), 1.20 (6H, d, J=6.4Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 4.00 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=8.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.0Hz), 7.12 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.43 (1H, s).

[0411]

実施例165 N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (67mg, 0.19mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (22.9mg, 0.044mmol, 24%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.40 (6H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, s), 7.24 (2H, t, J=8.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.80 (4H, m), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.23 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.45 (1H, s).

[0412]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例165-1 N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン (175mg, 0.78mmol) と フェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメートから製造例2-3と同様の手法により標記化合物 (137mg, 0.38mmol, 49%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.75 (1H, s), 6.26 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 7.22 (2H, t, J=8.8Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 7.99 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.01 (1H, s).

[0413]

実施例166 N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

20

30

40

50

N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (67mg, 0.19mmol) と 2-ジエチルアミノエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (11.1mg, 0.022mmol, 12%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.80-1.00 (6H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50-7.70 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.37 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.41 (1H, s), 10.12 (1H, s).

[0414]

実施例 167 N1-ジメチル-6-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジメチル-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (58mg, 0.20mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (16.1mg, 0.034mmol, 17%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.02 (6H, s), 3.90-4.10 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40-7.50 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.41 (1H, s).

[0415]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 167-1 N1-ジメチル-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン (175mg, 0.78mmol) とフェニル N,N-ジメチルカルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (58.3mg, 0.20mmol, 25%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.01 (6H, s), 5.72 (1H, s), 6.26 (2H, brs), 6.54 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.40-7.50 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.86 (1H, s).

[0416]

実施例 168 N1-ジエチル-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジエチル-5-(2-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (186mg, 0.57mmol) とピロリジンから実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (91.0mg, 0.22mmol, 38%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.15 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60-1.90 (4H, m), 3.20-3.50 (8H, m), 6.28 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.40-7.50 (3H, m), 7.96 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.24 (1H, brs), 8.67 (1H, s), 9.35 (1H, s).

[0417]

出発原料は以下の方法で合成した。

10

20

30

40

50

製造例 168-1 2-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン

窒素雰囲気下、2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (1. 64 g, 10 mmol)、5-アミノインドール (1. 32 g, 10 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (5. 23 ml, 30 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合溶液を 60℃ に加熱し、一晚攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下に 10% パラジウム オン カーボン (50% wet 1. 0 g) を加え、常圧水素雰囲気下で 4 日間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95: 5) により精製し、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (852 mg, 3. 8 mmol, 38%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5. 89 (1H, d, J = 5. 6 Hz), 5. 99 (2H, brs), 6. 34 (1H, s), 7. 12 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 20-7. 40 (2H, m), 7. 70 (1H, d, J = 5. 6 Hz), 7. 79 (1H, s), 8. 73 (1H, s), 10. 95 (1H, s).

[0418]

製造例 168-2 N1-ジエチル-5-(2-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

2-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (852 mg, 3. 8 mmol) とジエチルカルバミル クロリドから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (1. 22 g, 3. 8 mmol, 定量的) を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 26 (6H, t, J = 7. 2 Hz), 3. 49 (4H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 78 (2H, brs), 6. 03 (1H, d, J = 5. 6 Hz), 6. 57 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 6. 66 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 7. 31 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 7. 53 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 65 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 88 (1H, d, J = 5. 6 Hz).

[0419]

実施例 169 N1-ジエチル-5-(5-ヨード-2-((ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジエチル-5-(2-アミノ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (117 mg, 0. 26 mmol) とピロリジンから実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (37. 3 mg, 0. 068 mmol, 26%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 15 (6H, t, J = 6. 8 Hz), 1. 60-1. 80 (4H, m), 3. 30-3. 50 (8H, m), 6. 54 (1H, s), 7. 30-7. 60 (3H, m), 8. 09 (1H, s), 8. 15 (1H, s), 8. 33 (1H, s), 8. 82 (1H, s).

[0420]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 169-1 N1-ジエチル-5-(2-アミノ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、N1-ジエチル-5-(2-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (1. 06 g, 3. 27 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下に N-ヨードスクシンイミド (920 mg, 4. 08 mmol) を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し

10

20

30

40

50

、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製し、標記化合物（1.00g, 2.23mmol, 68%）を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.49 (4H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.84 (2H, brs), 6.58 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.27–7.40 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, s).

[0421]

実施例170 N1-ジエチル-5-(5-シアノ-2-((ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

N1-ジエチル-5-(2-アミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (100mg, 0.29mmol) とピロリジンから実施例28と同様の手法により、標記化合物 (35.3mg, 0.079mmol, 28%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.15 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.60–1.80 (4H, m), 3.20–3.50 (8H, m), 6.56 (1H, s), 7.40–7.60 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.50 (1H, s).

[0422]

20

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例170-1 N1-ジエチル-5-(2-アミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、N1-ジエチル-5-(2-アミノ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (882mg, 1.96mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、シアン化亜鉛 (253mg, 2.15mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (226mg, 0.2mmol) を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製し、標記化合物 (493mg, 1.41mmol, 72%) を白色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.49 (4H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.26 (2H, brs), 6.59 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.27–7.35 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, m), 8.27 (1H, s).

[0423]

実施例171 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-ジエチルアミノエチル)アミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (225mg, 1.00mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム (80mg, 2.00mmol, 60% in oil)、フェニル N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバメート (314mg, 1.50mmol) を用いて製造例5-1と同様の反応を行い、淡黄色油状物として5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-ジエチルアミノエチル)アミドの粗生成物 (81mg) を得た。これとクロロギ酸フェニル (0.041ml, 0.33mmol)、トリエチルアミン (0.049ml, 0.35mmol) を用いて製造例5-2と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル 4-(1-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル 4-(1-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1H-

40

50

インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(32mg)を得た。さらにこれとエチルアミン塩酸塩(30mg, 0.26mmol)、トリエチルアミン(0.5ml)を用いて実施例5と同様の手法により、淡黄色結晶として標記化合物(11mg, 0.025mmol, 12%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.97 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.44–2.60 (8H, m), 3.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=1.6, 6.0\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s).

ESI-MS: 439.30 (M+H).

[0424]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例171-1 フェニル N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバメート

2-ジエチルアミノエチルアミン(7.3ml, 50mmol)、クロロギ酸フェニル(6.9ml, 55mmol)を用いて製造例2-1と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアNH, 酢酸エチル)、再度シリカゲルカラムクロマト(富士シリシアNH, ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1~酢酸エチル)にて精製することにより、無色油状物として標記化合物(1.3g, 6.4mmol, 13%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): 1.04 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.52–2.62 (6H, m), 3.31 (2H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 5.62 (1H, brs), 7.13 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.35 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$).

[0425]

実施例172 5-(2-(3,3-ジエチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル)アミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル)アミド(1.86g, 5.46mmol)、クロロギ酸フェニル(1.51ml, 12.0mmol)、トリエチルアミン(1.90ml, 13.7mmol)を用いて製造例5-2と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(3.42g)を得た。この中間体(174mg)とジエチルアミン(0.16ml, 1.5mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物(84mg, 0.19mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.01 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.26–3.31 (4H, m), 3.42–3.50 (4H, m), 3.53 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.31 (1H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS: 440.47 (M+H).

[0426]

出発原料は以下の方法で合成した。

10

20

30

40

50

製造例 172-1 フェニル N-(2-エトキシエチル)カルバメート

2-エトキシエチルアミン (5.2 ml, 50 mmol)、クロロギ酸フェニル (6.9 ml, 55 mmol)、ピリジン (4.5 ml, 55 mmol) を用いて製造例 2-1 と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキサン：酢酸エチル=85：15~50：50) にて精製することにより、淡黄色油状物として標記化合物 (8.38 g, 40.4 mmol, 80.9%) を得た。
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.44-3.48 (2H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 5.41 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz).

10

[0427]

製造例 172-2 5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル)アミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (2.00 g, 8.88 mmol, 国際公開第 02/32872 号パンフレット)、水素化ナトリウム (462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、フェニル N-(2-エトキシエチル)カルバメート (2.23 g, 10.7 mmol) を用いて製造例 5-1 と同様の手法により、淡褐色油状物として標記化合物 (1.86 g, 5.46 mmol, 61.5%) を得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.42 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.84 (2H, m), 6.12 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.91 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, m).

20

[0428]

実施例 173 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル)アミド

実施例 172 の中間体として得られたフェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物 (174 mg)、エチルアミン塩酸塩 (122 mg, 1.50 mmol) およびトリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (84 mg, 0.204 mmol) を得た。

30

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.12 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.10 (2H, m), 3.40-3.49 (4H, m), 3.53 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, m), 9.00 (1H, s).
 ESI-MS: 412.18 (M+H).

40

[0429]

実施例 174 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (3-エトキシプロピル)アミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (3-エトキシプロピル)アミド (900 mg, 2.54 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.6

50

69 ml, 5.33 mmol)、トリエチルアミン(0.885 ml, 6.35 mmol)を用いて製造例5-2と同様の反応を行い、淡褐色油状物として、フェニル (4-(1-(3-エトキシプロピル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(3-エトキシプロピル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(720 mg)を得た。この中間体(100 mg)とエチルアミン塩酸塩(69 mg, 0.841 mmol)、トリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例5と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物(41 mg, 0.096 mmol)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.79 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.42 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.20 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.99 (1H, s).

ESI-MS: 426.39 (M+H).

[0430]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例174-1 5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (3-エトキシプロピル)アミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(1.00 g, 4.44 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム(213 mg, 5.33 mmol, 60% in oil)、フェニル N-(3-エトキシプロピル)カルバメート(1.19 g, 5.33 mmol、国際公開第02/32872号パンフレット)を用いて製造例5-1と同様の手法により、淡褐色油状物として標記化合物(900 mg, 2.54 mmol, 57.2%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07-1.13 (3H, m), 1.81 (2H, m), 3.33-3.47 (6H, m), 5.76 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.77 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz).

[0431]

実施例175 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (3-メチルスルファニルプロピル)アミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(125 mg, 0.555 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム(28 mg, 0.694 mmol, 60% in oil)、フェニル N-(3-メチルスルファニルプロピル)カルバメート(156 mg, 0.694 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)を用いて製造例5-1と同様の手法により、淡黄色油状物として5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (3-メチルスルファニルプロピル)アミドの粗生成物(105 mg)を得た。これとクロロギ酸フェニル(0.10 ml, 0.76 mmol)、トリエチルアミン(0.12 ml, 0.83 mmol)を用いて製造例5-2と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル (4-(1-(3-メチルスルファニルプロピル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(3-メチルスルファニルプロピル)カルバモイル-1H-インドール

10

20

30

40

50

ー5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物を得た。これとエチルアミン塩酸塩(141mg, 1.73mmol)、トリエチルアミン(0.5ml)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(17mg, 0.040mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.83 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.10 (2H, m), 3.35 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.24 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.99 (1H, s).

10

[0432]

実施例176 5-(2-(3,3-ジエチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド(145mg, 0.413mmol)、クロロギ酸フェニル(0.110ml, 0.909mmol)、トリエチルアミン(0.140ml, 1.03mmol)を用いて製造例5-2と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル(4-(1-(チアゾール-2-イル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル(4-(1-(チアゾール-2-イル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(267mg)を得た。この中間体(131mg)とジエチルアミン(0.120ml, 1.11mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物(74mg, 0.16mmol)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.01 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.28 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 6.66 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.60 (2H, m).

30

ESI-MS: 451.15 (M+H).

[0433]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例176-1 5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(225mg, 1.00mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム(120mg, 3.00mmol, 60% in oil)、フェニル N-(チアゾール-2-イル)カルバメート(286mg, 1.30mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)を用いて製造例5-1と同様の手法により、淡褐色油状物として標記化合物(145mg, 0.413mmol, 57.2%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.77 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 5.87 (2H, brs), 6.15 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

[0434]

実施例177 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール

50

ルー 1 - カルボン酸 チアゾール - 2 - イルアミド

実施例 176 で得られたフェニル (4 - (1 - (チアゾール - 2 - イル) カルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - (フェノキシカルボニル) カルバメートとフェニル (4 - (1 - (チアゾール - 2 - イル) カルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) カルバメートの混合物 (135 mg) とエチルアミン塩酸塩 (91 mg, 1.1 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (71 mg, 0.168 mmol) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.01 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, m), 8.01-8.06 (3H, m), 8.05 (1H, m), 8.62 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS: 423.23 (M+H).

[0435]

実施例 178 1 - エチル - 3 - (4 - (1 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) ウレア

(5 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) インドール - 1 - イル) - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン (0.66 g, 1.9 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.52 ml, 4.2 mmol)、トリエチルアミン (0.66 ml, 4.8 mmol) を用いて製造例 5 - 2 と同様の手法により、無色アモルファスとして、フェニル (4 - (1 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - (N - フェノキシカルボニル) カルバメートとフェニル (4 - (1 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - カルバメートの混合物 (1.09 g) を得た。この中間体 (177 mg) とエチルアミン塩酸塩 (0.122 g, 1.50 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (41 mg, 0.097 mmol) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=6.0 Hz), 2.21 (3H, s), 2.39 (4H, m), 3.12 (2H, m), 3.51 (4H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS: 423.27 (M+H).

[0436]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 178 - 1 フェニル (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボキシレート

1 - メチルピペラジン (5.5 ml, 50 mmol)、クロロギ酸フェニル (6.9 ml, 55 mmol)、ピリジン (4.5 ml, 55 mmol) を用いて製造例 2 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル:ヘキサン=2:1に懸濁させ、これを濾取、結晶をヘキサンで洗浄、乾燥することにより、淡橙色油状物として標記化合物 (9.7 g, 44 mmol, 88%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 2.34 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.56 (2H, m), 7.09 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.36 (2H, t, J=7.6 Hz).

[0437]

製造例 178 - 2 (5 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) インドール - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル) - (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (2.00 g, 8.88 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム (462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、フェニル (4-メチルピペラジン-1-イル) カルボキシレート (2.35 g, 10.7 mmol) を用いて製造例5-1と同様の反応を行い、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、ヘキサン：酢酸エチル=3：7～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=9：1) により精製し、無色アモルファスとして標記化合物 (0.66 g, 1.9 mmol, 21%) を得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.20 (3H, s), 2.39 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.84 (2H, m), 6.13 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=6.0 Hz).

[0438]

実施例179 1-エチル-3-(4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレア

5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-イル)-(モルホリン-4-イル)メタノン (0.60 g, 1.8 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.49 ml, 3.9 mmol)、トリエチルアミン (0.62 ml, 4.4 mmol) を用いて製造例5-2と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルろ過 (富士シリシアBW-300、酢酸エチル) 後減圧下濃縮することにより、淡黄色油状物として、フェニル (4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物 (1.11 g) を得た。この中間体 (173 mg) とエチルアミン塩酸塩 (122 mg, 1.50 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (73 mg, 0.178 mmol) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-D₆) δ (ppm) : 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.52 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.01 (1H, s).

ESI-MS : 410.57 (M+H).

[0439]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例179-1 フェニル (モルホリン-4-イル) カルボキシレート

モルホリン (4.4 ml, 50 mmol)、クロロギ酸フェニル (6.9 ml, 55 mmol)、ピリジン (4.5 ml, 55 mmol) を用いて製造例2-1と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300、ヘキサン：酢酸エチル=85：15～60：40) より、無色結晶として標記化合物 (8.9 g, 43 mmol, 86%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.57 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 3.75 (4H, m), 7.11 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.37 (2H, t, J=7.6 Hz).

[0440]

10

20

30

40

50

製造例 179-2 (5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-イル)-(モルホリン-4-イル)メタノン

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (2.00 g, 8.88 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム (462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、フェニル (モルホリン-4-イル)カルボキシレート (2.21 g, 10.7 mmol) を用いて製造例 5-1 と同様の反応を行い、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、ヘキサン：酢酸エチル=2：3～酢酸エチル) さらにシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300、ヘキサン：酢酸エチル=2：3～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=9：1) により精製し、無色結晶として標記化合物 (0.60 g, 1.8 mmol, 20%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.52 (4H, m), 3.68 (4H, m), 5.77 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 5.83 (2H, brs), 6.13 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

[0441]

実施例 180 1, 1-ジエチル-3-(4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル))-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレア

20

実施例 179 中間体として合成されたフェニル (4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル))-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル))-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物 (173 mg) とジエチルアミン (0.16 ml, 1.50 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (85 mg, 0.194 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.01 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 3.30 (4H, m), 3.53 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6.54 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.62 (1H, s).

30

ESI-MS : 438.25 (M+H).

[0442]

実施例 181 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 ピペリジン-4-イルアミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (144 mg, 0.639 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム (29 mg, 0.735 mmol, 60% in oil)、 α -ブチル (4-フェノキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)カルボキシレート (215 mg, 0.671 mmol) を用いて製造例 5-1 と同様の反応を行い、得られた α -ブチル 4-((5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート粗生成物を得た。この全量と、クロロギ酸フェニル (0.20 ml, 1.6 mmol)、トリエチルアミン (0.22 ml) を用いて製造例 5-2 と同様の反応を行い、反応終了後溶媒を減圧下留去した。この全量とエチルアミン塩酸塩 (260 mg, 3.92 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の反応を行い、酢酸エチル-水で分配した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。これをトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) に溶解し、室温で15

40

50

分間攪拌した後濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去、残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアNH、酢酸エチル：メタノール＝98：2～75：25）にて精製した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁後濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（43mg, 0.10mmol, 16%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.37–1.49 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.71 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.90–8.01 (3H, m), 8.02 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.99 (1H, s).

ESI-MS: 423.26 (M+H).

[0443]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例181-1 t-ブチル (4-フェノキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル) カルボキシレート

t-ブチル 4-アミノピペリジン-1-イルカルボキシレート (328mg, 1.64mmol)、クロロギ酸フェニル (0.226ml, 1.80mmol)、ピリジン (0.146ml, 1.80mmol) を用いて製造例2-1と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサン：酢酸エチル＝4：1に懸濁、濾取し、母液をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアBW-300、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～1：1）にて精製した。精製後得られた結晶をヘキサン：酢酸エチル＝4：1に懸濁、濾取した。先の結晶と合わせ、無色結晶として標記化合物（215mg, 0.671mmol, 40.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.22–1.34 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.77 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.84 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.35 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

ESI-MS: 343.15 (M+Na).

[0444]

実施例182 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (1-メチルピペリジン-4-イル) アミド

5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 ピペリジン-4-イルアミド (36mg, 0.085mmol、実施例181) をテトラヒドロフラン (2.0ml)、メタノール (1.0ml) に溶解し、37%ホルマリン水溶液 (0.036ml, 0.43mmol)、酢酸 (0.0098ml, 0.17mmol) を加えた。これに室温攪拌下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (27mg, 0.13mmol) を加え、30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-飽和重曹水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁後、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（25mg, 0.057mmol, 67%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.54–1.68 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.78 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.64 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.03 (1

10

20

30

40

50

H, dd, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.97 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.99 (1H, m).

ESI-MS: 437.37 (M+H).

[0445]

実施例 183 5-(2-(N-メチル-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸
メチルアミド (70 mg, 0.24 mmol) をテトラヒドロフラン (7.0 ml) に溶
解し、トリエチルアミン (0.039 ml)、4-ニトロフェニルクロロホルメート (5
7 mg, 0.28 mmol) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル
ー水に分配し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、4-(
ピロリジン-1-イル)ピペリジン (43 mg, 0.28 mmol) を加え、室温で24
時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルー水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫
酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH
, ヘキサノー酢酸エチルーメタノール系) にて精製した。得られた油状物をヘキサンにて
固化させ、得られた固形物をヘキサンに懸濁させ、濾取、結晶をヘキサンで洗浄、乾燥す
ることにより、淡黄色結晶として標記化合物 (51 mg, 0.11 mmol, 45%) を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.13-1.30
(2H, m), 1.65 (6H, m), 2.02 (1H, m), 2.42 (4H, m),
2.72 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 3.08 (3H, s),
3.53 (2H, m), 6.23 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$),
6.66 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$),
7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 8.11 (1H, d,
 $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$).

ESI-MS: 477.38 (M+H).

[0446]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 183-1 5-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール
ー1-カルボン酸 メチルアミド

N1-メチル-5-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ-1H-インドールカルボ
キサミド (5.00 g, 17.7 mmol、製造例 5-1) をエタノール (170 ml)
、N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1
-メタノール (2.64 g, 17.7 mmol) を加え、2時間加熱還流した。室温まで
放冷後、水素化ホウ素ナトリウム (1.49 g, 35.4 mmol) を加え、室温で2時
間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルー水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア
BW-300, ヘキサノー酢酸エチルーメタノール系) にて精製した。得られた結晶をア
セトン: ジエチルエーテル = 1:3 に懸濁させ、濾取、結晶をヘキサンで洗浄、乾燥す
ることにより、淡黄色結晶として標記化合物 (1.05 g, 3.55 mmol, 20.1%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.66 (3H, d,
 $J = 4.8 \text{ Hz}$), 2.82 (3H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 5.76 (1H, d, J
 $= 2.0 \text{ Hz}$), 6.10 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0 \text{ Hz}$), 6.36 (1H,
m), 6.65 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J = 2.4, 8$
 $.8 \text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.83 (2H, m), 8.13
(1H, m), 8.26 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$).

[0447]

実施例184 5-(2-(1-メチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-ニトロフェニル N-メチル-(4-(1-メチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート(105mg, 0.228mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解し、アンモニア水(0.5ml, 28.0%)を加え、室温で10.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノール：ジエチルエーテル=1：1(6ml)に懸濁させ、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(37mg, 0.11mmol, 48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.19 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.14 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

ESI-MS : 340.07 (M+H).

[0448]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例184-1 4-ニトロフェニル N-メチル-(4-(1-メチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート

製造例183-1で合成した5-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド(200mg, 0.675mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.100ml, 0.742mmol)、4-ニトロフェニルクロロホルメート(150mg, 0.742mmol)を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアBW-300, ヘキササン-酢酸エチル系)にて精製することにより、黄色油状物として標記化合物(210mg, 0.455mmol, 67.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.82 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.46 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.14 (1H, m), 8.22 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

[0449]

実施例185 5-(2-(3,3-ジエチル-1-メチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-ニトロフェニル N-メチル-(4-(1-メチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート(105mg, 0.228mmol、実施例184-1)、ジエチルアミン(0.028ml, 0.27mmol)を用いて実施例184と同様の反応を行い、無色アモルファスとして標記化合物(14mg, 0.035mmol, 16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.80 (6H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 3.03 (3H, s), 3.07 (4H, m), 6.11 (1H, s), 6.49 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.28 (

10

20

30

40

50

1H , d, $J = 9.0\text{Hz}$).

ESI-MS: 396.18 (M+H).

[0450]

実施例 186 5-(2-(3-エチル-1-メチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸
メチルアミド (500mg, 1.69mmol)、クロロギ酸フェニル (0.23ml, 1.9mmol)、トリエチルアミン (0.26ml, 1.9mmol) を用いて製造例 27-2 と同様の手法により、無色アモルファスとしてフェニル N-メチル-(4-(1-メチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート (324mg, 0.778mmol) を得た。本中間体 (125mg, 0.300mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) - トリエチルアミン (0.5ml) に溶解し、エチルアミン塩酸塩 (122mg, 1.50mmol) を加え、室温で終夜攪拌後 80℃ で 1.5 時間攪拌した。エチルアミン塩酸塩 (122mg, 1.50mmol) を加え 80℃ で 2 時間攪拌し、さらにエチルアミン塩酸塩 (122mg, 1.50mmol)、トリエチルアミン (0.5ml) を加え、80℃ で 0.5 時間攪拌した後、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (100ml) - 水 (50ml) に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 2 ~ 酢酸エチル) にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテル (10ml) - ヘキサン (50ml) に懸濁させ、濾取、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (41mg, 0.11mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.83 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.15 (2H, m), 3.19 (3H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.4, 6.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 9.27 (1H, m).

ESI-MS: 368.13 (M+H).

[0451]

実施例 187 6-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (100mg, 0.19mmol)、エチルアミン塩酸塩 (78mg, 0.96mmol)、トリエチルアミン (0.5ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (54mg, 0.15mmol, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.79 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.07-3.14 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J = 2.4, 5.8\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.96 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 9.02 (1H, s).

ESI-MS: 354.15 (M+H), 376.16 (M+Na).

[0452]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 187-1 4-(1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン

10

20

30

40

50

水素化ナトリウム (1.04 g, 26.0 mmol, 60% in oil) をジメチルスルホキシド (2.5 ml) に懸濁させ、室温、窒素気流下、6-ヒドロキシインドール (3.46 g, 26.0 mmol)、2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57 g, 20.0 mmol、国際公開第02/32872号パンフレット) を順次加え、160℃に昇温し、8.5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル (150 ml) - アンモニア水：水 = 1：1 (50 ml) に分配、有機層をアンモニア水：水 = 1：1、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300, 酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール = 93：7) にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (477 mg, 2.12 mmol, 10.6%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.76 (1H, s), 5.82 (2H, brs), 6.13 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 11.12 (1H, brs).

[0453]

製造例187-2 6-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (285 mg, 1.27 mmol)、水素化ナトリウム (63 mg, 1.58 mmol, 60% in oil)、フェニル N-メチルカルバメート (239 mg, 1.58 mmol) を用いて製造例5-1と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (315 mg, 1.12 mmol, 87.9%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.80 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 5.77 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.85 (2H, m), 6.14 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

30

[0454]

製造例187-3 フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート

6-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (315 mg, 1.12 mmol)、トリエチルアミン (0.51 ml, 3.7 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.42 ml, 3.4 mmol) を用いて製造例5-2と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物 (404 mg, 0.77 mmol, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.78 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.16 (4H, d, $J=7.8$ Hz), 7.29 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.42 (4H, t, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.15 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

40

[0455]

実施例188 6-(2-(3,3-ジエチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリ

50

ジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(100mg, 0.19mmol)、ジエチルアミン(0.10ml, 0.96mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(55mg, 0.14mmol, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.01 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.79 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.26-3.32 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.63 (1H, s).

ESI-MS: 382.21 (M+H).

[0456]

実施例189 6-(2-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(100mg, 0.19mmol)、2-ジエチルアミノエチルアミン(0.14ml, 0.96mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、淡黄色結晶として標記化合物(51mg, 0.12mmol, 63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.41-2.49 (6H, m), 2.79 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.14 (2H, m), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.16 (2H, m), 9.13 (1H, s).

ESI-MS: 425.29 (M+H).

[0457]

実施例190 6-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(100mg, 0.19mmol)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(148mg, 0.96mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(72mg, 0.16mmol, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.19-1.31 (2H, m), 1.63 (4H, m), 1.76 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.79 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 2.82 (2H, m), 3.92 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 9.12 (1H, s).

ESI-MS: 436.32 (M+H).

[0458]

実施例191 6-(6-(3-エチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

6-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルア

10

20

30

40

50

ミド (245 mg, 0.865 mmol)、トリエチルアミン (0.40 ml, 2.9 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.33 ml, 2.6 mmol) を用いて製造例 5-2 と同様の手法により、淡黄色結晶として中間体 (フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリミジン-6-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート、597 mg) を得た。この中間体 (143 mg)、エチルアミン塩酸塩 (88 mg, 1.1 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (43 mg, 0.12 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.80 (3H, s), 3.10 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.45 (1H, s).

ESI-MS: 355.27 (M+H), 377.26 (M+Na).

[0459]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 191-1 6-(1H-インドール-6-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン

水素化ナトリウム (200 mg, 5.00 mmol) をジメチルスルホキシド (8 ml) に懸濁させ、室温攪拌下、6-ヒドロキシインドール (666 mg, 5.00 mmol)、6-アミノ-4-クロロピリミジン (518 mg, 4.00 mmol) を順次加え、60°C で 2 時間、80°C で 1 時間、100°C で 1.5 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300, ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 98:2) にて精製し、得られた結晶を酢酸エチル (50 ml) に懸濁させ、室温で終夜攪拌した後、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (322 mg, 1.42 mmol, 35.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.56 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.72 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.05 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

[0460]

製造例 191-2 6-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

6-(1H-インドール-6-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン (320 mg, 1.41 mmol)、水素化ナトリウム (68 mg, 1.7 mmol, 60% in oil)、フェニル N-メチルカルバメート (257 mg, 1.70 mmol) を用いて製造例 5-1 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (245 mg, 0.865 mmol, 61.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.80 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 5.64 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.77 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.12 (1H, m).

[0461]

実施例 192 6-(6-(3,3-ジエチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例 191 で得られた中間体 (149 mg)、ジエチルアミン (0.11 ml, 1.1 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、乳白色結晶として標記化合物 (63 m

10

20

30

40

50

g, 0.16 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.80 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.33 (4H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.31 (1H, s).

ESI-MS: 383.23 (M+H), 405.26 (M+Na).

[0462]

実施例 193 6-(6-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

10

実施例 191 で得られた中間体 (164 mg)、2-ジエチルアミノエチルアミン (0.15 ml, 1.1 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、灰白色結晶として標記化合物 (63 mg, 0.15 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.44 (6H, m), 2.80 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.13 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.90 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.34 (1H, s), 9.63 (1H, s).

20

ESI-MS: 426.31 (M+H).

[0463]

実施例 194 6-(6-(4-(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例 191 で得られた中間体 (141 mg)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (167 mg, 1.08 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (59 mg, 0.13 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.22-1.34 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.80 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 2.88 (2H, m), 3.93 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.73 (1H, s).

30

ESI-MS: 464.36 (M+H).

[0464]

実施例 195 4-(6-(3-エチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (245 mg, 0.865 mmol)、トリエチルアミン (0.40 ml, 2.9 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.33 ml, 2.6 mmol) を用いて製造例 5-2 と同様の手法により、淡黄色結晶として中間体 (フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-4-イルオキシ)ピリミジン-6-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートおよびフェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-4-イルオキシ)ピリミジン-6-イル)カルバメートの混合物、379 mg) を得た。この中間体 (94 mg)、エチルアミン塩酸塩 (78 mg, 0.96 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (41 mg, 0.12 mmol) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (3H, t

50

, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.82 (3H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 3.12 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.31 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, m), 8.33 (1H, m), 9.48 (1H, s).

ESI-MS: 355.20 (M+H), 377.25 (M+Na).

[0465]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 195-1 6-(1H-インドール-4-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン

10

6-アミノ-4-クロロピリミジン (777 mg , 6.00 mmol), 4-ヒドロキシインドール (999 mg , 7.50 mmol), 水素化ナトリウム (300 mg , 7.50 mmol) を用いて、 100°C 、6時間にて製造例 191-1 と同様の反応を行うことにより、灰白色結晶として標記化合物 (568 mg , 2.51 mmol , 41.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.56 (1H, s), 6.13 (1H, m), 6.70 (2H, brs), 6.74 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.29 (2H, m), 8.05 (1H, s), 11.28 (1H, s).

[0466]

20

製造例 195-2 4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

6-(1H-インドール-4-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン (300 mg , 1.33 mmol), 水素化ナトリウム (83 mg , 2.1 mmol , $60\% \text{ in oil}$), フェニル N-メチルカルバメート (314 mg , 2.07 mmol) を用いて製造例 5-1 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (279 mg , 0.985 mmol , 74.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.82 (3H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 5.64 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.77 (2H, brs), 6.94 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.27 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.15 (1H, m).

30

[0467]

実施例 196 4-(6-(3,3-ジエチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例 195 で得られた中間体 (94 mg), ジエチルアミン (0.10 ml , 0.96 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (54 mg , 0.14 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.04 (6H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.82 (3H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 3.34 (4H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.41 (1H, d, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.34 (1H, s).

40

ESI-MS: 383.31 (M+H), 405.22 (M+Na).

[0468]

実施例 197 4-(6-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例 195 で得られた中間体 (94 mg), 2-ジエチルアミノエチルアミン (0.14 ml , 0.96 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記

50

化合物 (49 mg, 0.12 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.45 (6H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.14 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.65 (1H, br s).

ESI-MS: 426.27 (M+H).

[0469]

実施例 198 4-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例 195 で得られた中間体 (94 mg)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (148 mg, 0.96 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (57 mg, 0.12 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.22-1.35 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.45 (4H, m), 2.82 (3H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 2.89 (2H, m), 3.94 (2H, m), 6.40 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.28 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.76 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.35 (1H, s).

ESI-MS: 464.35 (M+H).

[0470]

実施例 199 5-(2-(3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

1-(4-クロロピリジン-2-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア (30 mg, 0.11 mmol) をエトキシエタノール (1.1 ml) に溶解し、ピリジン塩酸塩 (24 mg, 0.22 mmol)、5-アミノインドール-1-カルボン酸 メチルアミド (22 mg, 0.12 mmol、製造例 218-2) を加え、130°C で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を飽和重曹水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH, ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 3 ~ 酢酸エチル: メタノール = 93: 7) にて精製し、淡黄色粉末として標記化合物 (8 mg, 0.018 mmol, 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.54 (2H, m), 2.37-2.46 (6H, m), 2.83 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.16 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.73 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s), 8.81 (1H, m), 8.86 (1H, s).

ESI-MS: 438.36 (M+H).

[0471]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 199-1 フェニル (4-クロロピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート

2-アミノ-4-クロロピリジン (5.00 g, 38.9 mmol、国際公開第 02/32872 号パンフレット) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、トリエチルア

10

20

30

40

50

ミン (17.9 ml, 128 mmol) を加えた。これを水浴にて攪拌下、クロロギ酸フェニル (14.6 ml, 117 mmol) を滴下し、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルろ過に付し、濃縮後得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させた後、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (3.77 g, 10.2 mmol, 26.3%) を得た。母液を減圧下濃縮後、同様の操作を繰り返すことにより、淡黄色結晶 (二次晶) として標記化合物 (3.89 g, 10.5 mmol, 27.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.20 (4H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.30 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.44 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=1.6, 5.2\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$).

[0472]

製造例 199-2 1-(4-クロロピリジン-2-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア

フェニル (4-クロロピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (738 mg, 2.00 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (8.0 ml) に溶解し、N, N-ジエチル-1, 3-ジアミノプロパン (1.57 ml, 10.0 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH, ヘキサ-酢酸エチル-メタノール系) に付し、淡褐色油状物として標記化合物 (309 mg, 1.09 mmol, 54.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.54 (2H, m), 2.35-2.44 (6H, m), 3.16 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.31 (1H, m).

[0473]

実施例 200 5-(N-(2-(3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5-(N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (22 mg, 0.11 mmol)、1-(4-クロロピリジン-2-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア (30 mg, 0.11 mmol、製造例 199-2)、ピリジン塩酸塩 (25 mg, 0.22 mmol) を用いて実施例 199 と同様の手法により、淡黄色粉末として標記化合物 (6 mg, 0.013 mmol, 12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.51 (2H, m), 2.34-2.43 (6H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 6.11 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.40 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.14 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s), 8.78 (1H, brs).

ESI-MS: 452.38 (M+H).

[0474]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 200-1 5-(N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5-アミノインドール-1-カルボン酸 メチルアミド (22 mg, 0.11 mmol、

10

20

30

40

50

製造例 218-2) をメタノール (5.5 ml) に溶解し、ベンゾトリアゾール-1-イルメタノール (434 mg, 2.91 mmol) を加えた。直後に結晶が析出したため、メタノール (5.5 ml) を追加して溶解させ、室温で 1.25 時間攪拌した。その後 60℃ にて 1 時間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取、メタノールで洗浄、乾燥し、無色結晶 (421 mg) を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (4.2 ml) -メタノール (21 ml) 混合溶媒に溶解し、室温攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (99 mg, 2.63 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。ここに水素化ホウ素ナトリウム (99 mg, 2.63 mmol) を追加し、室温でさらに 12 時間攪拌した。先に得た結晶の母液を減圧下濃縮し得られた残渣と、水素化ホウ素ナトリウム (342 mg, 9.02 mmol) を用いて同様の反応を行った。両反応溶液を飽和重曹水-酢酸エチルに分配し、二つの有機層あわせて飽和重曹水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300, ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁させ、濾取、結晶を酢酸エチルで洗浄、乾燥することにより、淡桃色結晶として標記化合物 (255 mg, 1.25 mmol, 43.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.66 (3H, s), 2.78 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 5.32 (1H, br s), 6.42 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

[0475]

実施例 201 5-(2-(3,3-ジエチルウレイド)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (69 mg, 0.20 mmol) をテトラヒドロフラン (14 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.055 ml, 0.40 mmol) を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル (0.038 ml, 0.30 mmol) を加えた。この反応溶液のうち 7.0 ml を別容器に移し、これを減圧下濃縮した。これを N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解し、ジエチルアミン (0.031 ml, 0.30 mmol) を用いて実施例 27 と同様の反応を行い、得られた粗生成物を TLC プレート (富士シリシア NH、展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、淡黄色結晶として標記化合物 (2.0 mg, 0.005 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 3.33 (4H, m), 6.52 (1H, m), 6.72 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.40 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.18 (2H, m), 8.65 (1H, s), 10.03 (1H, s).

ESI-MS: 443.29 (M+H).

[0476]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 201-1 5-ニトロインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

水素化ナトリウム (802 mg, 20.0 mmol, 60% in oil) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に懸濁させ、5-ニトロインドール (2.50 g, 15.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。ここに、イソシアン酸フェニル (2.01 ml, 1.23 mmol) を加え、さらに室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水 (80 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、析出した結晶を濾取、水、ジエチルエーテルで順次洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (3.53 g, 12.3 mmol, 79.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.00 (1H, d

, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.16 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.40 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2 \text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 10.30 (1H, s).

[0477]

製造例 201-2 5-アミノインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-ニトロインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (3.53 g , 12.3 mmol) をエタノール (250 ml) に溶解し、水 (50 ml)、電解鉄粉 (2.75 g , 49.2 mmol)、塩化アンモニウム (5.26 g , 98.4 mmol) を加え、 80°C で2時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、ろ過、不溶物を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。これを、水-酢酸エチル+テトラヒドロフラン) に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて固化し、結晶をジエチルエーテルに懸濁させた後、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後乾燥することにより、淡赤色粉末として標記化合物 (681 mg , 2.71 mmol , 22.0%) を得た。母液を減圧下濃縮後、同様の操作を繰り返すことにより、淡赤色粉末 (二次晶) として標記化合物 (590 mg , 2.35 mmol , 19.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.80 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.34 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 9.79 (1H, s).

[0478]

製造例 201-3 5-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

2-アミノ-4-クロロピリジン (500 mg , 0.446 mmol) をN-メチルピロリドン (5.0 ml) に溶解し、ピリジン塩酸塩 (750 mg)、5-アミノインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (408 mg , 1.62 mmol) を加え、 100°C で6.5時間撹拌した。室温まで放冷後、反応溶液を飽和重曹水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH, ヘキササン-酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた淡黄色油状物をジエチルエーテルにて固化、結晶をジエチルエーテルに懸濁、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (188 mg , 0.464 mmol , 35.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.45 (2H, m), 5.99 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 6.10 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0 \text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6 \text{ Hz}$), 7.12 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.37 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0479]

実施例 202 5-(2-(3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (69 mg , 0.20 mmol 、製造例 201-3) をテトラヒドロフラン (14 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.055 ml , 0.40 mmol) を加えた後、氷冷撹拌下クロロギ酸フェニル (0.038 ml , 0.30 mmol) を加えた。この反応溶液のうち 7.0 ml を別容器に移した残りを減圧下濃縮した。これをN, N-ジメチル

ホルムアミド (1.0 ml) に溶解し、N, N-ジエチル-1, 3-ジアミノプロパン (0.047 ml, 0.30 mmol) を用いて実施例 201 と同様の反応を行い、得られた粗生成物を TLC プレート (富士シリシア NH、展開溶媒：酢酸エチル／エタノール = 10／1) にて精製し、得られた結晶を酢酸エチルに懸濁、濾取、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (3 mg, 0.006 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.53 (2H, m), 2.42 (6H, m), 3.18 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.38 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, m), 8.86 (1H, s), 10.01 (1H, s).

ESI-MS : 500.54 (M+H).

[0480]

実施例 203 5-(5-シアノ-2-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (60 mg, 0.16 mmol)、トリエチルアミン (0.056 ml, 0.41 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.082 ml, 0.66 mmol) を用いて製造例 5-2 と同様の反応を行った後、溶媒を減圧下濃縮した。これと 2-ジエチルアミノエチルアミン (0.115 ml, 0.81 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、淡黄色結晶として標記化合物 (63 mg, 0.12 mmol, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.92 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.38-2.46 (6H, m), 3.09 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.03 (1H, brs), 7.13 (1H, dd, $J=6.8, 7.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.38 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.65 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.21 (1H, brs), 10.06 (1H, s).

ESI-MS : 511.53 (M+H).

[0481]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 203-1 5-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン (200 mg, 1.30 mmol、製造例 215-2) をエトキシエタノール (13.0 ml) に溶解し、5-アミノインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (408 mg, 1.62 mmol、製造例 201-2)、ピリジン塩酸塩 (315 mg, 2.73 mmol) を加え、130℃で4時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を飽和重曹水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、ヘキサン：酢酸エチル = 2：3 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル：メタノール = 95：5) にて精製した。得られた淡黄色油状物をジエチルエーテルにて固化、結晶をジエチルエーテルに懸濁、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (171 mg, 0.464 mmol, 35.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.77 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.74 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.13 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.3

8 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0482]

実施例204 5-(5-シアノ-2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (60 mg, 0.16 mmol、製造例203-1)、トリエチルアミン (0.056 ml, 0.41 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.082 ml, 0.66 mmol)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (126 mg, 0.81 mmol) を用いて実施例203と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (73 mg, 0.13 mmol, 82%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17-1.28 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.73 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.42 (4H, m), 2.80 (2H, m), 3.87 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 10.06 (1H, s).

ESI-MS: 549.48 (M+H).

[0483]

実施例205 5-(N-(2-(3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド)-5-シアノピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5-(N-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (13 mg, 0.041 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.011 ml, 0.089 mmol)、トリエチルアミン (0.014 ml, 0.10 mmol)、N,N-ジエチル-1,3-ジアミノプロパン (0.032 ml, 0.21 mmol) を用いて実施例203と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (13 mg, 0.027 mmol, 67%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.41 (6H, m), 2.82 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.14 (2H, m), 3.29 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.27 (1H, s).

ESI-MS: 477.40 (M+H).

[0484]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例205-1 5-(N-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン (27 mg, 0.18 mmol、製造例215-2)、5-(N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (30 mg, 0.15 mmol)、ピリジン塩酸塩 (38 mg, 0.38 mmol) を用いて製造例203-1と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (13 mg, 0.041 mmol, 35.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.77 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.74 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.38 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0485]

実施例206 N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (116mg, 0.222mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液にアゼチジン塩酸塩 (104mg, 1.11mmol) とトリエチルアミン (0.155ml, 1.11mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し残渣をエーテル-ヘキサン = 1:1 混合溶媒にて洗浄、固体を濾取して標記化合物 (50mg) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.03-2.13 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.99 (4H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=2.2, 6.7\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 8.03-8.20 (1H, m), 8.28 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.88 (1H, s).

20

[0486]

実施例207 N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例55-1で合成された フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (120mg, 0.224mmol) と、N, N-ジメチルホルムアミド (1ml)、アゼチジン塩酸塩 (105mg, 1.12mmol)、トリエチルアミン (0.156ml, 1.12mmol) から実施例206と同様な手法により標記化合物 (50mg) を白色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.19 (3H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 2.04-2.13 (2H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.90 (4H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=1.9, 6.5\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=1.9, 8.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.21 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.88 (1H, s).

40

[0487]

実施例208 N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例68と同様の方法で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (228mg) にN, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、アゼチジン塩酸塩 (194mg, 2.07mmol)、トリエチルアミン (0.29ml, 2.08mmol) から実施例206と同様な

50

手法により標記化合物（80mg）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.59–0.65 (2H, m), 0.70–0.78 (2H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.73–2.82 (1H, m), 3.89 (4H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.23–8.30 (2H, m), 8.87 (1H, s).

[0488]

実施例209 N1-メチル-5-(2-((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例40で合成された N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (476mg) のジクロロメタン (3.5ml) 溶液にモルホリン (228mg, 1.64mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (372mg, 1.76mmol)、酢酸 (0.134ml, 2.34mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物 (110mg) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 479 (M+1), 958 (2M+1).

[0489]

実施例210 N1-メチル-5-(2-((4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例40で合成された N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (555mg, 1.36mmol) のジクロロメタン (3.7ml) 溶液にアゼチジン塩酸塩 (179mg, 2.00mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (434mg, 2.05mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶 (5mg) 及び標記化合物を含む混合物 410mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 449 (M+1), 897 (2M+1).

[0490]

実施例211 N1-メチル-5-(2-((4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例40で合成された N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (558mg) のジクロロメタン (4ml) 溶液にジエチルアミン (0.199ml, 1.92mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (436mg, 2.06mmol)、酢酸 (0.157ml, 2.74mmol) から実施例209と同様な手法により標記化合物 (20mg) を結晶として得た。また標記化合物を含む混合物 180mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 465 (M+1).

[0491]

10

20

30

40

50

実施例 212 N1-メチル-5-(2-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 40 で合成された N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (500 mg) のジクロロメタン (3.5 ml) 溶液に 4-ヒドロキシピペリジン (174 mg, 1.72 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (389 mg, 1.84 mmol)、酢酸 (0.141 ml, 2.46 mmol) から実施例 209 と同様な手法により標記化合物 (100 mg) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 493 (M+1), 985 (2M+1).

[0492]

実施例 213 N1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-プロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (477 mg, 1.54 mmol) とテトラヒドロフラン (5 ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.536 ml, 3.08 mmol) クロロギ酸フェニル (0.389 ml, 3.85 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) とピロリジン (0.27 ml, 3.23 mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン = 1:1 混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶 (40 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.65 (2H, m), 1.74-1.82 (4H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.7, 6.3 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.7, 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.23 (1H, t, J=7.1 Hz), 8.28 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.61 (1H, s).

[0493]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 213-1 N1-プロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (487 mg, 2.16 mmol、CAS No. 417722-11-3) の N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液に水素化ナトリウム; 60% oil (104 mg, 2.6 mmol) を室温攪拌下徐々に加えた。2 時間攪拌後フェニル N-プロピルカルバメート (465 mg, 2.6 mmol) を加え 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル-メタノール系) にて濾過して標記化合物を含む混合物 500 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 311 (M+1).

[0494]

実施例 214 N1-イソプロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-イソプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール

カルボキサミド (90 mg, 0.29 mmol) とテトラヒドロフラン (2 ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.121 ml, 0.868 mmol) クロロギ酸フェニル (0.08 ml, 0.633 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) とピロリジン (0.2 ml, 2.39 mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶 (65 mg) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.23 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.75-1.82 (4H, m), 3.28-3.46 (4H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.84-8.00 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.61 (1H, s).

[0495]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 214-1 N1-イソプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

20

窒素雰囲気下、国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (482 mg, 2.16 mmol, CAS No. 417722-11-3) とN, N-ジメチルホルムアミド (7 ml)、水素化ナトリウム; 60% oil (94 mg, 2.57 mmol)、フェニルN-イソプロピルカルバメート (460 mg, 2.57 mmol) を用いて製造例213-1と同様な方法で標記化合物の結晶220 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.22 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.97-4.08 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.94-7.96 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

30

[0496]

実施例 215 N1-メチル-5-(2-(メチルアミノカルボニル) アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 215-1 N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルオキシ) ニコチノニトリル (63 mg, 0.252 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解させ、水素化ナトリウム; 60% oil (11.6 mg, 0.29 mmol) を室温攪拌下徐々に加えた。30分攪拌後フェニルN-プロピルカルバメート (49.5 mg, 0.277 mmol) を加え3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル) にて精製して標記化合物 (12 mg) 及びN1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (17 mg) を得た。

40

N1-メチル-5-(2-(メチルアミノカルボニル) アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド;

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.58 (3H, d

50

, $J = 4.6 \text{ Hz}$), $2.86 (3\text{H}, \text{d}, J = 4.6 \text{ Hz})$, $7.15 (1\text{H}, \text{dd}, J = 2.0, 8.3 \text{ Hz})$, $7.20 - 7.28 (1\text{H}, \text{m})$, $7.51 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.0 \text{ Hz})$, $7.93 (1\text{H}, \text{d}, J = 3.0 \text{ Hz})$, $8.22 (1\text{H}, \text{q}, J = 4.6 \text{ Hz})$, $8.34 (3\text{H}, \text{d}, J = 8.3 \text{ Hz})$, $8.59 (1\text{H}, \text{s})$, $9.51 (1\text{H}, \text{s})$.

[0497]

N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドルカルボキサミド;

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): $2.85 (3\text{H}, \text{d}, J = 4.9 \text{ Hz})$, $5.59 (1\text{H}, \text{s})$, $6.72 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.6 \text{ Hz})$, $6.87 (2\text{H}, \text{brs})$, $7.13 (1\text{H}, \text{dd}, J = 1.6, 8.5 \text{ Hz})$, $7.49 (1\text{H}, \text{d}, J = 1.6 \text{ Hz})$, $7.92 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.6 \text{ Hz})$, $8.21 (1\text{H}, \text{q}, J = 4.9 \text{ Hz})$, $8.28 (1\text{H}, \text{s})$, $8.34 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.5 \text{ Hz})$.

[0498]

製造例 215-2 2-アミノ-4-クロロ-5-ヨードピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (4.72 g , 36.7 mmol) に N, N-ジメチルホルムアミド (47 ml)、N-ヨードスクシンイミド (10.7 g , 47.6 mmol) を加えて終夜攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて、有機相を分離し濃縮後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、エーテル-ヘキサン = 1 :

1 混合溶媒を加え固体を濾取して標記化合物 (7.0 g , 27.5 mmol) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): $4.56 (2\text{H}, \text{brs})$, $6.68 (1\text{H}, \text{s})$, $8.32 (1\text{H}, \text{s})$.

[0499]

製造例 215-3 2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン

製造例 215-2 で合成した 2-アミノ-4-クロロ-5-ヨードピリジン (1.93 g , 7.58 mmol) に 1-メチル-2-ピロリドン (20 ml)、シアン化亜鉛 (0.49 g , 4.17 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.3 g , 1.12 mmol) を加えて $130 - 135^\circ\text{C}$ で 5 時間攪拌した。反応系に約 0.28 % のアンモニア水 100 ml 、酢酸エチルを加えて有機層を分離し飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル) にて濾過して減圧濃縮し、残渣にエーテル-ヘキサン = 1 : 1 混合溶媒を加えて攪拌し、固体を濾取して標記化合物の結晶 (680 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): $5.03 (2\text{H}, \text{brs})$, $6.58 (1\text{H}, \text{s})$, $8.32 (1\text{H}, \text{s})$.

MS Spectrum (EI): $153 (\text{M})$.

[0500]

製造例 215-4 6-アミノ-4-(1H-5-インドリルオキシ)ニコチノニトリル

5-ヒドロキシインドール (313 mg , 2.35 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解させ、室温攪拌下水素化ナトリウム (90 mg , 2.25 mmol) を徐々に加えた。1 時間攪拌後製造例 215-3 で合成した 2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン (300 mg , 1.96 mmol) を加え、 120°C に加熱し、4 時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル) に付して目的物を含むフラクションを減圧濃縮しエーテルを加え、固体を濾取して、減圧乾燥し標記化合物 (95 mg , 0.38 mmol , 59 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): $5.59 (1\text{H}, \text{s})$, $6.48 (1\text{H}, \text{s})$, $6.82 (2\text{H}, \text{s})$, $6.92 (1\text{H}, \text{dd}, J = 2.0$

10

20

30

40

50

, 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.46 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.26 (1H, s), 11.30 (1H, s).

[0501]

実施例 216 N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 215 で合成した N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (20 mg) と テトラヒドロフラン (0.5 ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下 トリエチルアミン (0.121 ml, 0.868 mmol) クロロギ酸フェニル (0.08 ml, 0.633 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣の一部 (14 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml)、ピロリジン (0.013 ml) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1 混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶 (6 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.74 (4H, brs), 2.85 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.15-3.40 (4H, m), 6.72 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.20-8.26 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.63 (1H, s), 9.28 (1H, brs).

[0502]

実施例 217 N1-メチル-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 215 で合成した N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (15 mg, 0.049 mmol) と テトラヒドロフラン (0.5 ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下 トリエチルアミン (17 μl, 0.122 mmol) クロロギ酸フェニル (14 μl, 0.072 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣の一部 (14 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (28 mg, 0.18 mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1 混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶 (6 mg) を得た。MS Spectrum (ESI): 488 (M+1), 975 (2M+1).

[0503]

実施例 218 N1-メチル-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (50 mg, 0.16 mmol) を テトラヒドロフラン (1 ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下 トリエチルアミン (0.057 ml, 0.41 mmol) クロロギ酸フェニル (0.041 ml, 0.325 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加えこれを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (100 mg, 0.648 mmol) を加え室温にて終

夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアNH、酢酸エチル－メタノール系）にて精製し標記化合物（65mg, 0.134mmol）を得た。

MS Spectrum (ESI): 487 (M+1).

[0504]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 218-1 N1-メチル-5-ニトロ-1H-1-インドールカルボキサミド

5-ニトロインドール（0.841g, 5.19mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.5ml）溶液に水素化ナトリウム；60%oil（228mg, 5.7mmol）を室温攪拌下徐々に加え、フェニルN-メチルカルバメート（1.02g, 6.74mmol）を加え終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（ヘキサノン酢酸エチル系→酢酸エチル）にて精製して標記化合物600mgを得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.88 (3H, d, J=4.4Hz), 6.94 (1H, d, J=3.6Hz), 8.03 (1H, d, J=3.6Hz), 8.15 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 8.36-8.43 (2H, m), 8.59 (1H, d, J=2.4Hz).

[0505]

製造例 218-2 N1-メチル-5-アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 218-1 で合成したN1-メチル-5-ニトロ-1H-1-インドールカルボキサミド（0.32g, 1.46mmol）にメタノール6ml、水2ml、鉄0.32g、塩化アンモニウム0.64gを加え、2時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過、減圧下濃縮し標記化合物210mgを得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.79 (3H, d, J=4.4Hz), 4.73 (2H, brs), 6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.68 (1H, d, J=1.6Hz), 7.60 (1H, d, J=3.6Hz), 7.80-7.88 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz).

[0506]

製造例 218-3 N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 218-2 で合成したN1-メチル-5-アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド（198mg, 1.05mmol）に製造例 215-3 で合成した2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン（123mg, 0.80mmol）、エトキシエタノール（3ml）、ピリジン塩酸塩（186mg, 1.60mmol）を加え130℃にて3時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（ヘキサノン酢酸エチル系→酢酸エチル）にて精製して標記化合物（110mg, 0.359mmol）を得た。

MS Spectrum (ESI): 307 (M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.84 (3H, d, J=4.4Hz), 5.75 (1H, s), 6.39 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=3.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.82 (1H, d, J=3.2Hz), 8.04 (1H, s), 8.08-8.14 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 8.30 (1H, s).

[0507]

実施例 219 N1-メチル-5-(2-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド

10

20

30

40

50

）アミノ－５－シアノ－４－ピリジル）アミノ－１Ｈ－１－インドールカルボキサミド
 製造例 218-3 で合成した N1-メチル－５－（２－アミノ－５－シアノ－４－ピリジ
 ル）アミノ－１Ｈ－１－インドールカルボキサミド（36mg, 0.12mmol）をテ
 トラヒドロフラン（2ml）に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン（0.1ml
 , 0.72mmol）クロロギ酸フェニル（0.037ml, 0.29mmol）を加え
 、室温で２時間攪拌した。反応溶液に水を加えこれを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗
 浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に N, N-ジメチルホルムアミド
 （0.5ml）、N, N-ジエチルアミノエチルアミン（0.1ml）を加え室温にて終
 夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した
 。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシア NH、酢酸エチル－メ
 タノール系）にて精製し標記化合物（25mg, 0.056mmol）を得た。

10

MS Spectrum (ESI) : 449 (M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=6.8Hz), 2.37-2.50 (6H, m), 2.84 (3H, d, J=4.4Hz), 3.10 (2H, q, J=6.8Hz), 6.68 (1H, d, J=3.2Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=3.2Hz), 7.70 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=4.0Hz), 8.14 (1H, d, J=4.4Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.21 (1H, s).

[0508]

20

実施例 220 N1-ジエチル－２－メチル－５－（２－（４－（ピロリジン－１－イ
 ル）ピペリジン－１－イル）カルボニル）アミノ－５－シアノ－４－ピリジル）アミノ－
 １Ｈ－１－インドールカルボキサミド

N1-ジエチル－２－メチル－５－（２－アミノ－５－シアノ－４－ピリジル）アミノ－
 １Ｈ－１－インドールカルボキサミド（84mg, 0.249mmol）をテトラヒドロ
 フラン（1ml）に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン（0.2ml, 1.43
 mmol）クロロギ酸フェニル（0.079ml, 0.626mmol）を加え、室温で
 ２時間攪拌した。反応溶液に水を加えこれを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水
 硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣 128mg のうち 80mg に N,
 N-ジメチルホルムアミド（0.5ml）、４－（１－ピロリジニル）ピペリジン（17
 3mg, 0.111mmol）を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で
 分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマト（富士シリシア NH、酢酸エチル－メタノール系）にて精製し標記化合物（4
 5mg, 0.083mmol）を得た。

30

MS Spectrum (ESI) : 543.5 (M+1).

[0509]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 220-1 N1-ジエチル－２－メチル－５－ニトロ－１Ｈ－１－インドールカ
 ルボキサミド

２－メチル－５－ニトロインドール（0.841g, 5.19mmol）の N, N-ジメ
 チルホルムアミド（0.5ml）溶液に水素化ナトリウム；60%oil（94mg）を
 室温攪拌下徐々に加えジエチルカルバモイルクロリド（0.341ml）を加え 70℃に
 加熱して 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻して、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水
 、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲ
 ルカラムクロマト（富士シリシア NH、ヘキサン－酢酸エチル系→酢酸エチル）にて精製
 して標記化合物 420mg を得た。

40

MS Spectrum (ESI) : 330 (M+55).

[0510]

製造例 220-2 N1-ジエチル－２－メチル－５－アミノ－１Ｈ－１－インドールカ
 ルボキサミド

50

製造例 220-1 の N1-メチル-5-ニトロ-1H-1-インドールカルボキサミド (415 mg, 1.46 mmol) にメタノール 8 ml、水 2 ml、鉄粉 0.42 g、塩化アンモニウム 0.84 g を加え、2 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過、減圧下濃縮し標記化合物 322 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 246 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.25-3.40 (4H, m), 4.92 (2H, brs), 6.10 (1H, t, $J=0.8$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

[0511]

製造例 220-3 N1-ジエチル-2-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 220-2 の N1-ジエチル-2-メチル-5-アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (320 mg, 1.31 mmol) に製造例 215-3 の 2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン (140 mg, 0.92 mmol)、エトキシエタノール (2.5 ml)、ピリジン塩酸塩 (223 mg, 1.92 mmol) を加え 130°C にて 3 時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン-酢酸エチル系→酢酸エチル) にて精製して標記化合物 (110 mg, 0.359 mmol) を得た。

MS Spectrum (ESI): 363 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.05-1.20 (6H, m), 2.36 (3H, s), 3.25-3.40 (4H, m), 5.68 (1H, s), 6.35-6.37 (3H, m), 7.02 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.22 (1H, s).

[0512]

実施例 221 5-(5-ヨード-2-(3-メチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル N-(5-ヨード-4-(1-メチルアミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (597 mg, 0.919 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶解させ、0°C 攪拌下に 40% メチルアミン-メタノール溶液 (1.0 mL) を加え、その温度を保ちながら、さらに 30 分間攪拌した。反応終了液に水 (10 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄後、温風乾燥することにより、標記化合物 (367 mg, 0.787 mmol, 86%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.04 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 2.85 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.61 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.20 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.69 (1H, s), 9.78 (1H, brs).

[0513]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 221-1 N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 1-2 で合成された 4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミジナミン (

10

20

30

40

50

413mg, 1.83mmol)と製造例2-1で合成されたフェニル N-メチルカルバメート(332mg, 2.20mmol)から、製造例1-3と同様な手法により標記化合物(302mg, 1.07mmol, 58%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.84 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.57 (2H, brs), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.14 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

[0514]

製造例221-2 N1-メチル-5-(2-アミノ-5-ヨード-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(302mg, 1.07mmol)とN-ヨードスクシンイミド(301mg, 1.34mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解させ、室温攪拌下に1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=2:1)により精製し、標記化合物(224mg, 0.547mmol, 51%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.84 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.72 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33 (1H, s).

[0515]

製造例221-3 フェニル N-(5-ヨード-4-(1-メチルアミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート

N1-メチル-5-(2-アミノ-5-ヨード-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(205mg, 0.500mmol)をテトラヒドロフラン(5.0mL)に懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン(0.209mL, 1.50mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.188mL, 1.50mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和重曹水で分配し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶を析出させて濾取、通風乾燥することにより、標記化合物(207mg, 0.319mmol, 64%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.09 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.98-7.14 (4H, m), 7.17-7.34 (6H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.74 (1H, s).

[0516]

参考例1 N1-シクロプロピル-5-((2-((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載のN1-シクロプロピル-5-((2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド(400mg, CAS No. 417722-12-4)、2-クロロエチルイソシナネート150mg、テトラヒドロフラン5mlを80℃で1.5時間攪拌した。室温に戻しシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて

10

20

30

40

50

精製した。280mgの無色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.57–0.63 (2H, m), 0.70–0.75 (2H, m), 2.73–2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=5.6\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.8\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.34 (1H, brs), 9.19 (1H, s).

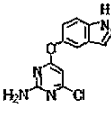
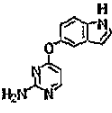
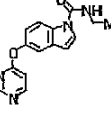
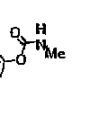
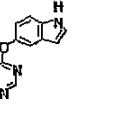
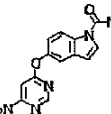
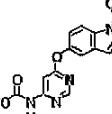
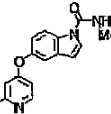
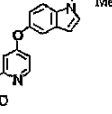
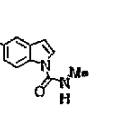
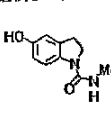
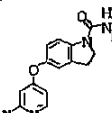
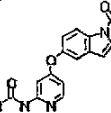
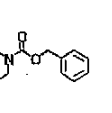
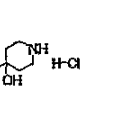
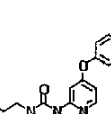
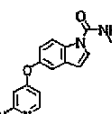
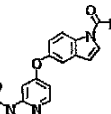
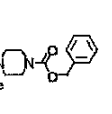
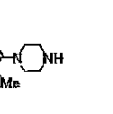
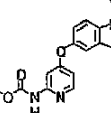
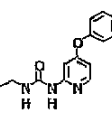
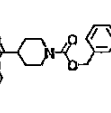
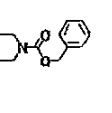
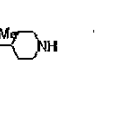
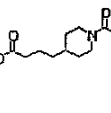
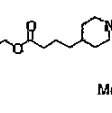
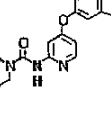
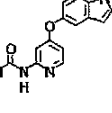
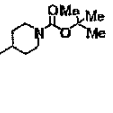
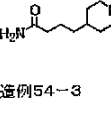
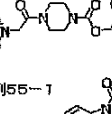
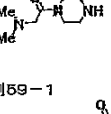
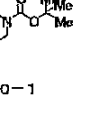
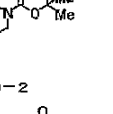
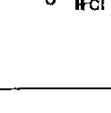
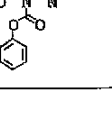
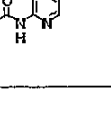
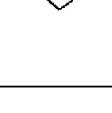
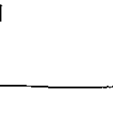
[0517]

10

以上の製造例、実施例および参考例において得られた化合物の構造式を以下の表5～表17に示す。

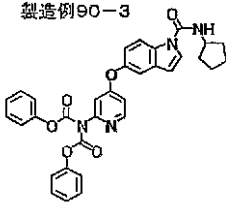
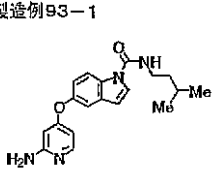
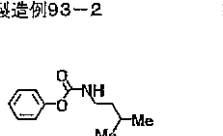
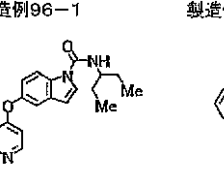
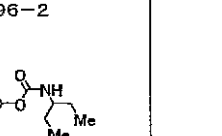
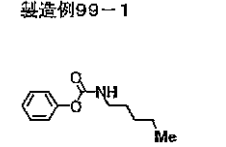
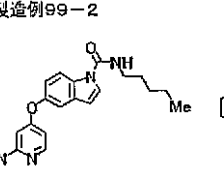
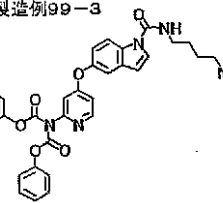
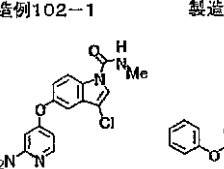
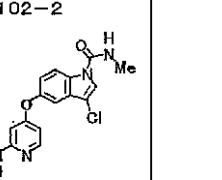
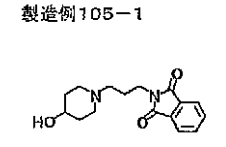
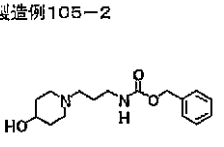
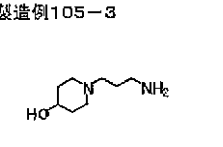
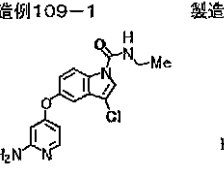
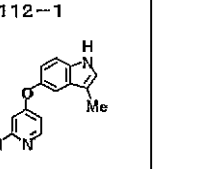
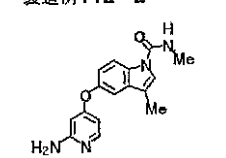
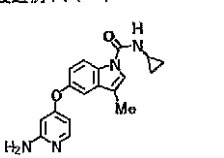
[0518]

[表 5]

製造例1-1 	製造例1-2 	製造例1-3 	製造例2-1 	製造例2-2 
製造例2-3 	製造例2-4 	製造例5-1 	製造例5-2 	製造例5-3 
製造例5-4 	製造例5-5 	製造例8-1 	製造例8-2 	製造例8-3 
製造例26-1 	製造例27-1 	製造例27-2 	製造例28-1 	製造例28-2 
製造例29-1 	製造例32-1 	製造例42-1 	製造例42-2 	製造例42-3 
製造例43-1 	製造例43-2 	製造例43-3 	製造例43-4 	製造例44-1 
製造例44-2 	製造例51-1 	製造例51-2 	製造例54-1 	製造例54-2 
製造例54-3 	製造例55-1 	製造例59-1 	製造例90-1 	製造例90-2 

[0 5 1 9]

[表 6]

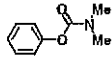
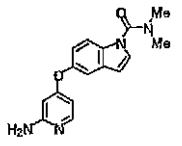
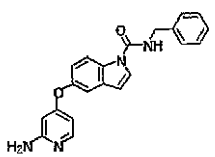
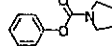
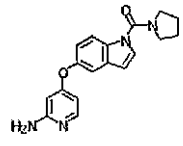
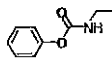
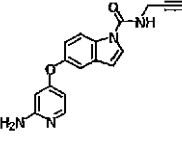
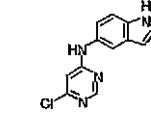
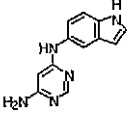
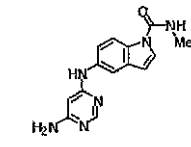
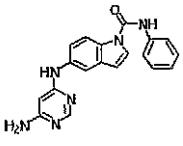
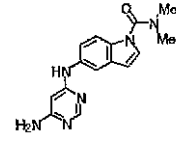
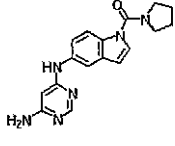
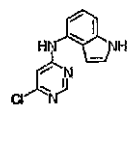
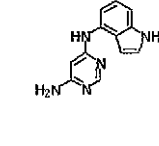
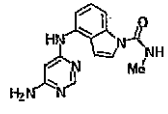
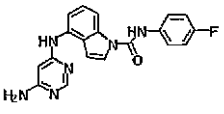
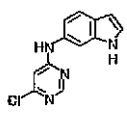
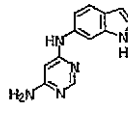
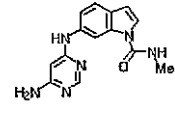
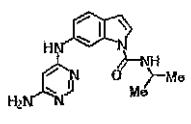
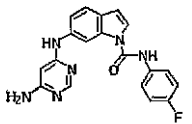
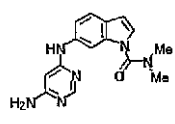
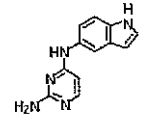
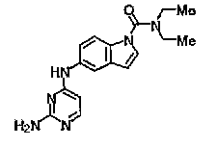
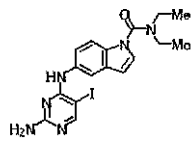
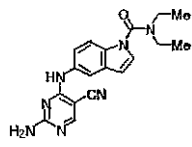
製造例90-3 	製造例93-1 	製造例93-2 	製造例96-1 	製造例96-2 
製造例99-1 	製造例99-2 	製造例99-3 	製造例102-1 	製造例102-2 
製造例105-1 	製造例105-2 	製造例105-3 	製造例109-1 	製造例112-1 
製造例112-2 	製造例114-1 			

10

20

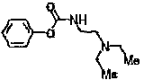
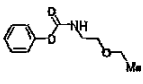
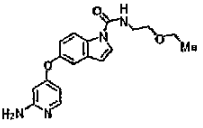
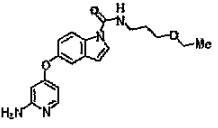
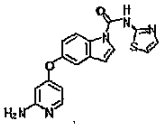
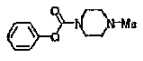
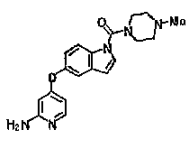
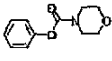
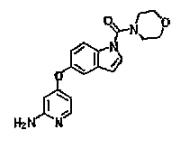
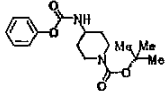
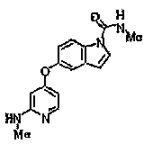
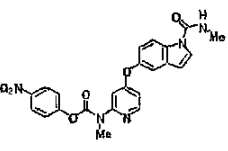
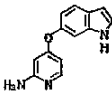
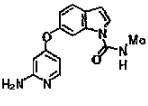
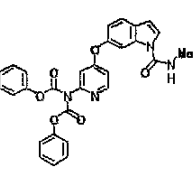
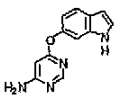
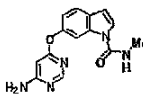
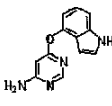
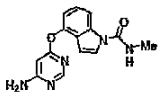
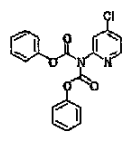
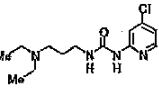
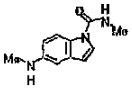
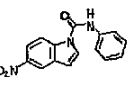
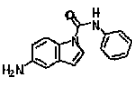
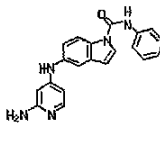
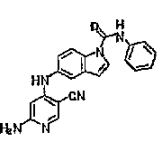
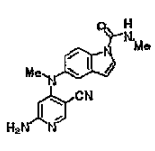
[0 5 2 0]

[表 7]

製造例131-1 	製造例131-2 	製造例134-1 	製造例135-1 	製造例135-2 
製造例137-1 	製造例137-2 	製造例140-1 	製造例140-2 	製造例140-3 
製造例146-1 	製造例149-1 	製造例151-1 	製造例156-1 	製造例156-2 
製造例156-3 	製造例159-1 	製造例161-1 	製造例161-2 	製造例161-3 
製造例163-1 	製造例165-1 	製造例167-1 	製造例168-1 	製造例168-2 
製造例169-1 	製造例170-1 			

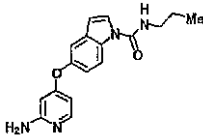
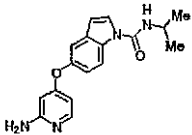
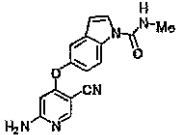
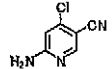
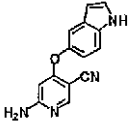
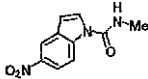
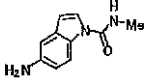
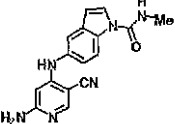
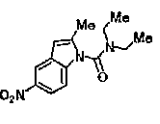
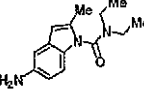
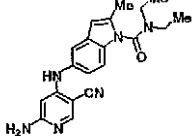
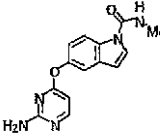
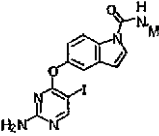
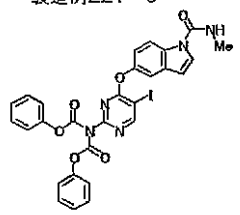
[0 5 2 1]

[表 8]

製造例 171-1	製造例 172-1	製造例 172-2	製造例 174-1	製造例 176-1
				
製造例 178-1	製造例 178-2	製造例 179-1	製造例 179-2	製造例 181-1
				
製造例 183-1	製造例 184-1	製造例 187-1	製造例 187-2	製造例 187-3
				
製造例 191-1	製造例 191-2	製造例 195-1	製造例 195-2	製造例 199-1
				
製造例 199-2	製造例 200-1	製造例 201-1	製造例 202-2	製造例 201-3
				
製造例 203-1	製造例 205-1			
				

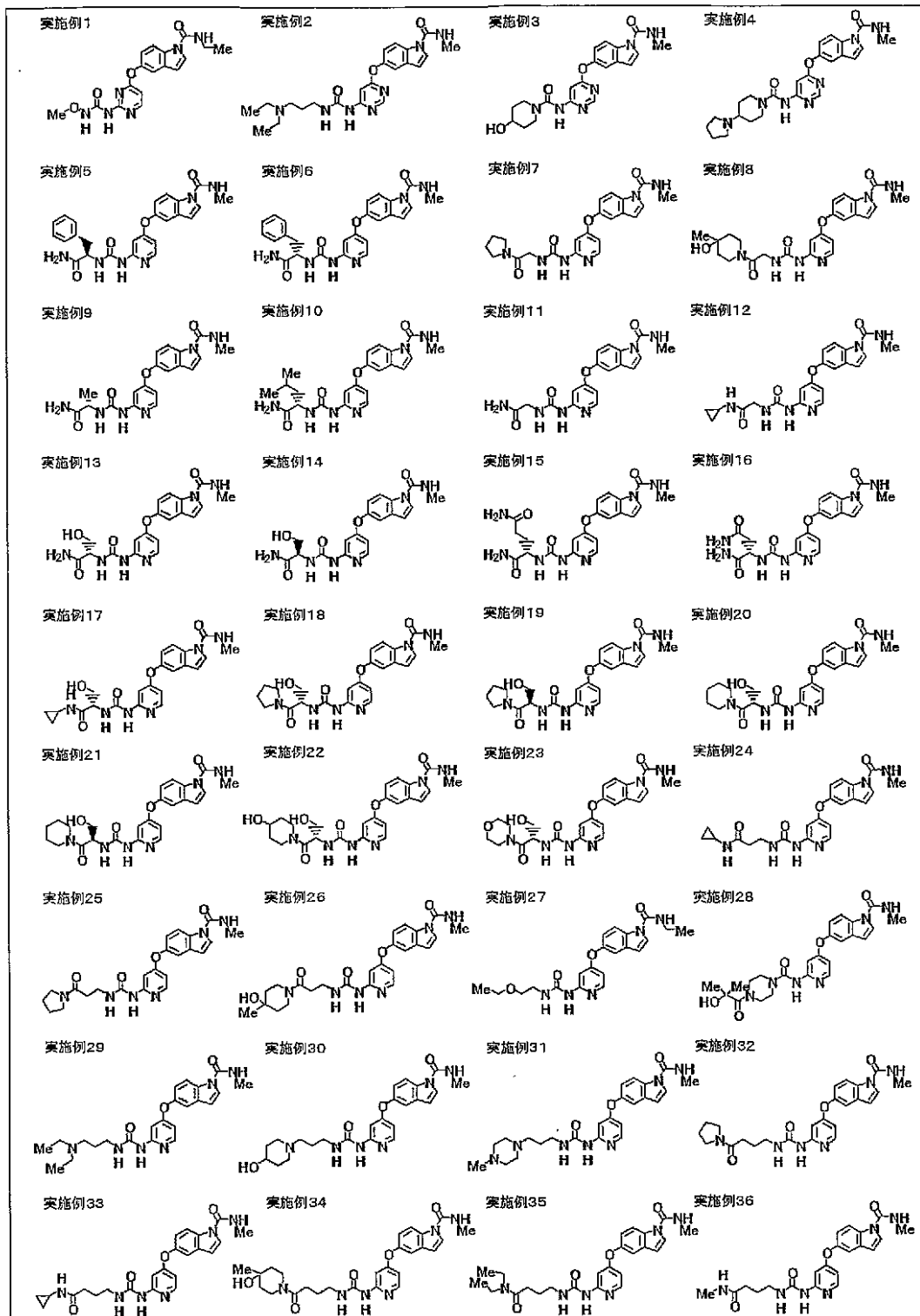
[0 5 2 2]

[表 9]

製造例213-1	製造例214-1	製造例215-1	製造例215-2	製造例215-3
				
製造例215-4	製造例218-1	製造例218-2	製造例218-3	製造例220-1
				
製造例220-2	製造例220-3	製造例221-1	製造例221-2	製造例221-3
				

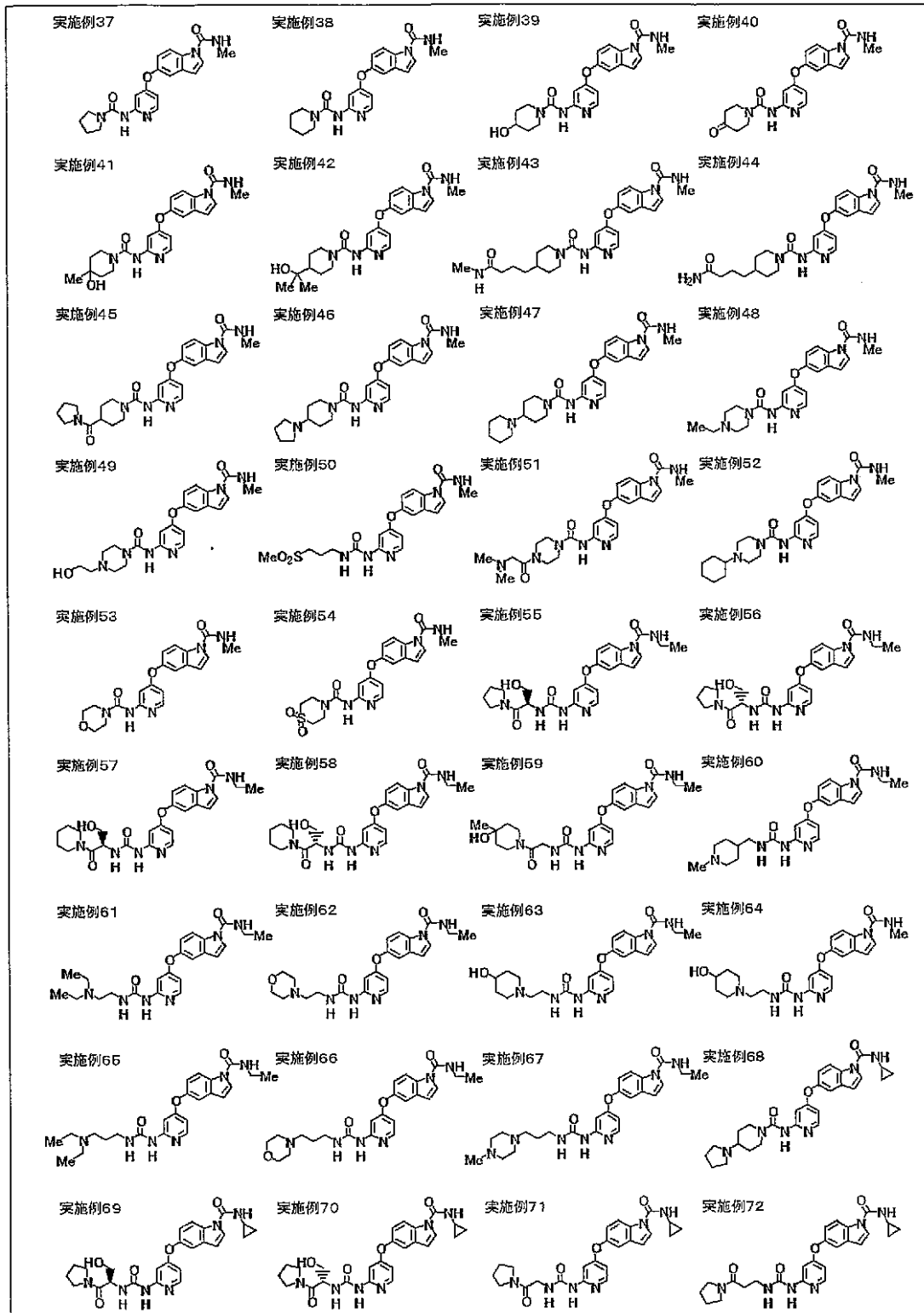
[0 5 2 3]

[表 10]



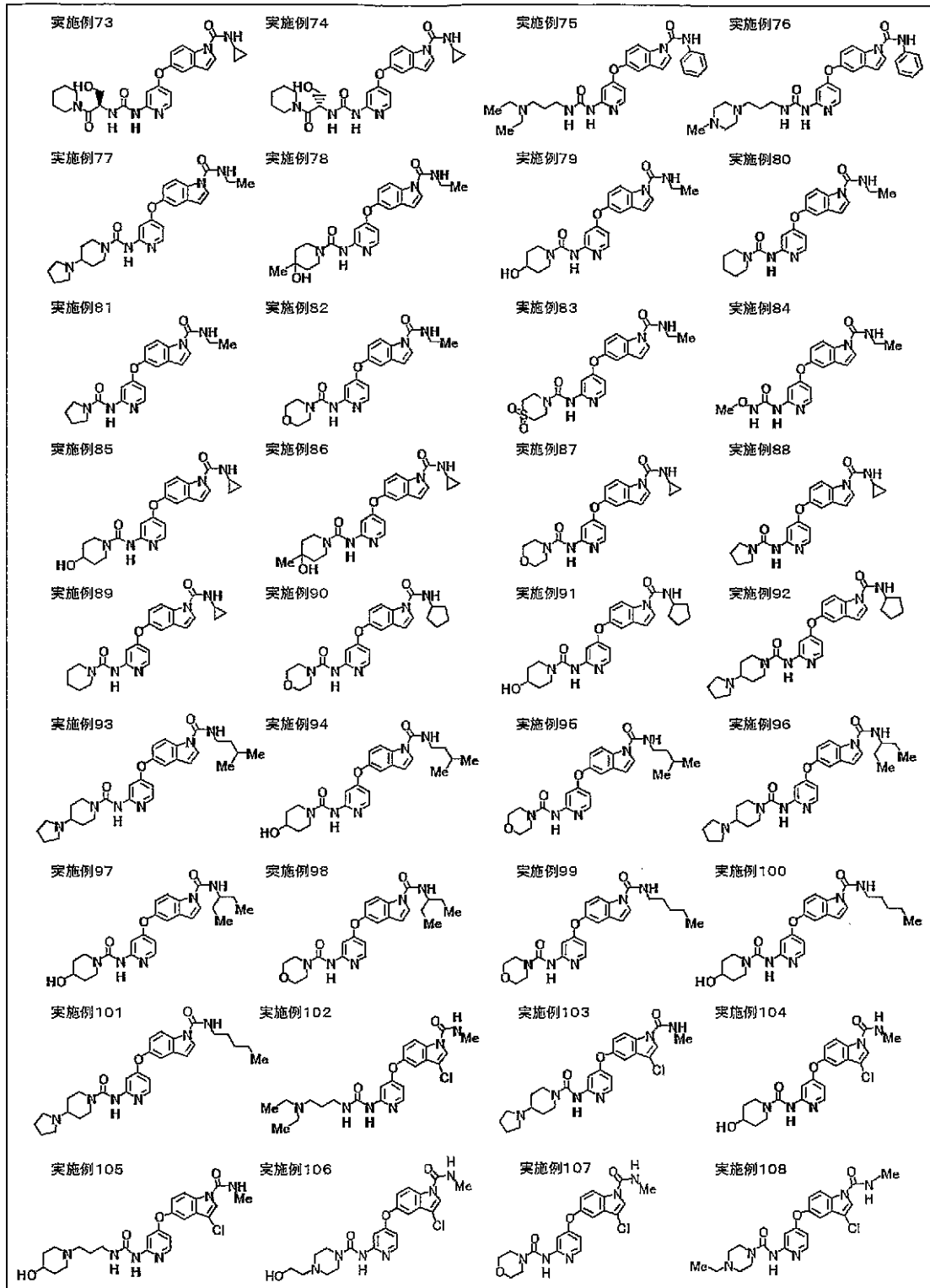
[0 5 2 4]

[表 1 1]



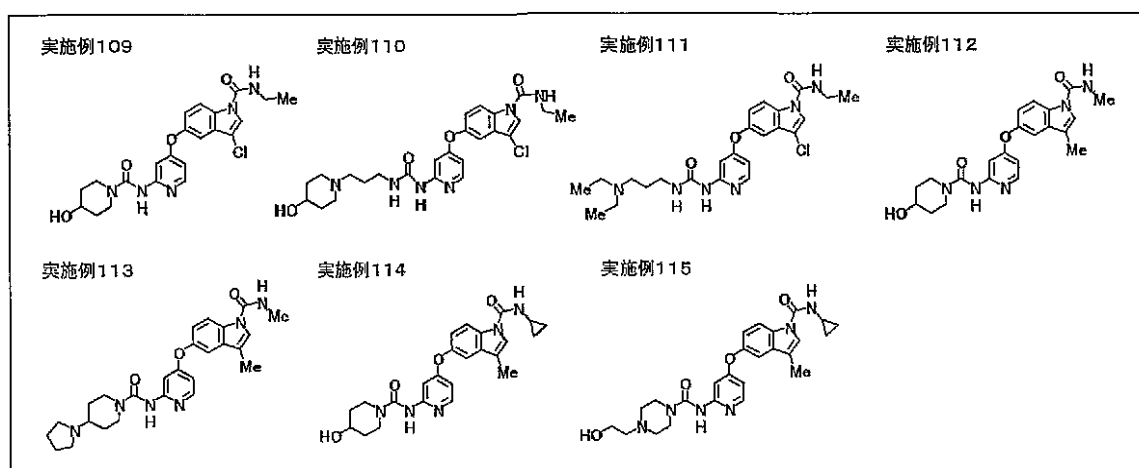
[0 5 2 5]

[表 1 2]



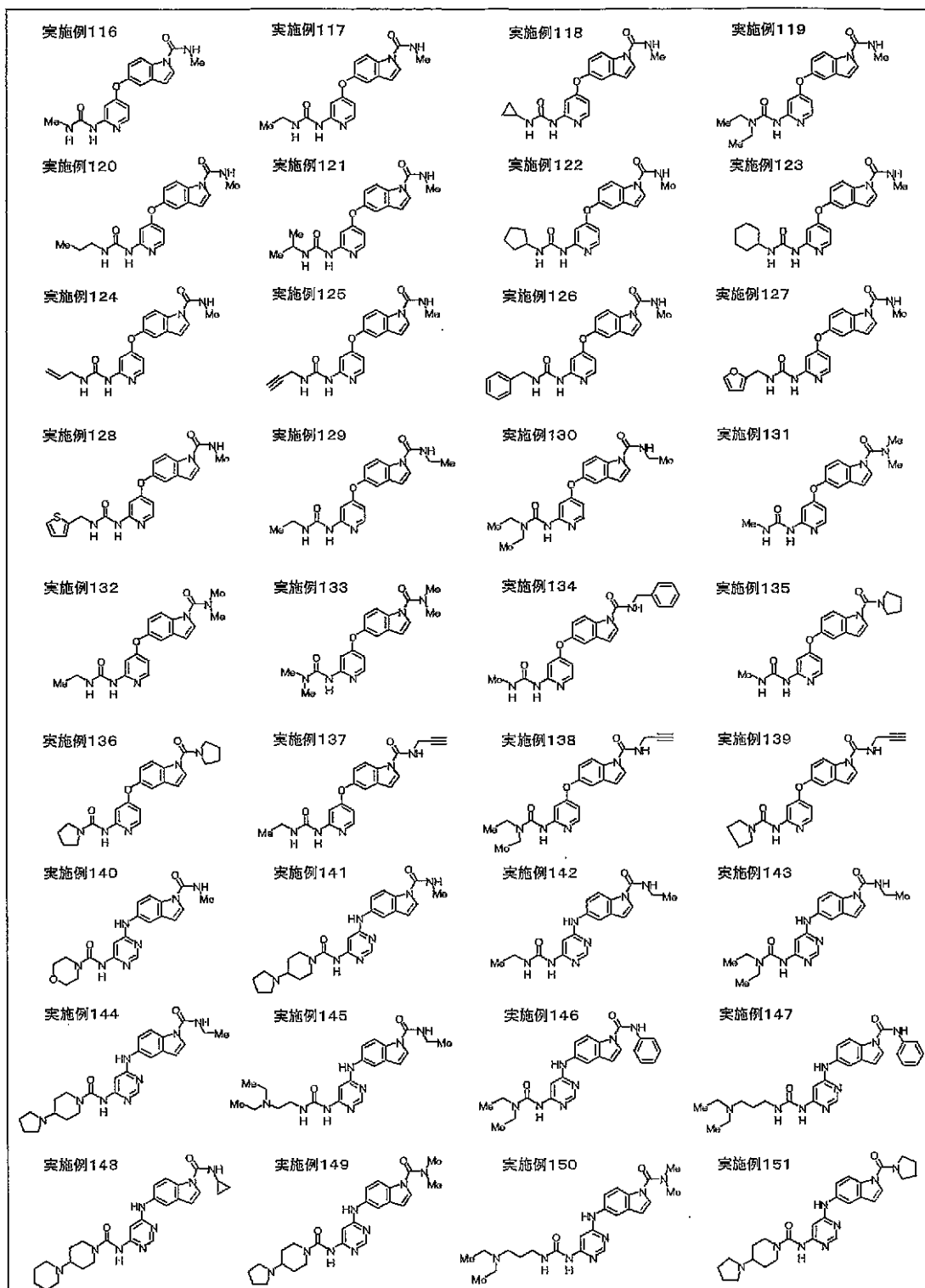
[0 5 2 6]

[表 13]



[0 5 2 7]

[表 14]



[0 5 2 8]

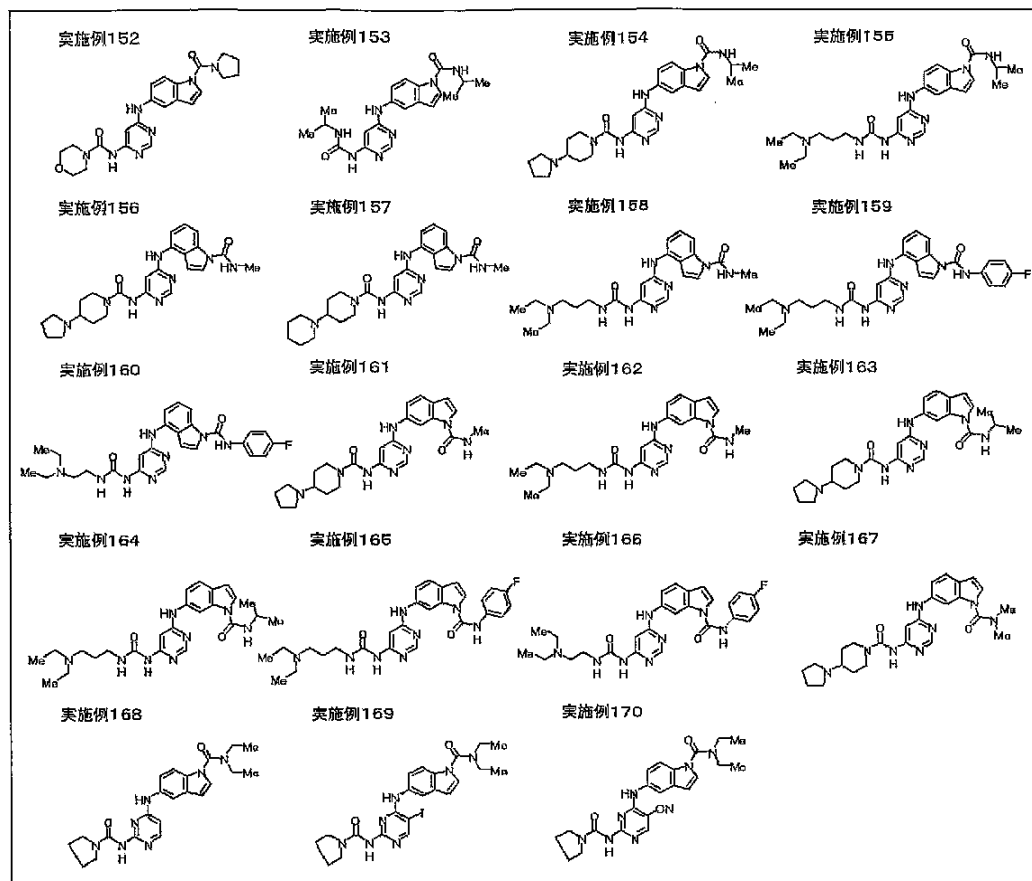
10

20

30

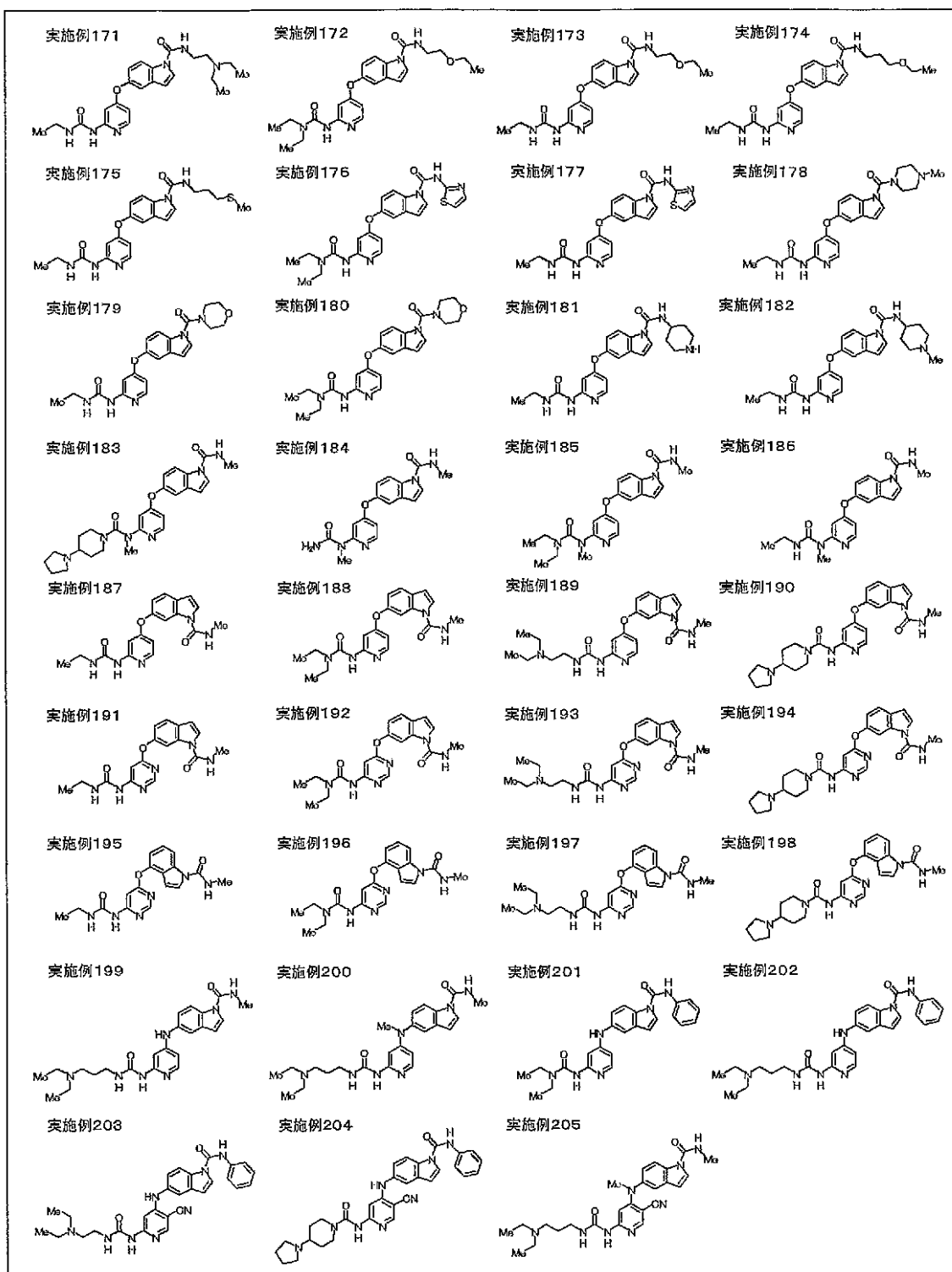
40

[表 15]



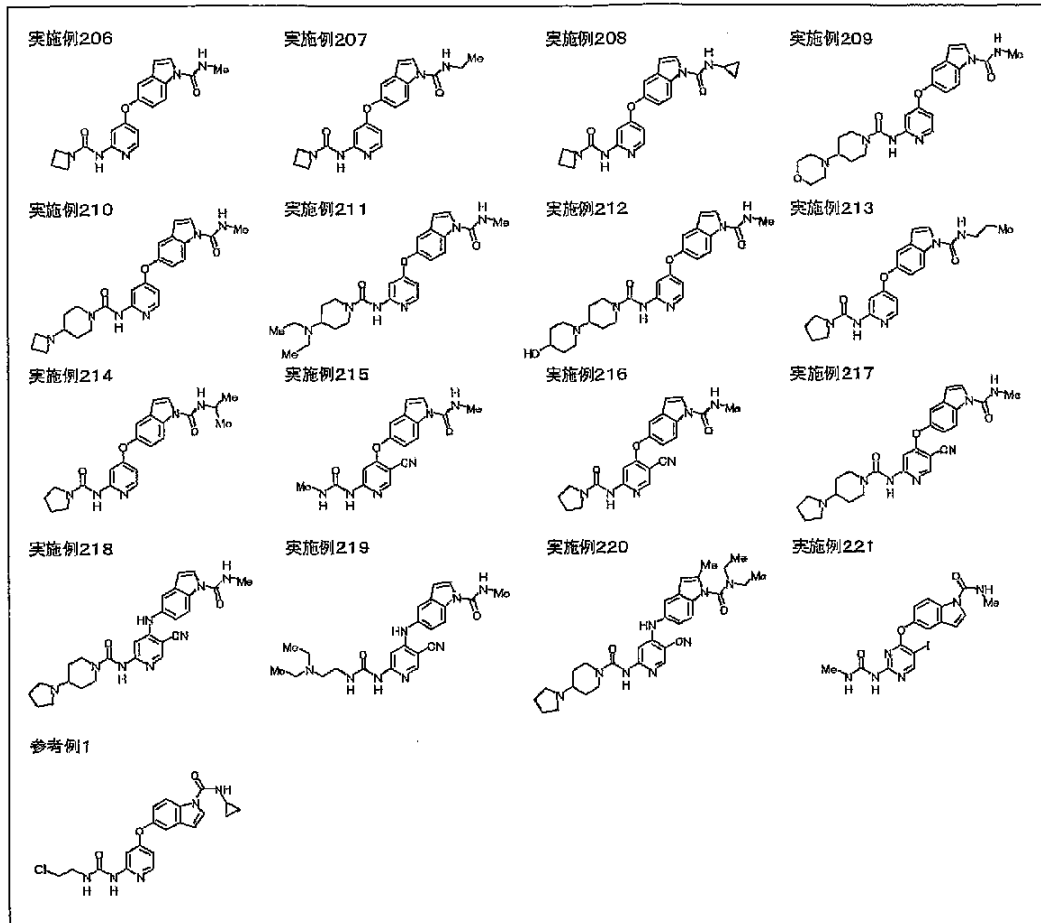
[0 5 2 9]

[表 16]



[0 5 3 0]

[表 17]



【産業上の利用可能性】

[0531]

本発明により、(1) VEGFならびにFGFによって誘導される血管内皮細胞の管腔形成の強力な抑制作用、(2) VEGFならびにFGFに対する受容体キナーゼの強い抑制作用などの作用を有し、かつ医薬としても有用性の高い新規な化合物を供給することが可能となる。

[0532]

なお、内皮細胞の管腔形成は血管新生における重要なプロセスであり、その阻害作用を有する化合物は血管新生抑制作用を有する。さらに、生体における血管新生はVEGFならびにFGFを代表とする複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている(Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hanemaaijer R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF- α , bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.)。

[0533]

したがって、癌細胞などにより産生されるVEGFならびにFGFにより誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。また、本発明に係る化合物は、血管新生阻害剤として極めて有用であり、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤または

糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤として有用である。

[0 5 3 4]

なお、本発明に係る化合物を抗腫瘍剤として用いる場合、腫瘍として、例えば膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌が挙げられ、特に胃癌、大腸癌、前立腺癌または腎癌が好ましい。

【配列表】

0004183193000001.xml

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)		A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		A 6 1 P 35/04	
		C 0 7 D 401/14	

- (72)発明者 松倉 正幸
茨城県つくば市東光台2丁目9-10
- (72)発明者 宮崎 和城
茨城県つくば市稲荷前9-7-211
- (72)発明者 高橋 恵子
茨城県牛久市田宮3丁目10-7-512
- (72)発明者 鎌田 淳一
茨城県つくば市桜1丁目13-9-405
- (72)発明者 福田 吉男
茨城県つくば市松代2丁目25-3-403

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 国際公開第02/032872 (WO, A1)
欧州特許出願公開第00405425 (EP, A1)
特開平03-115263 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
CAplus(STN)
MARPAT(STN)
REGISTRY(STN)