

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-516976

(P2008-516976A)

(43) 公表日 平成20年5月22日(2008.5.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 237/48 (2006.01)	C07C 237/48 CSP	4C033
C07C 275/26 (2006.01)	C07C 275/26	4C055
C07C 275/28 (2006.01)	C07C 275/28	4C086
C07C 311/20 (2006.01)	C07C 311/20	4C204
C07C 311/29 (2006.01)	C07C 311/29	4C206
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-536986 (P2007-536986)	(71) 出願人	503211596
(86) (22) 出願日	平成17年10月14日 (2005.10.14)		バイエル・フアーマシユーチカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月12日 (2007.4.12)		アメリカ合衆国コネチカット州06516
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/037209		ウエストヘブン・モーガンレーン400
(87) 国際公開番号	W02006/062580	(74) 代理人	100060782
(87) 国際公開日	平成18年6月15日 (2006.6.15)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	60/619,072	(72) 発明者	ワング, ヤミン
(32) 優先日	平成16年10月15日 (2004.10.15)		アメリカ合衆国コネチカット州06482
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	リ, テインデイ
			アメリカ合衆国コネチカット州06516
			ウエストヘブン・ワルトンプレイス102
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗増殖活性を有するインダンアミド

(57) 【要約】

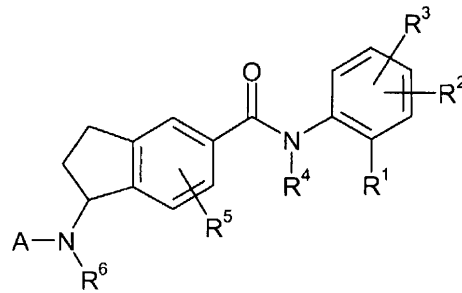
本発明は新規化合物、およびその調製法および障害、特に過増殖障害を処置する薬剤を調製するためのそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



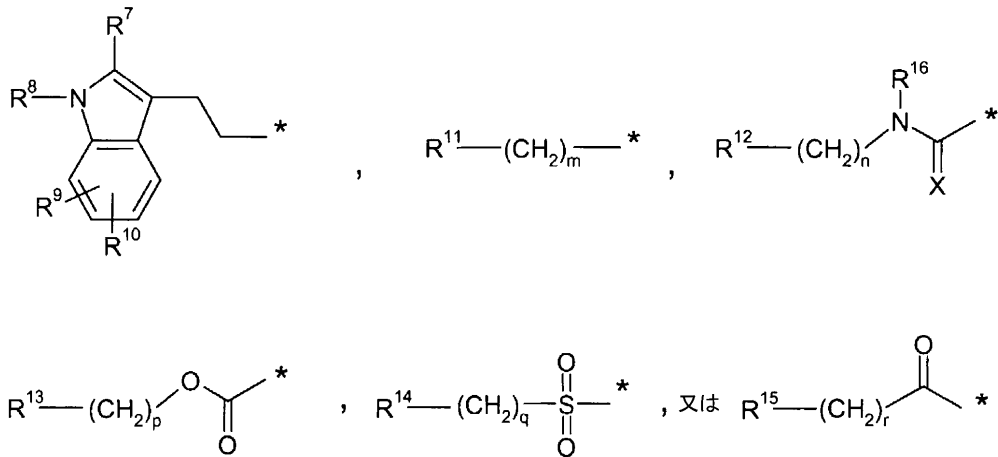
(I)

10

[式中、

A は

【化 2】



20

30

を表し；

m、n、p、q および r は 0、1、2 または 3 を表し；

R¹ はヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを表し；R² は水素、アルキルまたはハロゲンを表し；R³ は水素、アルキルまたはハロゲンを表し；R⁴ は水素またはアルキルを表し；R⁵ は水素、アルキルまたはハロゲンを表し；R⁶ は水素を表すか、あるいは

R⁶ はアルキルを表し、ここでアルキルはハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されることができ；あるいは

40

R⁶ はアルキルカルボニルを表すか；あるいはR⁶ はアルキルアミノカルボニルを表すか；あるいはR⁶ はアルキルスルホニルを表し；R⁷ は水素またはアルキルを表し；R⁸ は水素またはアルキルを表し；R⁹ は水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシを表し；R¹⁰ は水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシを表し；R¹¹ は水素、フェニルまたはベンズチアゾリルを表し；R¹² は場合により、アルキル、アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択さ

50

れる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいピリジル、チアゾリルまたはインドリルを表すか；あるいは

R^{1 2} は場合により、アルキル、アルコキシ、ハロおよびアミノからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいフェニルを表し；

R^{1 3} は場合により、アルキル、アルコキシおよびハロからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいピリジルまたはフェニルを表し；

R^{1 4} は場合により、アルキル、アルコキシおよびハロからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいアルキルまたはフェニルを表し；

R^{1 5} は水素、場合により、アルキル、アルコキシおよびハロからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいピリジル、ピリジロキシ、フェノキシまたはフェニルを表し；

R^{1 6} は水素またはアルキルを表し；

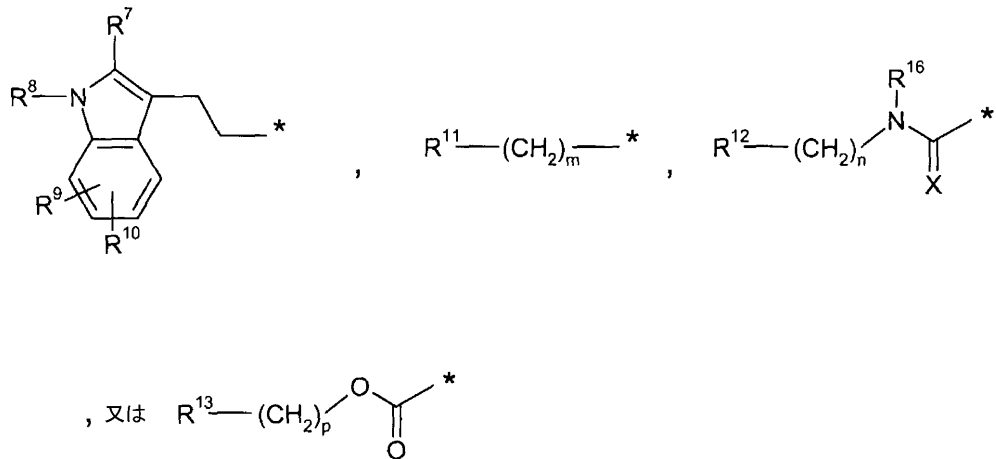
X は酸素または硫黄を表す]

の化合物、またはその製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

A が

【化 3】



を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ がヒドロキシまたはアミノを表し；

R² が水素を表し；

R³ が水素を表し；

R⁴ が水素を表し；

R⁵ が水素を表し；

R⁶ が水素を表すか、あるいは

R⁶ がアルキルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

障害を処置するための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの製薬学的に許容され得る、製薬学的に安全な担体または賦形剤と組み合わせた請求項 5 に記載の製薬学的組成物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の製薬学的組成物の調製法であって、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物を少なくとも 1 つの製薬学的に許容され得る、製薬学的に安全な担体または賦形剤と組み合わせ、組み合わせ物を混合し、そして組み合わせ物を適切な投与形態にするこ

10

20

30

40

50

とを含んでなる上記調製方法。

【請求項 8】

過増殖障害の処置用の製薬学的組成物を調製するための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

過増殖障害の処置用の請求項 5 に記載の製薬学的組成物。

【請求項 10】

処置が必要な哺乳動物に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含んでなる、哺乳動物の疾患または状態を処置する方法。

【請求項 11】

処置が必要な哺乳動物に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含んでなる、哺乳動物の過増殖障害を処置する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2004年10月15日に出版された特許文献1の利益を主張し、その内容は引用により全部、本明細書に編入する。

【0002】

本発明は新規化合物、およびそれらの調製法、および障害、特に過増殖(hyper-proliferative)障害を処置する薬剤を調製するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

様々なベンズアミドが抗増殖性剤として特許文献2(アストラゼネカ:AstraZeneca)、特許文献3(アストラゼネカ)、特許文献4(メチルジーン:MethylGene)、特許文献5(メチルジーン)、特許文献6(メチルジーン)、特許文献7(メチルジーン)、特許文献8(メチルジーン)、特許文献9(ロッシュ:Roche)、特許文献10(ロッシュ)、特許文献11(三共:Sankyo)、特許文献12(三井:Mitsui)および特許文献13(シェーリング社:Schering AG)に開示されてきた。

【参考文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許仮出願第60/619,072号明細書

【特許文献2】国際公開第2003/092688号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2003/087057号パンフレット

【特許文献4】米国2004/0142953号明細書

【特許文献5】国際公開第2002/069947号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2003/024448号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2004/069823号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2004/035525号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2004/052838号パンフレット

【特許文献10】国際公開第2004/069803号パンフレット

【特許文献11】日本国特許出願公開第2003/137866号公報

【特許文献12】日本国特許出願公開平成11年302173号公報

【特許文献13】国際公開第2004/058234号パンフレット

【発明の開示】

【0005】

1つの態様では、本発明は式(I)

【0006】

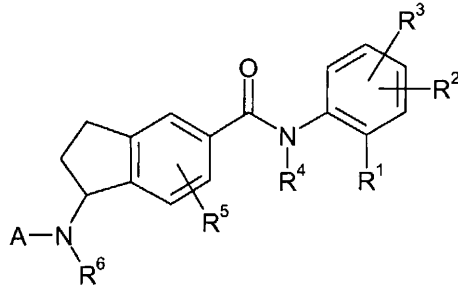
10

20

30

40

【化1】



(I)

10

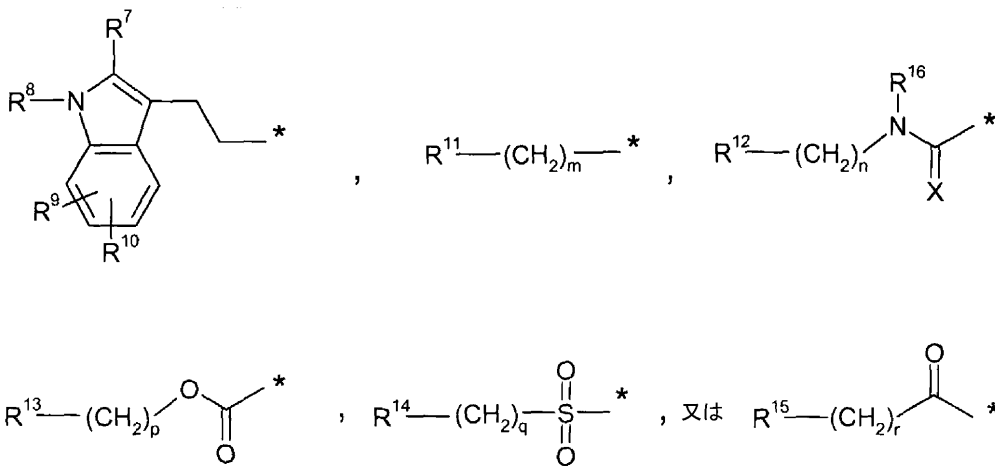
【0007】

[式中、

Aは

【0008】

【化2】



20

【0009】

30

を表し；

m、n、p、qおよびrは0、1、2または3を表し；

R¹はヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを表し；R²は水素、アルキルまたはハロゲンを表し；R³は水素、アルキルまたはハロゲンを表し；R⁴は水素またはアルキルを表し；R⁵は水素、アルキルまたはハロゲンを表し；R⁶は水素を表すか、あるいは

R⁶はアルキルを表し、ここでアルキルはハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されることができ；あるいは

40

R⁶はアルキルカルボニルを表すか；あるいはR⁶はアルキルアミノカルボニルを表すか；あるいはR⁶はアルキルスルホニルを表し；R⁷は水素またはアルキルを表し；R⁸は水素またはアルキルを表し；R⁹は水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシを表し；R¹⁰は水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシを表し；R¹¹は水素、フェニルまたはベンズチアゾリルを表し；R¹²は場合によりアルキル、アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択され

50

る 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいピリジル、チアゾリルまたはインドリルを表すか；あるいは

R^{1 2} は場合によりアルキル、アルコキシ、ハロおよびアミノからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいフェニルを表し；

R^{1 3} は場合によりアルキル、アルコキシおよびハロからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいピリジルまたはフェニルを表し；

R^{1 4} は場合によりアルキル、アルコキシおよびハロからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいアルキルまたはフェニルを表し；

R^{1 5} は水素、場合によりアルキル、アルコキシおよびハロからなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されてもよいピリジル、ピリジロキシ、フェノキシまたはフェニルを表し；

R^{1 6} は水素またはアルキルを表し；

X は酸素または硫黄を表す]

の化合物、またはその製薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0010】

本発明の化合物は、所望する種々の置換基の位置および性質に応じて 1 もしくは複数の不斉中心を持つことができる。不斉炭素原子は (R) または (S) の立体配座で存在し得る。ある場合には不斉は所定の結合、例えば具体的な化合物の二つの置換芳香環を結合する中心結合の限定された回転により存在することができる。また環上の置換基はシスまたはトランス形のいずれかで存在することができ、そして二重結合上の置換基は = Z または = E 形で存在することができる。すべてのそのような立体配座 (エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む) が本発明の範囲内にあることが意図される。好ましい化合物は、より望ましい生物活性を生じる本発明の化合物の絶対的な立体配座を有するものである。また本発明の化合物の分離された、純粋な、または部分的に精製された異性体またはラセミ混合物も本発明の範囲内に含まれる。該異性体の精製および該異性体混合物の分離はこの分野で既知の標準技術によって達成することができる。

【0011】

1 もしくは複数の不斉中心を含む化合物について、(±)、(+) または (-) はそれぞれラセミ混合物、正の旋光度を持つエナンチオマー、または負の旋光度を持つエナンチオマーを記載するために使用される。構造または化学式名の前に (+) または (-) 記号が無いならば、記載する化合物は示す相対的な立体化学を有するラセミ混合物である。

【0012】

また本発明は化合物の構造に依存して、化合物の互変異性体に関する。

【0013】

本発明の目的のための塩は、好ましくは本発明の化合物の製薬学的に許容され得る塩である。

【0014】

化合物 (I) の製薬学的に許容され得る塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酢酸、マレイン酸および安息香酸の塩を含む。

【0015】

また式 (I) の製薬学的に許容され得る塩には、例えば、そして好ましくはアルカリ金属塩 (例えばナトリウムおよびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩 (例えばカルシウムおよびマグネシウム塩) のような通例の塩基の塩、およびアンモニアまたは具体的例として、そして好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン (d i h y d r o a b i e t h y l a m

10

20

30

40

50

ine)、アルギニン、リシン、エチレンジアミンおよびメチルピペリジンのような1~16個の炭素原子を有する有機アミンから誘導されるアンモニウム塩を含む。

【0016】

本発明の目的のための溶媒和物は、溶媒分子と配位して固体もしくは液体状の錯体を形成する化合物を形成するものである。水和物は溶媒が水である溶媒和物の具体的形である。

【0017】

本発明の目的に関して、置換基は他に特定しない限り以下の意味を有する：

アルキルは、一般に1~6個、または別の態様では1~4個、またはさらに別の態様では1~3個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表し、具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルおよび*n*-ヘキシルを表す。

10

【0018】

アルコキシは、1~6個、または別の態様では1~4個、またはさらに別の態様では1~3個の炭素原子、および酸素原子を介する結合を有する直鎖もしくは分岐鎖の炭化水素基を表し、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシを表す。用語「アルコキシ」および「アルキルオキシ」はしばしば同意語的に使用される。

【0019】

アルキルアミノは1もしくは2個(独立して選択される)のアルキル置換基を有するアルキルアミノ基を表し、具体的にはメチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、*n*-ヘキシルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-*n*-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-*n*-プロピルアミノ、N-*t*-ブチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-*n*-ペンチルアミノおよびN-*n*-ヘキシル-N-メチルアミノを表す。

20

【0020】

アルキルアミノカルボニルは1もしくは2個の(独立して選択される)アルキル置換基を有するアルキルアミノカルボニル基を表し、具体的にはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、*tert*-ブチルアミノカルボニル、*n*-ペンチルアミノカルボニル、*n*-ヘキシルアミノカルボニル、N、N-ジメチルアミノカルボニル、N、N-ジエチルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル、N-メチル-N-*n*-プロピルアミノカルボニル、N-イソプロピル-N-*n*-プロピルアミノカルボニル、N-*t*-ブチル-N-メチルアミノカルボニル、N-エチル-N-*n*-ペンチルアミノカルボニルおよびN-*n*-ヘキシル-N-メチルアミノカルボニルを表す。

30

【0021】

アルキルカルボニルは、1つのアルキル置換基を有するカルボニル基を表し、具体的にはメチルカルボニルまたはエチルカルボニルを表す。

【0022】

アルキルスルホニルは^{*}-S(O)₂アルキルを表し、具体的にはメチルスルホニルまたはエチルスルホニルを表す。

40

【0023】

ハロはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。

【0024】

結合の隣の記号^{*}、または結合を介する線

【0025】

【化3】

【0026】

は、分子中の結合点を表す。

【0027】

別の態様では、中間体を除いて、化学的に不安定な化合物は本発明の内容から除外される。例えば化学的に不安定な化合物は2つの窒素または酸素置換基が1つの脂肪族炭素原子に結合しているものである。化学的に不安定な別の化合物の例は、アルコキシ基がアルケンの不飽和炭素に結合して、エノールエテルを形成するものである。さらに酸素に結合した脂肪族炭素原子は、クロロ、プロモまたはヨード置換基も持つことができず、そしてアルキル基がO、SまたはNに結合し、そしてヒドロキシル置換基を持つ場合、ヒドロキシル置換基はアルキル基が結合しているO、SまたはNからは少なくとも2つの炭素原子により分けられる。

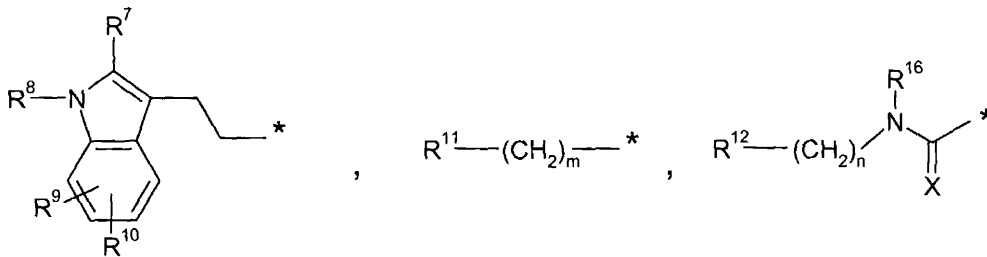
10

【0028】

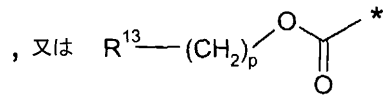
別の態様では、本発明はAが

【0029】

【化4】



20



【0030】

を表す、式(I)の化合物を提供する。

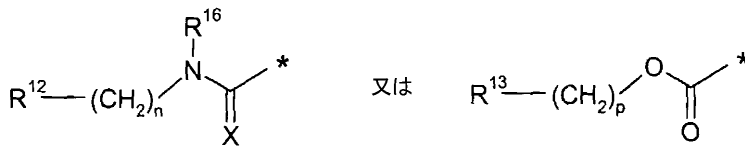
30

【0031】

別の態様では、本発明はAが

【0032】

【化5】



【0033】

を表す式(I)の化合物を提供する。

40

【0034】

別の態様では本発明は、

[式中、

R¹がヒドロキシまたはアミノを表し；R²が水素を表し；R³が水素を表し；R⁴が水素を表し；R⁵が水素を表し；R⁶が水素を表すか、あるいは

50

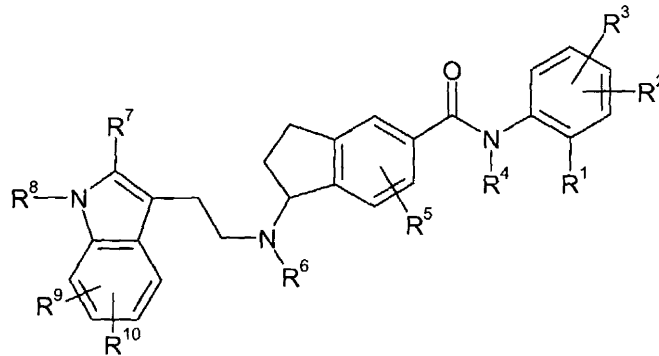
R⁶ がアルキルを表す]
式 (I) の化合物を提供する。

【0035】

さらに別の態様では、本発明は式 (II)

【0036】

【化6】



(II)

10

【0037】

[式中、

20

R¹ はヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを表し；

R² は水素、アルキルまたはハロを表し；

R³ は水素、アルキルまたはハロを表し；

R⁴ は水素またはアルキルを表し；

R⁵ は水素、アルキルまたはハロを表し；

R⁶ は水素を表すか、あるいは

R⁶ はアルキルを表し、ここでアルキルはハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されることができ；あるいは

R⁶ はアルキルカルボニルを表すか；あるいは

30

R⁶ はアルキルアミノカルボニルを表すか；あるいは

R⁶ はアルキルスルホニルを表し；

R⁷ は水素、アルキル、メトキシメチルまたはメトキシエチルを表し；

R⁸ は水素またはアルキルを表し；

R⁹ は水素、アルキル、ハロ、ヒドロキシまたはアルコキシを表し；

R¹⁰ は水素、アルキル、ハロ、ヒドロキシまたはアルコキシを表す]

の化合物、またはその製薬学的に許容され得る塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を提供する。

【0038】

さらに別の態様では、本発明は式 (II)

40

[式中、

R¹ がヒドロキシまたはアミノを表し；

R² が水素、アルキルまたはハロを表し；

R³ が水素を表し；

R⁴ が水素を表し；

R⁵ が水素を表し；

R⁶ が水素を表すか、あるいは

R⁶ がアルキルを表し、ここでアルキルはハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されることができ；あるいは

50

R⁶ がアルキルカルボニルを表すか；あるいは
 R⁶ がアルキルアミノカルボニルを表すか；あるいは
 R⁶ がアルキルスルホニルを表し；
 R⁷ が水素を表し；
 R⁸ が水素を表し；
 R⁹ が水素を表し；
 R¹⁰ が水素を表す]

の化合物、またはその製薬学的に許容され得る塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を提供する。

【0039】

別の態様では、本発明は R⁶ が水素ではない式 (I I) の化合物を提供する。

【0040】

別の態様では、本発明は R¹ が 1 個のアルキル置換基を有するアルキルアミノである式 (I I) の化合物を提供する。

【0041】

別の態様では、本発明は R¹ がアミノである式 (I I) の化合物を提供する。

【0042】

一般に本発明で使用する化合物は、当該技術分野で既知の標準技術、それに類似する既知の方法により、および/または本明細書に記載する方法により、市販されているか、または日常的な従来の化学的方法に従い製造可能な出発材料を使用して調製することができる。本発明の化合物の調製に利用される特定の方法は、所望する具体的な化合物に依存する。アミンが置換されているかいないか、分子上の種々の位置で可能な具体的置換基の選択等のような因子は、各々、本発明の具体的化合物の調製に従う経路で 1 つの役割を果たす。それらの因子は当業者により容易に認識される。

【0043】

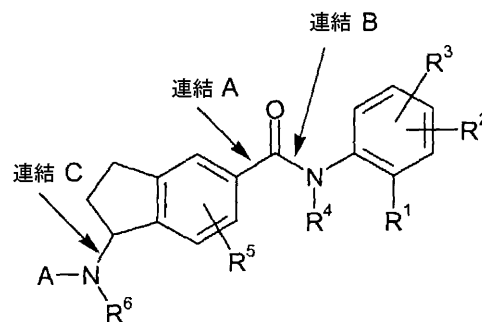
本発明の化合物の一般的合成は、以下の流れ図 I ~ IV に記載する。出発材料および/または中間体は市販されているか、または文献に記載されている手順または具体的実施例に記載する手順に類似する様式で調製される。

【0044】

式 (I) の化合物の右手部分、場合により置換されてもよい N - フェニルアクリルアミド部分は、以下にさらに記載する連結 A または連結 A および B を形成することにより構築され得る。左手部分は連結 C を形成することにより構築され得る。

【0045】

【化 7】



(I)

【0046】

当業者には合成工程の順序は出発材料の有用性および官能基の適合性に依存し、そして化合物毎に変動し得ることが明白である。当業者には明白であるように、保護および脱保護反応が以下の反応に加えて関与し得る。以下で使用する基 A および R¹ ~ R¹⁶ は、他に特定しない限り、前に定義した通りである。

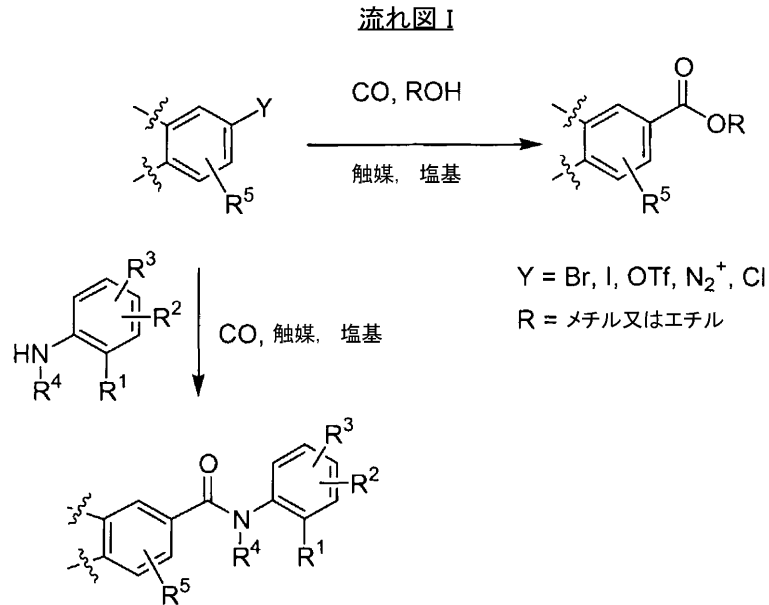
【 0 0 4 7 】

連結 A

連結 A は分子の場合によっては置換されてもよいインダン部分のカルボニル化である。

【 0 0 4 8 】

【 化 8 】



10

20

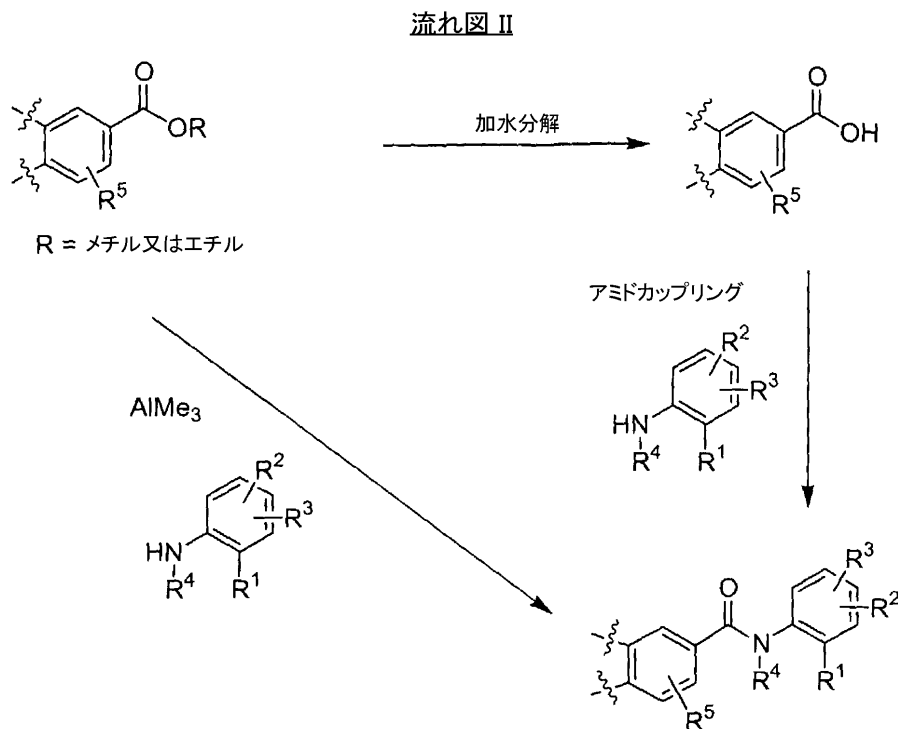
【 0 0 4 9 】

連結 B

連結 B は場合によっては置換されてもよいプロペノエートと場合によっては置換されてもよいアニリンとの間のアミドの形成である。これは流れ図 I I に概略される 2 つの経路により達成することができる。

【 0 0 5 0 】

【 化 9 】



30

40

【 0 0 5 1 】

50

連結 C

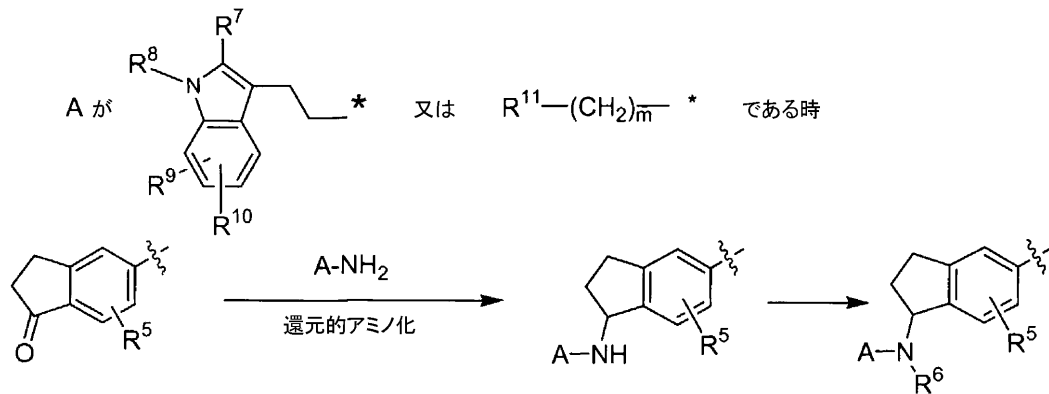
連結 C は、場合によっては置換されてもよいインダノンの還元的アミノ化、または還元が続いて流れ図 III で具体的に説明するようなさらなる操作を介して形成され得る。場合によっては置換されてもよいトリプタミンは市販されているか、または文献の手順に記載されている様式に準じる様式で調製される（例えば Tetrahedron Letters (2004), 45 (15), 3123-3126; Journal of Medicinal Chemistry, (1998), 41, 3831-3844; および Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13, 1301-1305）。

【0052】

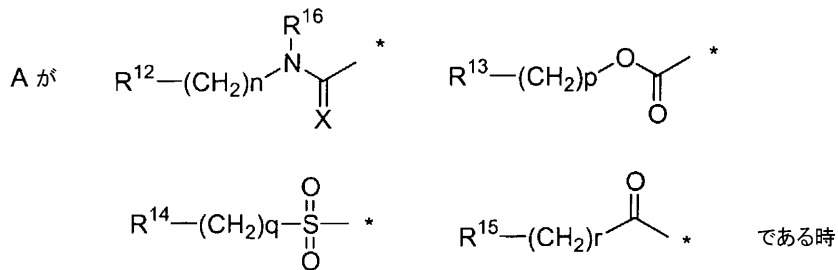
【化10】

10

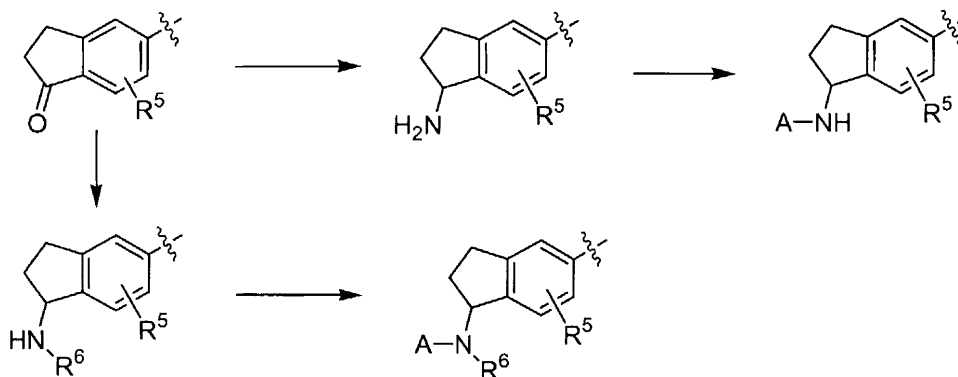
流れ図 III



20



30

 $R^6 = \text{アルキル}$

40

【0053】

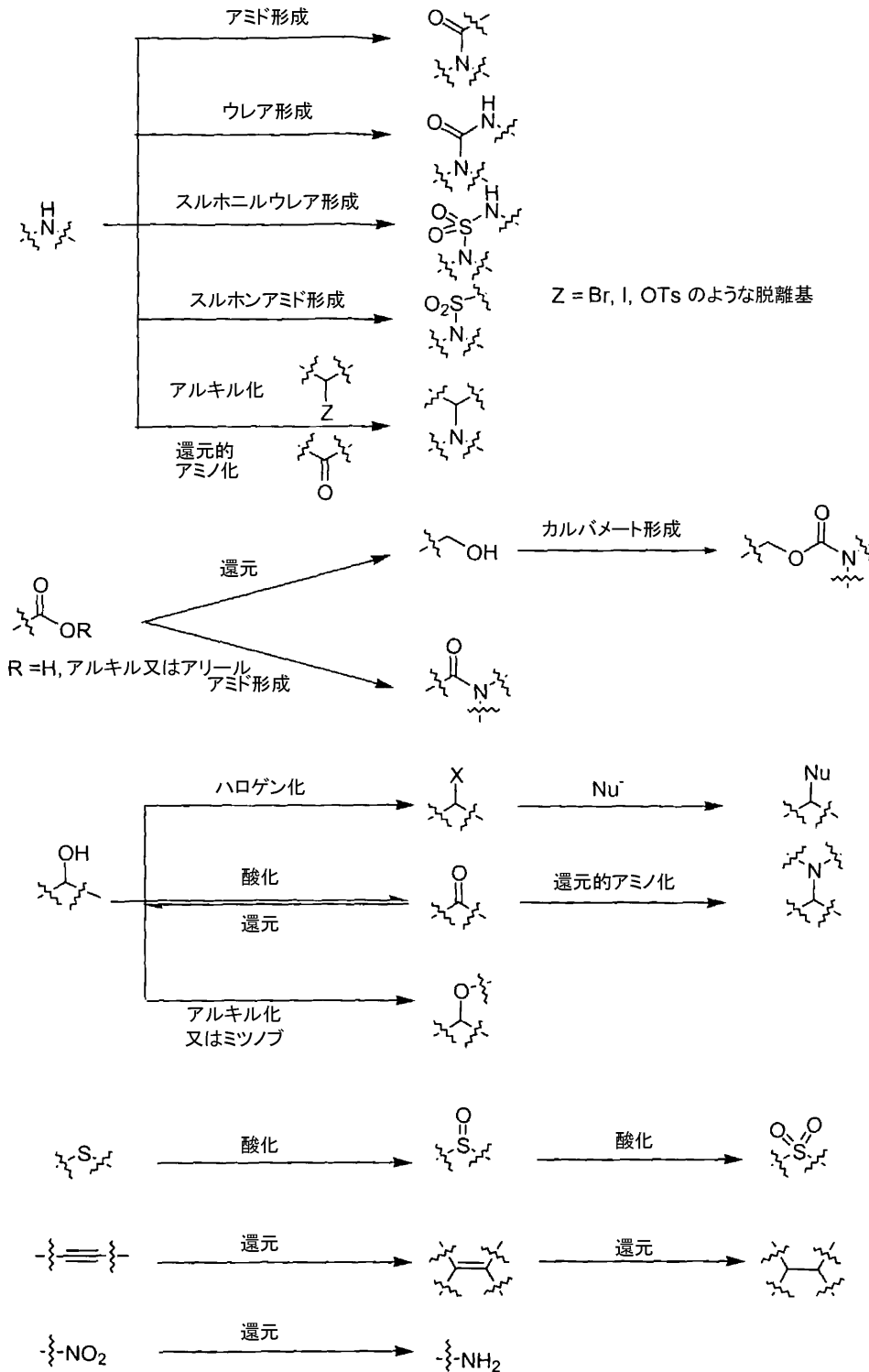
さらなる操作

分子中に以下の官能基が存在する場合、流れ図 IV に列挙する変換を行うことができる。

【0054】

【化 1 1】

流れ図 IV



10

20

30

40

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物は有用な薬理学的および薬物動態学的特性を現す。故にそれらはヒトおよび動物における障害を処置する薬剤として使用するために適している。

【 0 0 5 6 】

本発明の化合物は、それらの薬理学的特性により単独または過増殖障害を処置または防止するための他の活性成分と組み合わせて有用である。

【 0 0 5 7 】

50

本発明の別の態様は、上記の化合物（その塩および対応するその組成物を含む）を使用して、哺乳動物の過増殖障害を処置する方法に関する。この方法は患者に患者の過増殖性障害を処置するために効果的な本発明のある量の化合物、またはその製薬学的に許容され得る塩を投与することを含んでなる。本発明の目的のための患者は特定の過増殖性障害を処置する必要があるヒトを含む哺乳動物である。過増殖性障害には、限定するわけではないが、胸、気道、脳、生殖器官、消化管、尿管、目、肝臓、皮膚、頭および首、甲状腺、副甲状腺のような充実性腫瘍およびそれらの遠位転移を含む。

【0058】

胸のガンの例には限定するわけではないが、浸潤腺管癌、浸潤小葉癌、上皮内腺管癌および上皮内小葉癌を含む。

10

【0059】

気道のガンの例には限定するわけではないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を含む。

【0060】

脳のガンの例には限定するわけではないが、脳幹および視床下神経膠腫、小脳および大脳の星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍を含む。

【0061】

男性生殖器の腫瘍には、限定するわけではないが前立腺および精巣ガンを含む。女性の生殖器の腫瘍には、限定するわけではないが子宮内膜、頸部、卵巣、膣および外陰部のガン、ならびに子宮の肉腫を含む。

20

【0062】

消化管の腫瘍には限定するわけではないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺のガンを含む。

【0063】

尿管の腫瘍には限定するわけではないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管および尿道のガンを含む。

【0064】

目のガンには限定するわけではないが、眼内黒色腫および網膜芽腫を含む。

【0065】

肝臓ガンの例には限定するわけではないが、肝細胞癌（繊維層板肝細胞癌バリエーションを含むか、または含まない肝細胞癌）、胆管癌（肝臓内総胆管腫）および混合肝細胞胆管癌を含む。

30

【0066】

皮膚のガンには限定するわけではないが、鱗状細胞癌、カボジ肉腫、悪性メラノーマ、メルケル細胞皮膚ガンおよび非-黒色腫皮膚ガンを含む。

【0067】

頭および首のガンには限定するわけではないが、咽頭/下咽頭憩室/鼻咽頭/口腔咽頭ガン、および唇および口腔のガンを含む。

【0068】

リンパ腫には限定するわけではないが、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚のT細胞リンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫を含む。

40

【0069】

肉腫には限定するわけではないが、柔軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含む。

【0070】

白血病には限定するわけではないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、およびヘアリーセル白血病を含む。

【0071】

これらの疾患はヒトにおいて十分に特性決定されてきたが、他の哺乳動物でも類似の病因が存在し、そして本発明の製薬学的組成物を投与することにより処置することができる

50

。

【0072】

別の態様では、本発明は本発明の少なくとも1つの化合物を含有する薬剤を提供する。別の態様では、本発明は本発明の少なくとも1つの化合物を1もしくは複数の製薬学的に安全な賦形剤または担体物質と一緒に含有する薬剤、およびまた上記目的のためのそれらの使用を提供する。

【0073】

活性化合物は全身のおよび/または局所的に作用することができる。この目的のために、活性化合物は例えば経口、非経口、肺、鼻、舌下、舌、頬内、皮膚、経皮、眼内または耳への投与により、あるいは移植またはステントの状態のような適切な様式で投与され得る。活性化合物はこれらの投与様式に適する形態で投与され得る。

10

【0074】

経口投与に適する形態は、活性化合物を迅速に、および/または修飾された、もしくは制御された様式で放出することにより機能し、そして活性化合物を結晶および/または無定形および/または溶解された状態を含む従来技術によるもの、例えば錠剤（これは非コーティングであるか、あるいは例えば腸溶性コーティング、または時期が遅れた後に溶解するコーティング、または活性化合物の放出を制御する不溶性コーティングでコーティングされている）、口腔内で迅速に崩壊する錠剤またはフィルム/オブラート、あるいはフィルム/凍結乾燥物、カプセル（例えば硬質または軟質ゼラチンカプセル）、糖衣錠、ペレット、粉末、乳液、懸濁液および溶液である。適用形態の総説は、レミングトンの製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）、第18版、1990、マック出版グループ（Mack Publishing Group）、エノーロ（Enolo）に与えられている。

20

【0075】

非経口投与は、吸収工程（例えば静脈内、動脈内、心内、脊髄内または腰内投与による）を回避することにより、または吸収（例えば筋肉内、皮下、皮膚内または腹腔内投与による）を含むことにより行うことができる。適切な非経口投与形態は、例えば溶液、懸濁液、乳液、凍結乾燥物および滅菌粉末の状態の注射および注入製剤である。そのような非経口の製薬学的組成物は、レミングトンの製薬科学、第18版、1990の第8部、第84章、マック出版グループ、エノーロに記載されている。

30

【0076】

他の投与様式について投与の適切な形態は、例えば吸入デバイス（例えば粉末吸入器、ネブライザーのような）、点鼻、溶剤および噴霧；舌、舌下または頬内投与への錠剤またはフィルム/オブラート、またはカプセル、座薬、耳および目の調製物、腔カプセル、水性懸濁液（ローションまたはシェイキング混合物）、脂肪親和性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮的治療系、乳状ローション、ペースト、泡沫、散布剤、インプラントまたはステントである。

【0077】

活性化合物は、上記の投与形態に当業者に既知の様式で、そして従来技術に従い、不活性な非毒性の製薬学的に適切な補助剤を使用して転換することができる。補助剤には例えば賦形剤（例えば微晶質セルロース、ラクトース、マンニトール等）、溶媒（例えば液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタン オレート等）、結合剤（例えばポリビニルピロリドン）、合成および/または天然のポリマー（例えばアルブミン）、安定化剤（例えばアスコルビン酸を初めとする例えば酸化防止剤）、着色剤（例えば酸化鉄のような鉱物顔料）、または味-および/または香りの補正剤を含む。

40

【0078】

投与される有効成分の総量は、一般に1日あたり約0.01mg/kg～約200mg/kg、そして好ましくは約0.1mg/kg～約20mg/kg体重の範囲である。単位投薬用量は約0.5mg～約1500mgの有効成分を含むことができ、そして1日に

50

1 もしくは複数回投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射、および注入技術の使用による投与のための毎日の投薬用量は、好ましくは全体重の 0.01 ~ 200 mg / kg となる。毎日の直腸投薬処方、好ましくは全体重の 0.01 ~ 200 mg / kg となる。毎日の膣投薬処方、好ましくは全体重の 0.01 ~ 200 mg / kg となる。毎日の局所投薬処方、好ましくは 1 日に 1 から 4 回の間で投与される 0.1 ~ 200 mg となる。経皮的濃度は好ましくは 0.01 ~ 200 mg / kg の毎日の用量を維持するために要する濃度である。毎日の吸入投薬処方、好ましくは全体重の 0.01 ~ 100 mg / kg となる。

【0079】

しかし体重、投与様式、個々の患者の活性化化合物に対する応答、調製物の種類、および投与の時期または間隔に依存して、上記の量からはずれることが必要かもしれない。

10

【0080】

活性化化合物として使用する場合、本発明の化合物は好ましくは事実上、純粋な状態で単離され、すなわち事実上、合成手順からの残渣を含まない。純度は化学者または製薬学者に既知の方法により測定することができる（レミングトンの製薬科学、第 18 版、1990 の第 8 部、第 8 4 章、マック出版グループ、エノーロを参照にされたい）。好ましくは化合物は 99（重量 / 重量）% より純度が高いが、95%、90% または 85% よりも高い純度でも必要に応じて使用することができる。

【0081】

以下の試験および実施例における割合は、他に言及しない限り、重量（重量 / 重量）により、部は重量による。液体 / 液体溶液について報告される溶媒比、希釈比および濃度は、それぞれ容量に基づく。

20

【実施例】

【0082】

A . 実施例

略号および頭字語

本明細書で以下の略号および記号を使用する場合、それらは以下の意味を有する：

[] _D	旋光度	
AcOH	酢酸	
Boc	<u>t e r t</u> - ブチルカルボキシ	30
CDI	カルボニルジイミダゾール	
DCM	ジクロロメタン	
DI B A L	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DMA P	4 - ジメチルアミノピリジン	
DMF	<u>N , N</u> - ジメチルホルムアミド	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
d p p f	ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン	
d p p p	ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン	
E A	元素分析	40
E D C I	塩酸 1 - （3 - ジメチルアミノプロピル） - 3 エチルカルボジイミド	
E S	エレクトロスプレー	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
G C - M S	ガスクロマトグラフィー - 質量分析法	
h	時間	
H e x	ヘキサン	
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	50

H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	
i P r O H	2 - プロパノール	
L C / M S	液体クロマトグラフィー / 質量分析法	
M e	メチル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
N a B H (O A c) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
N M R	核磁気共鳴分光法	
O T B D M S	<u>t e r t</u> - ブチル (ジメトキシ) シリルオキシ	
O M e	メトキシ	10
P d (O A c) ₂	酢酸パラジウム (I I)	
P y B O P	プロモトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート	
R _f	T L C 保持因子	
R T	保持時間 (H P L C)	
r t	室温	
T B D M S	<u>t e r t</u> - ブチルジメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	20

【 0 0 8 3 】

実験手順 :L C / M S 法

H P L C - エレクトロスプレー質量分析 (H P L C E S - M S) は、4 基のポンプ、254 nm に設定した可変波長検出器、Y M C p r o C - 18 カラム (2 x 23 mm、120 Å) および F i n n i g a n L C Q イオントラップ質量分析器を具備したヒューレット - パッカー (H e w l e t t - P a c k a r d) 1100 H P L C を使用して、エレクトロスプレーイオン化法を用いて得た。スペクトルは供給源中のイオン数に従い可変イオン時間を使用して、120 ~ 1200 amu を走査した。溶出液は A : 0.02 % の T F A を含む水中 2 % のアセトニトリル、および B : 0.018 % の T F A を含むアセトニトリル中 2 % の水。1.0 mL / 分の流速で 3.5 分間にわたる 10 % B ~ 95 % への勾配溶出を、初期の 0.5 分間の維持、および 95 % B で 0.5 分間の最後の維持を用いて使用した。分析時間は 6.5 分であった。

【 0 0 8 4 】

N M R 法

プロトン (¹ H) 核磁気共鳴 (N M R) スペクトルはバリアン (V a r i a n) の M e r c u r y (300 M H z) またはブルカー (B r u k e r) の A v a n c e (500 M H z) 分光器を使用し、M e ₄ S i (0.00) または残存プロトン化溶媒 (C H C l ₃ 7.26 ; M e O H 3.30 ; D M S O 2.49) を標準として用いた。合成実施例の N M R データ (その幾つかは以下の詳細な特性決定で開示しないが) は、それらの対応する構造の割り当てと一致する。

【 0 0 8 5 】

旋光度

純粋なエナンチオマーの旋光度は、パーキン - エルマー (P e r k i n - E l m e r) の 241 偏光計を用いて、室温でナトリウム D 系下で測定した。[α]_D は使用した溶媒および濃度 (g / 100 mL) を用いて算出し、そして提示した。

【 0 0 8 6 】

元素分析はニュージャージー州、マジソンのロバートソン、マイクロリット ラボ (R o b e r t s o n M i c r o l i t L a b s) により行われた。元素分析を行っても以下の詳細な特性には開示しない元素分析の結果は、それらの対応する構造の割り当てと

30

40

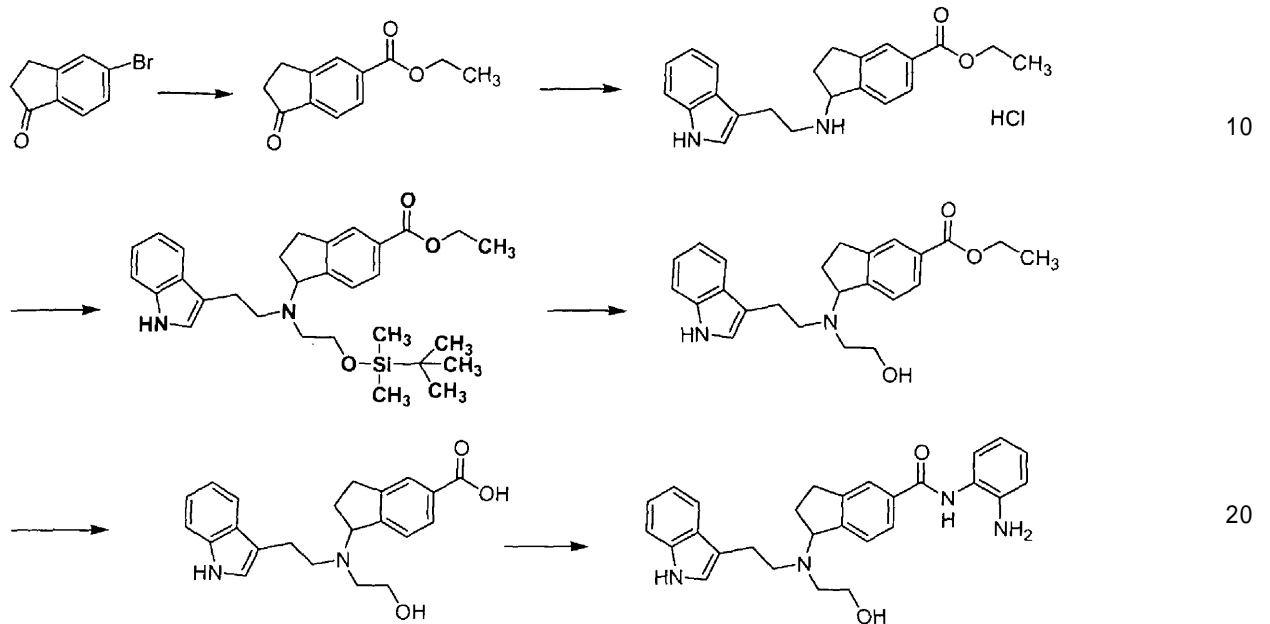
50

一致する。

化合物実施例 2 の調製：(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキサミド

【0087】

【化12】



【0088】

工程 1：中間体 A、エチル 1-オキシインダン-5-カルボキシレートの調製

5-プロモ-1-インダノン(200 mg, 0.95ミリモル)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(98 mg, 0.24ミリモル)、EtOH(9 mL)およびトリエチルアミン(959 mg, 9.48ミリモル)の溶液(9 mLのDMF中)に、Pd(OAc)₂(43 mg, 0.19ミリモル)を加えた。生じた溶液を1気圧のCO下で70°Cにて4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、そして水で希釈した。生じた混合物をEtOAcで2回抽出し、そして合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮して粗生成物を得た。これを25 M biotageで精製し、15% EtOAc(ヘキサン中)で溶出して、エチル 1-オキシインダン-5-カルボキシレートを淡黄色の固体として得た(122 mg, 63%)：¹H-NMR(DMSO-d₆) 8.12(s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.73(d, 1H), 4.32-4.37(m, 2H), 3.17(t, 2H), 2.68-2.72(m, 2H), 1.35(t, 3H)

30

【0089】

工程 2：中間体 B, (±)-エチル 1-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレート塩酸塩の調製

40

トリプタミン(114 mg, 0.71ミリモル)、中間体 A、エチル 1-オキシインダン-5-カルボキシレート(138 mg, 0.68ミリモル)およびチタニウムメトキシド(233 mg, 1.36ミリモル)の混合物(CH₂Cl₂中)を室温で一晩攪拌した。NaBH(OAc)₃(357 mg, 1.69ミリモル)を混合物に加え、そしてこれを別の日に攪拌した。反応は1N HCl(3 mL)でクエンチし、そして溶液から固体が沈殿し、これを濾過し、そしてCH₂Cl₂で洗浄して、エチル 1-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレート塩酸塩を淡緑色の固体として得た(256 mg, 98%)：LC/MS[M+H] 349.1, RT 2.44分。¹H-NMR(DMSO-d₆) 10.95(s, 1H), 9.51

50

(s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.6.97 - 7.09 (m, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.28 - 4.33 (m, 2H), 2.91 - 3.23 (m, 6H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 1H), 1.32 (t, 3H).

【0090】

工程3：中間体C、(±)-エチル1-{(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートの調製

中間体B、エチル1-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレート塩酸塩(500mg, 1.30ミリモル)の溶液(15mLのジクロロメタン中)に、(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド(249mg, 1.43ミリモル)、AcOH(93mg, 1.56ミリモル)、続いてNaBH(OAc)₃(385mg, 1.82ミリモル)を加えた。室温で1時間後、飽和NaHCO₃を加えて反応をクエンチし、そして生じた混合物をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、そして濃縮して粗残渣を得た。次いでこれを40M Biotageで精製し、15%EtOAc(ヘキサン中)で溶出して、エチル1-{(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートを無色の油として得た(572mg, 87%)：LC/MS [M+H] 507.3, RT 3.07分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.71 (s, 1H), 7.74 - 7.76 (m, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 2H), 3.57 - 3.65 (m, 2H), 2.55 - 2.93 (m, 8H), 2.20 - 2.24 (m, 1H), 1.88 - 1.93 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

【0091】

工程4：中間体D、(±)-エチル-1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートの調製

中間体C、エチル1-{(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレート(570mg, 1.12ミリモル)の溶液(5mLのメタノール中)に、5%TFA(10mLの水)を加えた。混合物を40°Cで2時間攪拌した。反応は飽和NaHCO₃でクエンチし、そして混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして濃縮して粗残渣を得た。これを25M Biotageで精製し、50%EtOAc(ヘキサン中)で溶出してエチル1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートを無色の油(392mg, 89%)として得た：LC/MS [M+H] 393.2, RT 2.31分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.70 (s, 1H), 7.74 - 7.75 (m, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.86 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 3H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 2.87 - 2.92 (m, 2H), 2.66 - 2.79 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.19 - 2.21 (m, 1H), 1.88 - 1.93 (m, 1H), 1.31 (t, 2H).

【0092】

工程5：中間体E、(±)-1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボン酸、塩酸塩の調製

中間体D、エチル1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレート(371mg, 0.95ミリモル)の溶液(10mLのメタノール中)に、水性KOH(529mg, 2mLの水)を加

10

20

30

40

50

え、白色固体が沈殿し、そしてTHF (1 mL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。1 N HClを反応混合物に加えてpH < 1に調整し、そして混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮して、(±)-1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボン酸をHCl塩として得た(227 mg, 60%) : LC/MS [M+H] 365.1, RT 1.83分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.89および10.98 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.80-8.02 (m, 3H), 7.20-7.41 (m, 2H), 6.93-7.21 (m, 3H), 5.26-5.55 (m, 2H), 3.83-4.25 (m, 4H), 3.48-3.82 (m, 2H), 2.87-3.23 (m, 5H), 2.69-2.86 (m, 1H)。

10

【0093】

工程6：化合物実施例2、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキサミドの調製

1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボン酸塩酸塩(121 mg, 0.30ミリモル)の溶液(CH₂Cl₂中)に、1,2-フェレンジアミン(75 mg, 0.69ミリモル)、EDCI(86 mg, 0.45ミリモル)、トリエチルアミン(122 mg, 1.21ミリモル)、続いてHOBt(61 mg, 0.45ミリモル)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応はNaHCO₃でクエンチし、そしてCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして濃縮して粗生成物を得た。これを逆相調製用HPLCで精製し、水中10-50%のCH₃CNで25 mL/分の流速で溶出した。対応する画分を合わせ、そして飽和NaHCO₃で遊離塩基とし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮してN-(2-アミノフェニル)-1-{(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキサミドを油として得た(68 mg, 50%) : LC/MS [M+H] 455.2, RT 1.98分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.71 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.10-7.14 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 3H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.34 (t, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 2.70-2.94 (m, 6H), 2.57 (t, 2H), 2.21-2.25 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H)。

20

30

化合物実施例1は、化合物実施例2の下、工程1、2および6の記載に準じて調製した。

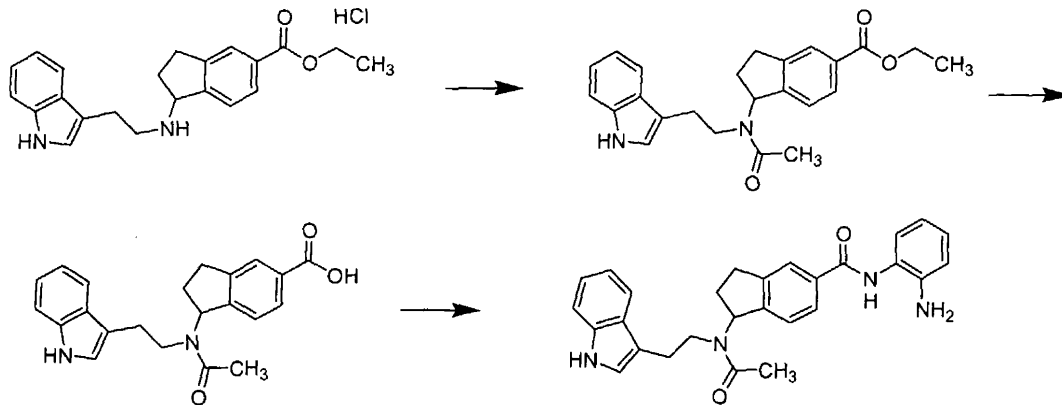
【0094】

化合物実施例3：(±)-1-{アセチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-N-(2-アミノフェニル)インダン-5-カルボキサミドの調製

【0095】

40

【化 1 3】



10

【0096】

工程 1：中間体 F、(±)-エチル 1- {アセチル [2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートの調製

中間体 B、エチル 1- { [2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボン酸 塩酸塩 (200 mg, 0.52 ミリモル) の溶液 (5 mL の CH_2Cl_2 中) に、0 °C で塩化アセチル (49 mg, 0.62 ミリモル) および Et_3N (79 mg, 0.78 ミリモル) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。これを水でクエンチし、そして CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、そして粗生成物を 25 S biotage で精製し、50% EtOAc (ヘキサン中) で溶出して、エチル 1- {アセチル [2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートを白色固体 (166 mg, 82%) として得た：LC/MS [M+H] 391.3, RT 3.24 分。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.79 および 10.68 (s, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 6.76 - 7.36 (m, 6H), 5.86 および 5.55 (t, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 2H), 2.73 - 3.43 (m, 6H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 2.15 および 2.22 (s, 3H), 1.98 - 2.03 (m, 1H), 1.31 (t, 3H)。

20

【0097】

工程 2：中間体 G、(±)-1- {アセチル [2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボン酸の調製

反応は化合物実施例 2 の下、工程 5 の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 363.1, RT 2.69 分。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 12.82 (s, 1H), 10.69 および 10.81 (s, 1H), 7.70 - 7.88 (m, 2H), 6.75 - 7.39 (m, 7H), 5.55 および 5.87 (t, 1H), 3.17 - 3.50 (m, 2H), 2.68 - 3.13 (m, 4H), 2.30 - 2.55 (m, 1H), 2.22 および 2.15 (s, 3H), 1.94 - 2.15 (m, 1H)。

30

【0098】

工程 3：化合物実施例 3 の調製

反応は化合物実施例 2 の下、工程 6 の記載に準じて行った。生成物を 1 対のロトマー (rotomer) として単離した。：LC/MS [M+H] 453.2, RT 2.59 分。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.82 および 10.70 (s, 1H), 9.59 - 9.66 (d, 1H), 7.75 - 7.94 (m, 2H), 7.07 - 7.37 (m, 4H), 6.81 - 7.04 (m, 3H), 6.71 - 6.78 (dd, 1H), 6.60 - 6.61 (dd, 1H), 5.87 - 5.97 および 5.51 - 5.62 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.39 - 3.51 および 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.75 - 3.13 (m, 4H), 2.35 - 2.50 および 2.52 - 2.55 (m, 1H), 2.24 および 2.18 (s, 3H), および 1.98 - 2.15 (m, 2H)。

40

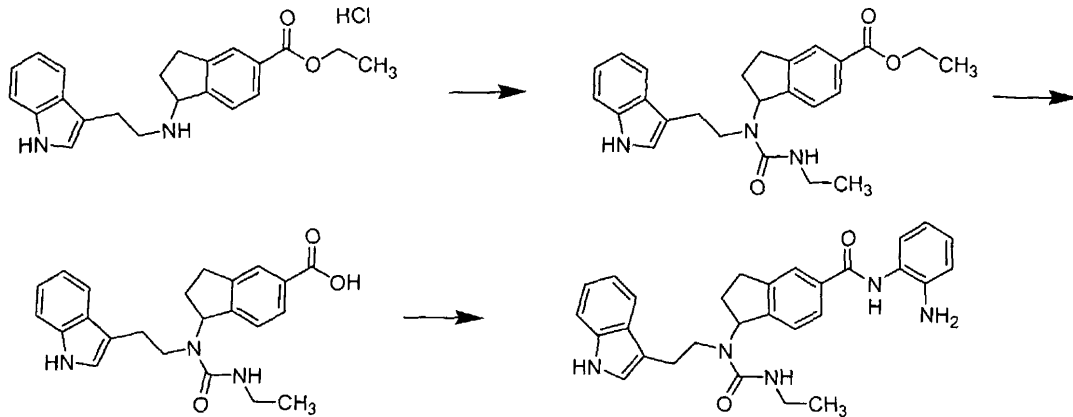
50

【0099】

化合物実施例4の調製：(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-{[(エチルアミノ)カルボニル][2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキサミドの調製

【0100】

【化14】



10

【0101】

工程1：中間体H、(±)-エチル 1-{[(エチルアミノ)カルボニル][2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートの調製

20

中間体B、エチル1-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレート塩酸塩(200mg, 0.52ミリモル)の溶液(5mLのCH₂Cl₂中)に、0°Cでエチルイソシアネート(41mg, 0.57ミリモル)およびEt₃N(79mg, 0.78ミリモル)を加えた。室温で2時間後、反応を水でクエンチし、そして混合物をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、そして粗生成物を25S Biotageで精製し、ヘキサン中50%のEtOAcで溶出してエチル1-{[(エチルアミノ)カルボニル][2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキシレートを無色の油として得た(215mg, 98%)：LC/MS[M+H]420.3, RT 3.32分。¹H-NMR(DMSO-d₆) 10.70(s, 1H), 7.78-7.81(m, 2H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.12(d, 1H), 6.95-7.00(m, 2H), 6.79-6.83(m, 1H), 6.40(t, 1H), 5.68(t, 1H), 4.25-4.31(m, 2H), 3.10-3.21(m, 3H), 2.95-3.02(m, 2H), 2.75-2.85(m, 3H), 2.33-2.37(m, 1H), 1.92-1.95(m, 1H), 1.30(t, 3H), 1.17(t, 3H)。

30

【0102】

工程2：中間体I、(±)-1-{[(エチルアミノ)カルボニル][2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボン酸の調製

40

反応は化合物実施例2の下で工程5の記載に準じて行った。LC/MS[M+H]392.3, RT 2.77分。¹H-NMR(DMSO-d₆) 10.71(s, 1H), 7.74-7.82(m, 2H), 7.16-7.28(m, 2H), 7.07-7.15(d, 1H), 6.92-7.04(m, 2H), 6.77-6.86(t, 1H), 6.34-6.46(m, 1H), 5.60-5.74(t, 1H), 3.08-3.28(m, 3H), 2.91-3.07(m, 2H), 2.70-2.89(m, 3H), 2.29-2.42(m, 1H), 1.88-2.01(m, 1H), 1.05(t, 3H)。

【0103】

工程3：化合物実施例4の調製

反応は化合物実施例2の下で工程6の記載に準じて行った。LC/MS[M+H]48

50

2.5, RT 2.69分. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) 10.72 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.78-7.88 (m, 2H), 7.09-7.28 (m, 4H), 6.82-7.04 (m, 4H), 6.71-6.77 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.71 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.11-3.31 (m, 3H), 2.94-3.07 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 3H), 2.30-2.44 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 1H), 1.08 (t, 3H).

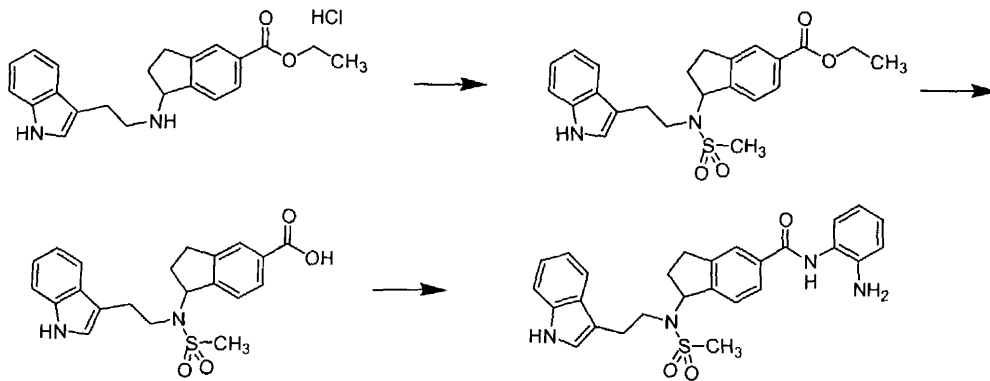
【0104】

化合物実施例5、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル](メチルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボキサミドの調製

10

【0105】

【化15】



20

【0106】

工程1：中間体J、(±)-エチル1-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル](メチルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボキシレートの調製

中間体B、エチル1-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]インダン-5-カルボキシレート塩酸塩(200mg, 0.52ミリモル)の溶液(5mLのCH₂Cl₂中)に、0°Cでメタンスルホニルクロライド(71mg, 0.62ミリモル)およびEt₃N(79mg, 0.78ミリモル)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、そして混合物をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、そして粗生成物を25S Biotageで精製し、ヘキサン中40%のEtOAcで溶出してエチル1-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル](メチルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボキシレートを白色固体として得た(164mg, 74%)：LC/MS[M+H]427.0, RT 3.42分. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) 10.73 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.87-3.18 (m, 6H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.32 (t, 3H).

30

40

【0107】

工程2：中間体K、(±)-1-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル](メチルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボン酸の調製

反応は化合物実施例2の下で工程5の記載に準じて行った。LC/MS[M+H]398.8, RT 2.87分. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) 12.89 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.81-7.92 (m, 2H), 7.44-7.52 (d, 1H), 7.19-7.27 (d, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 6.70-6.88 (m, 2H), 5.42 (t, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.81-3.07 (m, 4H), 2.60-2.72 (m, 1

50

H), 2.45 - 2.57 (m, 1H), 1.99 - 2.12 (m, 1H).

【0108】

工程3：化合物実施例5の調製

反応は化合物実施例2の下で工程6の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 489.1, RT 2.79分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.74 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 2H), 7.46 - 7.52 (d, 1H), 7.21 - 7.26 (d, 1H), 7.10 - 7.17 (d, 1H), 6.88 - 7.02 (m, 4H), 6.72 - 6.86 (m, 2H), 6.57 (t, 1H), 5.44 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.84 - 3.13 (m, 5H), 2.63 - 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.59 (m, 1H), 2.03 - 2.15 (m, 1H).

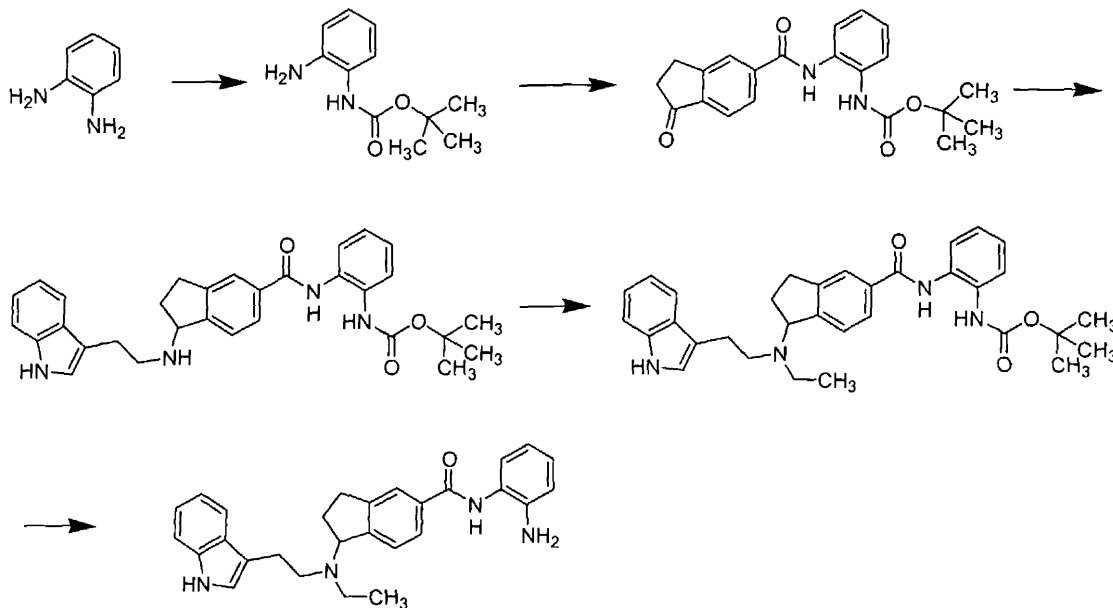
10

【0109】

化合物実施例6の調製：(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-{エチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキサミド

【0110】

【化16】



20

30

【0111】

工程1：中間体L、tert-ブチル(2-アミノフェニル)カルバメートの調製

ベンゼン-1,2-ジアミン(30g, 277.4ミリモル)の冷却溶液(400mLのTHF中)に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(58.1g, 266.3ミリモル)をゆっくりと加えた。混合物を室温に暖め、そして一晩攪拌した。反応を飽和NaHCO₃でクエンチし、そして次いで混合物を濃縮してほとんどの溶媒を蒸発させた。混合物に水を加え、そして有機層を集め、そして次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗材料を得た。粗材料をヘキサン中のエーテル混合物(70%)で2回トリチュレートしてtert-ブチル(2-アミノフェニル)カルバメートを白色固体として得た(43.8g, 76%)。LC/MS [M+H] 208.8, RT 1.51分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.258 (s, 1H), 7.156 (d, 1H), 6.784 - 6.826 (m, 1H), 6.638 - 6.661 (m, 1H), 6.474 - 6.515 (m, 1H), 4.803 (s, 2H), 1.452 (s, 9H).

40

【0112】

工程2：中間体M、tert-ブチル(2-{[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメートの調製

50

ブロモインダノン (1.8 g, 8.5 ミリモル)、tert-ブチル (2-アミノフェニル)カルバメート (3.6 g, 17.1 ミリモル)、dppf (1.2 g, 2.1 ミリモル)、DIPEA (4.4 g, 34.1 ミリモル)の混合物 (20 mLのDMF中)に、Pd(OAc)₂ (0.4 g, 1.7 ミリモル)を加えた。生じた溶液を1気圧の一酸化炭素下で70 °Cにて一晚攪拌した。反応は水でクエンチし、そして次いで混合物をセライトのпатに通した。次いで濾液をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで真空下で濃縮して粗残渣を得た。これを40 M biotageで精製し、最初にヘキサン中20%のEtOAcで、次いでヘキサン中30%の酢酸エチルで溶出して、幾らかの不純物を含む固体を最初に得た。これをさらにヘキサンによるトリチュレートで精製して、純粋な生成物を得た (1.16 g, 37%)。LC/MS [M+Na] 389.1, RT 2.94分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90-7.97 (d, 1H), 7.70-7.79 (d, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.09-7.24 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

10

【0113】

工程3、中間体N、(±)-tert-ブチル (2-{{[(1-{{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメートの調製

トリプタミン (230 mg, 1.4 ミリモル)、tert-ブチル (2-{{[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメート (500 mg, 1.4 ミリモル)およびTi(OMe)₄ (470 mg, 2.7 ミリモル)の混合物 (250 mLのジクロロメタン中)を室温で週末にわたり攪拌した。NaBH(OAc)₃ (719.8 mg, 3.4 ミリモル)を反応混合物に加え、そしてこれを6時間、攪拌しておいた。1N HClを加えて反応をクエンチし、そして飽和NaHCO₃を加えて混合物を中和した。次いでこれを塩化メチレンで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして真空下で濃縮して粗残渣を得た。これを25 Mで精製し、100%酢酸エチルで溶出してtert-ブチル (2-{{[(1-{{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメートを固体として得た (549 mg, 79%)。LC/MS [M+1] 511.2, RT 2.68分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.36-7.59 (m, 4H), 7.27-7.34 (d, 1H), 7.08-7.22 (m, 3H), 6.88-7.07 (m, 2H), 4.25 (t, 1H), 2.72-3.04 (m, 6H), 2.29-2.44 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

20

30

【0114】

工程4、中間体O、(±)-tert-ブチル (2-{{[(1-{{エチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメートの調製

反応は化合物実施例2の下、工程3の記載に準じて行った：LC/MS [M+1] 539.2, RT 2.93分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.72 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.05-7.21 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 2.52-2.99 (m, 8H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.09 (t, 3H)。

40

【0115】

工程5、化合物実施例6、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-{{エチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキサミドの調製

50

中間体 O、(±)-*tert*-ブチル(2-{{[(1-{{エチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメート(82 mg, 0.15ミリモル)(1 mLの TFAを含む)の混合物(3 mLの CH₂Cl₂中)を、室温で4時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、そして粗残渣を逆相調製用 HPLCで精製し、水中10-50%の CH₃CNで25 mL/分の流速で溶出した。対応する画分を合わせ、そして飽和 NaHCO₃で遊離塩基とした。有機層を濃縮して *N*-(2-アミノフェニル)-1-{{エチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}インダン-5-カルボキサミドを固体として得た(31 mg, 47%)。LC/MS [M+1] 439.2, RT 2.09分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.71 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.06-7.17 (m, 2H), 6.83-7.05 (m, 3H), 6.72-6.78 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.63 (t, 1H), 2.49-3.01 (m, 8H), 2.12-2.24 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.09 (t, 3H)。

10

あるいは MeOH中の 4N HCl (1, 4-ジオキサン中)を、CH₂Cl₂中の TFAの代わりに使用して、同様の結果を得た。

【0116】

化合物実施例 7-14は化合物実施例 6の下、工程 1、2、3および5の記載に準じて調製した。

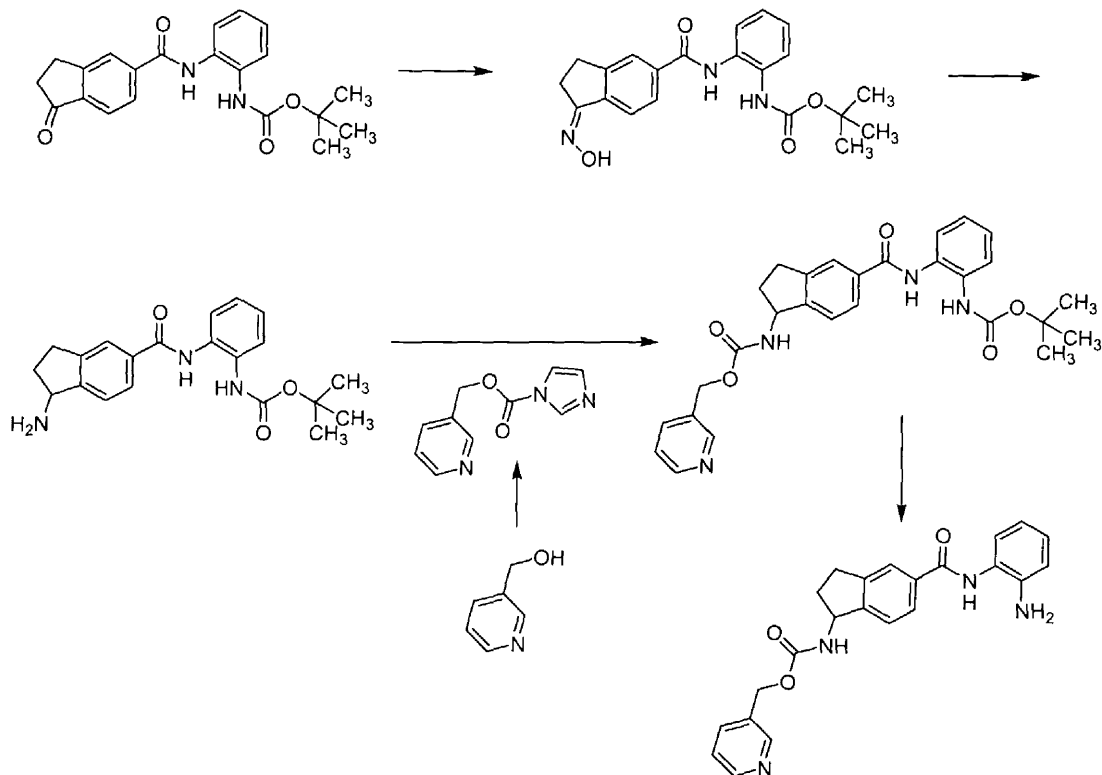
20

【0117】

化合物実施例 15、(±)-ピリジン-3-イルメチル(5-{{[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメートの調製

【0118】

【化17】



30

40

【0119】

工程 1: 中間体 P、*tert*-ブチル[2-{{[(1Z)-1-(ヒドロキシイミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ}フェニル]カル

50

バメートの調製

中間体 M、tert-ブチル(2-{{[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメート、(16.2g, 44.2ミリモル)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(6.1g, 88.4ミリモル)の混合物(14mLのH₂O/440mLのEtOH中)に、NaOAc(7.3g, 88.4ミリモル)を加えた。生じた混合物を一晩攪拌した。朝、水(800mL)を濃い懸濁液に加え、そして混合物を15分間攪拌した。固体を濾過により集め、H₂Oで2回洗浄し、そして真空下で乾燥させて、tert-ブチル[2-({[(1Z)-1-(ヒドロキシイミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートを白色固体として得た(16.8g, 99%収率): LC/MS[M+H]381.7, RT 3.02分。¹H-NMR(DMSO-d₆) 11.11(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.80-7.84(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.10-7.20(m, 2H), 3.03-3.09(m, 2H), 2.82-2.87(m, 2H), 1.43(s, 9H)。

【0120】

工程2: 中間体 Q、(±)-tert-ブチル(2-{{[(1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメートの調製

3首フラスコに窒素を流し、そして活性炭担持パラジウム(Degussa型)(3.36g)を加えた。N₂の正流(positive flow)の下、20mLのMeOHをフラスコに加えた。中間体 P、tert-ブチル[2-({[(1Z)-1-(ヒドロキシイミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートを、MeOH(120mL)およびEtOAc(40mL)の混合物に溶解し、そして生じた溶液をフラスコに加えた。次いでフラスコを水素ガスでバージし、そして混合物を一晩攪拌しておいた。朝に、混合物はセライトのпатトを通して濾過し、そして濾液を濃縮した。粗材料はシリカゲルのпатトを通して精製し、60%のEtOAc/ヘキサンで溶出して、非極性の不純物を除き、そして次いで5%(MeOH中の2Nアンモニア)/塩化メチレンで生成物を泡沫固体として溶出した(13.5g, 83%, 収率)。LC/MS[M+H]367.9, RT 2.18分。¹H-NMR(DMSO-d₆) 9.17(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.71-7.80(m, 2H), 7.53-7.57(m, 1H), 7.44-7.48(m, 2H), 7.10-7.19(m, 2H), 4.22(t, 1H), 2.86-2.92(m, 1H), 2.70-2.81(m, 1H), 2.34-2.43(m, 1H), 2.08(br s, 2H), 1.58-1.69(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

【0121】

工程3: 中間体 R、(±)-ピリジン-3-イルメチル{5-[(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}アミノ)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}カルバメートの調製

CDI(3.18g, 19.6ミリモル)をTHF(5mL)に溶解し、そして0°Cに冷却した。3-ピリジルカルビノール(2.14g, 19.6ミリモル)をTHF(5mL)で希釈し、次いでCDIの攪拌溶液に滴下した。1時間後、混合物を中間体 Q、(±)-tert-ブチル(2-{{[(1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)カルバメート(4.00g, 10.9ミリモル)、Et₃N(1.5mL, 10.9ミリモル)およびDBU(1.6mL, 10.9ミリモル)の溶液(10mLのTHF中)に加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。朝、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより60~85%のEtOAc/ヘキサン勾配を使用して精製し、ピリジン-3-イルメチル{5-[(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}アミノ)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-

10

20

30

40

50

1-イル}カルバメート(3.85g, 70%収率)を得た。LC/MS [M+H] 503.0, RT 2.56分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73-7.81 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.04-5.12 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0122】

工程4: 化合物実施例15の調製

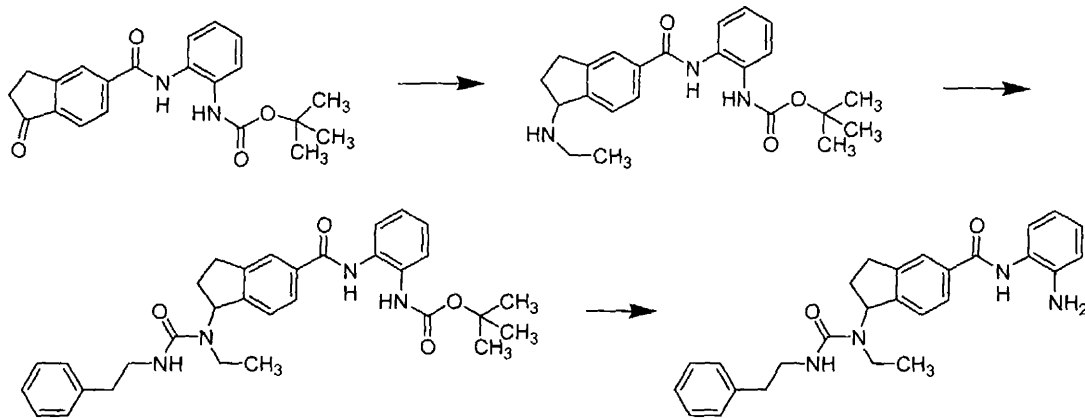
反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。

【0123】

化合物実施例17、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-(エチル{(2-フェニルエチル)アミノ}カルボニル}アミノ)インデン-5-カルボキサミドの調製

【0124】

【化18】



【0125】

工程1, 中間体S、(±)-tert-ブチル[2-({[1-(エチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートの調製

反応は化合物実施例2の下、工程2の記載に準じて行った。LC/MS [M+1] 396.1, RT 2.26分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 4.16 (t, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.29-2.41 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (t, 3H)。

【0126】

工程2, 中間体T, (±)-tert-ブチル[2-({[1-(エチル{(2-フェニルエチル)アミノ}カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートの調製

反応は化合物実施例4の下、工程1の記載に準じて行った。LC/MS [M+Na] 565.2, RT 3.60分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 7.44-7.59 (dd, 2H), 7.07-7.34 (m, 8H), 6.37-6.45 (m, 1H), 5.71 (t, 1H), 3.27-3.36 (m, 2H), 2.71-3.13 (m, 6H), 2.26-2.38 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (t, 3H)。

10

20

30

40

50

【0127】

工程3, 化合物実施例17の調製.

反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。LC/MS [M+1] 443.2, RT 2.69分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.59 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 2H), 7.03-7.34 (m, 7H), 6.89-6.99 (m, 1H), 6.70-6.79 (d, 1H), 6.51-6.61 (m, 1H), 6.41 (t, 1H), 5.71 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.26-3.38 (m, 2H), 2.93-3.14 (m, 2H), 2.72-2.92 (m, 4H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 0.94 (t, 3H)。

10

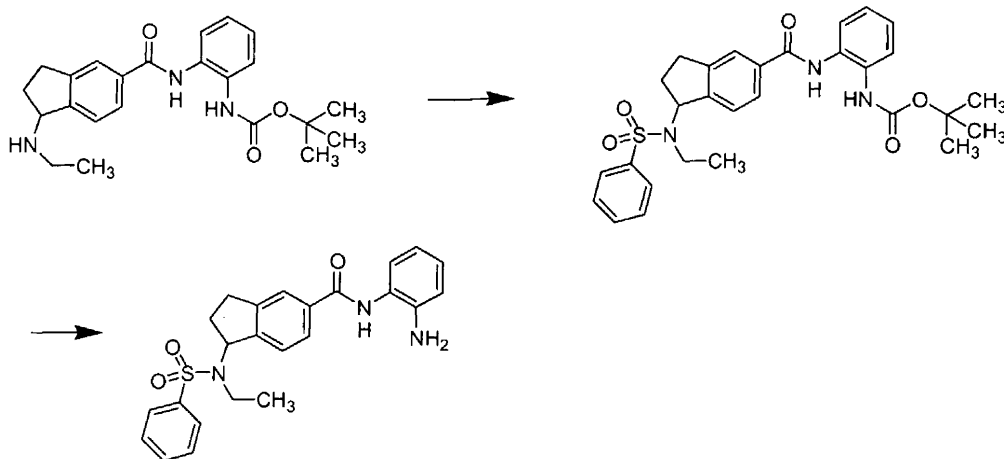
化合物実施例18および19は、化合物実施例17の記載に準じて調製した。

【0128】

化合物実施例20、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-[エチル(フェニルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボキサミドの調製

【0129】

【化19】



20

【0130】

工程1: 中間体U、(±)-tert-ブチル {2-[(1-[エチル(フェニルスルホニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル}カルバメートの調製

反応は化合物実施例5の下、工程1の記載に準じて行った。LC/MS [M+Na] 558.1, RT 3.78分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.89-7.96 (dd, 2H), 7.59-7.80 (m, 5H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 2H), 6.82-6.91 (dd, 1H), 5.50 (t, 1H), 2.88-3.02 (m, 3H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.99 (t, 3H)。

40

【0131】

工程2: 化合物実施例20の調製.

反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。LC/MS [M+1] 436.2, RT 2.82分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.59 (s, 1H), 7.87-7.99 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56-7.76 (m, 4H), 7.05-7.16 (d, 1H), 6.82-6.98 (m, 2H), 6.70-6.77 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H), 5.49 (t, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.89-3.04 (m, 3H), 2.73-2.87 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 1H), 0.99 (t, 3H)。

化合物実施例21-24、28-30、34および50-52は、化合物実施例20の

50

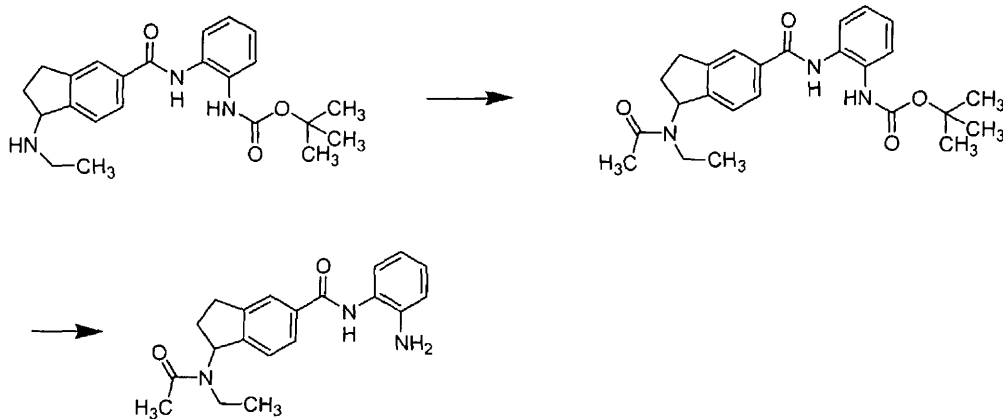
記載に準じて調製した。

【0132】

化合物実施例25、1-[アセチル(エチル)アミノ]-N-(2-アミノフェニル)インダン-5-カルボキサミドの調製

【0133】

【化20】



10

【0134】

工程1：中間体V、(±)-tert-ブチル{2-[(1-[アセチル(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル}カルバメートの調製

20

反応は化合物実施例3の下、工程1の記載に準じて行った。生成物は1対のロトマーとして分離した。LC/MS [M+1] 460.1, RT 3.08分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.76-9.84 (m, 1H), 8.64-8.79 (m, 1H), 7.69-7.88 (m, 2H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.07-7.34 (m, 3H), 5.49および5.87 (t, 1H), 3.20-3.34および2.78-2.96 (m, 2H), 2.97-3.17 (m, 2H), 2.11および2.16 (s, 3H), 1.95-2.09および2.24-2.39 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.97および1.05 (t, 3H)。

30

【0135】

工程2：化合物実施例25の調製。

反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。生成物は1対のロトマーとして分離した。LC/MS [M+1] 338.2, RT 2.08分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.59および9.62 (s, 1H), 7.71-7.90 (m, 2H), 7.21-7.28および7.07-7.17 (dd, 2H), 6.89-6.98 (m, 1H), 6.71-6.79 (d, 1H), 6.51-6.62 (m, 1H), 5.87および5.48 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.20-3.34および2.78-2.96 (m, 2H), 2.97-3.17 (m, 2H), 2.11および2.16 (s, 3H), 1.95-2.09および2.24-2.39 (m, 2H), 0.97および1.05 (t, 3H)。

40

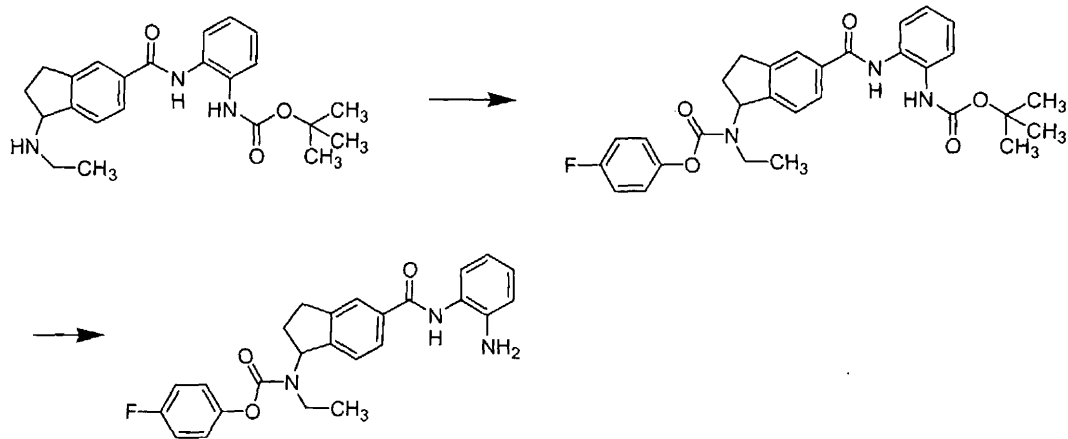
化合物実施例26、27、31および32は、化合物実施例25の記載に準じて調製した。

【0136】

化合物実施例33、(±)-4-フルオロフェニル(5-{[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エチルカルバメートの調製

【0137】

【化 2 1】



10

【0138】

工程 1：中間体 W、4-フルオロフェニル {5-[(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル)アミノ]カルボニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}エチルカルバメートの調製

中間体 S (80.0 mg, 0.20 ミリモル)、4-フルオロフェニルクロロホルムエート (42.4 mg, 0.24 ミリモル) および Et₃N (30.7 mg, 0.30 ミリモル) の混合物 (3 mL の DCM 中) を室温で一晩撹拌した。朝、溶媒を真空下で蒸発させ、そして粗生成物を逆相調製用 HPLC で精製し、水中 15 ~ 95% の CH₃CN を 25 mL / 分の流速で溶出した。対応する画分を合わせ、そして飽和 NaHCO₃ で遊離塩基とし、乾燥させ、そして濃縮して所望する生成物を固体として得た (66 mg, 61%)。LC/MS [M+Na] 556.1, RT 3.93 分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.77 - 7.89 (m, 2H), 7.33 - 7.58 (m, 3H), 6.99 - 7.30 (m, 6H), 5.62 (t, 1H), 3.22 - 3.38 (m, 1H), 3.01 - 3.22 (m, 2H), 2.84 - 2.99 (m, 1H), 2.41 - 2.61 (m, 1H), 2.08 - 2.28 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.05 - 1.24 (m, 3H)。

20

【0139】

工程 2、化合物実施例 33 の調製。

反応は化合物実施例 6 の下、工程 5 の記載に準じて行った。LC/MS [M+1] 434.3, RT 2.96 分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.63 (s, 1H), 7.78 - 7.91 (m, 2H), 7.28 - 7.46 (m, 1H), 7.00 - 7.26 (m, 5H), 6.90 - 6.99 (m, 1H), 6.71 - 6.79 (dd, 1H), 6.57 (t, 1H), 5.60 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.21 - 3.37 (m, 1H), 2.98 - 3.21 (m, 2H), 2.82 - 2.97 (m, 1H), 2.40 - 2.56 (m, 1H), 2.06 - 2.28 (m, 1H), 1.06 - 1.24 (m, 3H)。

30

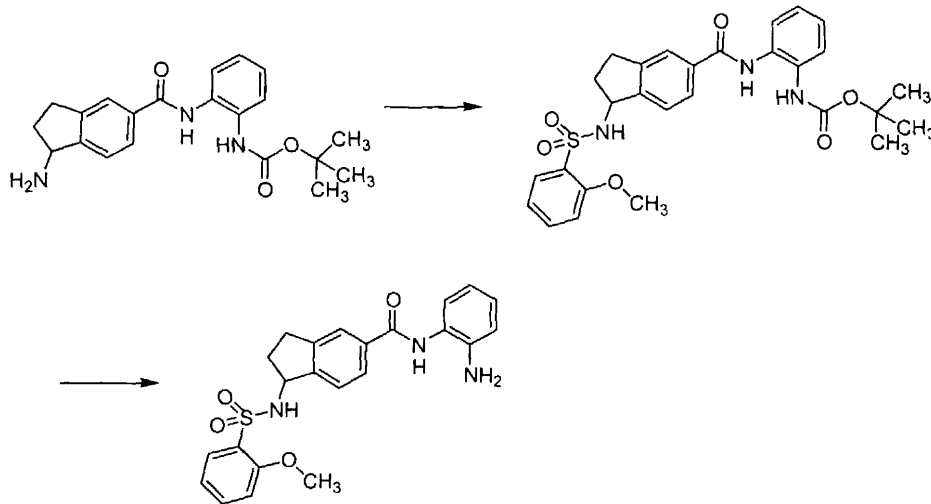
【0140】

化合物実施例 35、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-{[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ}インダン-5-カルボキサミドの調製

40

【0141】

【化 2 2】



10

【0142】

工程 1：中間体 X、(±)-*tert*-ブチル(2-{(1-{(2-メトキシフェニル)スルホニル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルボニル}アミノ}フェニル)カルバメートの調製

反応は化合物実施例 5 の下、工程 1 の記載に準じて行った。LC/MS [M+Na] 560.1, RT 3.51 分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.73 (q, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

20

【0143】

工程 2，化合物実施例 35 の調製。

反応は化合物実施例 6 の下、工程 5 の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 438.2, RT 2.53 分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.59 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54-6.59 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.72 (q, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H)。

30

化合物実施例 36-42 は化合物実施例 35 の記載に準じて行った。

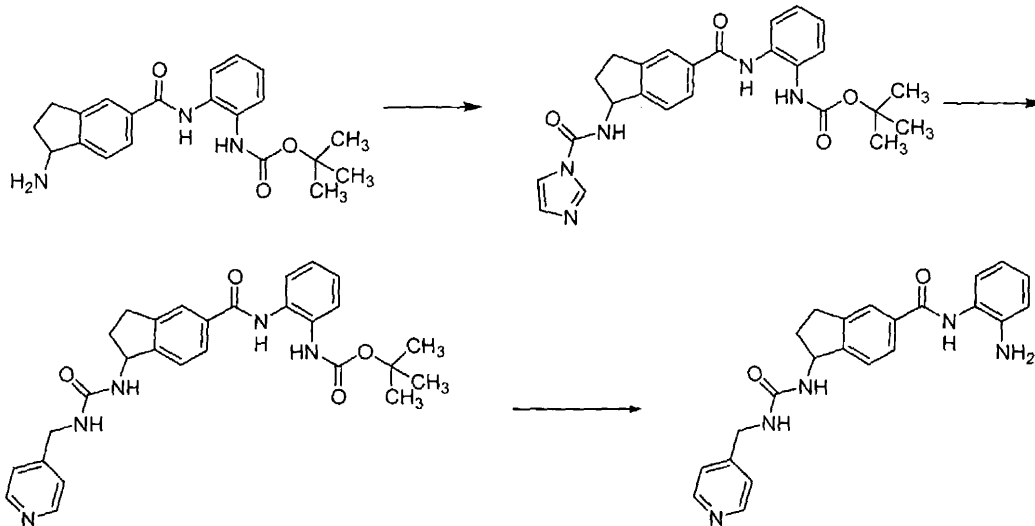
【0144】

化合物実施例 43、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-({[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)インダン-5-カルボキサミドの調製

40

【0145】

【化 2 3】



10

【0146】

工程 1、中間体 Y、(±)-tert-ブチル{2-[({1-[({1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}カルボニル)アミノ]フェニル}カルバメートの調製

20

CDI (980 mg, 6.1 ミリモル) を THF (5 mL) に懸濁し、そして混合物を 0 °C に冷却した。中間体 Q (2.0 g, 5.4 ミリモル) の溶液 (5 mL の THF 中) を攪拌している CDI に滴下した。30 分後、水および CH₂Cl₂ を反応に加えた。有機層を集め、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。粗材料を Et₂O でトリチュレートして、(±)-tert-ブチル{2-[({1-[({1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}カルボニル)アミノ]フェニル}カルバメートを白色固体として得た (2.3 g, 82% 収率)。LC/MS [M+H] 462.1, RT 2.58 分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.81 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 5.45 (q, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.45 (s, 9H)。

30

【0147】

工程 2、中間体 Z、(±)-tert-ブチル[2-(({[1-(({[ピリジン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートの調製。

中間体 Y、(±)-tert-ブチル{2-[({1-[({1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}カルボニル)アミノ]フェニル}カルバメート (88 mg, 0.19 ミリモル) の溶液 (2 mL の CH₂Cl₂ 中) に、Et₃N (27 μL, 0.19 ミリモル)、続いて 4-(アミノメチル)ピリジン (21 mg, 0.19 ミリモル) を加えた。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5% の MeOH/DCM で溶出して (±)-tert-ブチル[2-(({[1-(({[ピリジン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートを得た (58 mg, 61% 収率)。LC/MS [M+H] 502.1, RT 2.34 分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.78 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.47-8.50 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.47 (d

40

50

d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.49 (t, 1H), 5.17 (q, 1H), 4.29 (d, 2H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 2.79 - 2.89 (m, 1H), 2.41 - 2.49 (m, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

【0148】

工程3, 化合物実施例43の調製.

反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 402.2, RT 1.10分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.59 (s, 1H), 8.46 - 8.51 (m, 2H), 7.77 - 7.83 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.53 - 6.60 (m, 2H), 6.45 (t, 1H), 5.17 (q, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.29 (d, 1H), 2.91 - 2.30 (m, 1H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.41 - 2.49 (m, 1H), 2.73 - 2.83 (m, 1H).

10

化合物実施例16、44-47、60-71、79-112、115-121は、化合物実施例43の記載に順じて調製した。

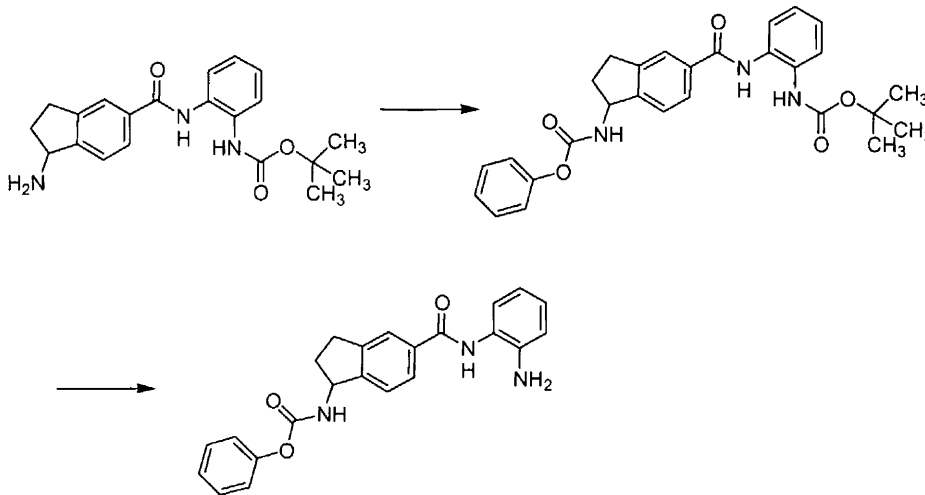
【0149】

化合物実施例48、(±)-フェニル(5-{[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメートの調製

20

【0150】

【化24】



30

【0151】

工程1: 中間体AA、フェニル{5-[(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル)アミノ]カルボニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}カルバメートの調製

40

反応は化合物実施例33の下、工程1の記載に準じて行った。LC/MS [M+Na] 510.1, RT 3.59分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.70 - 7.84 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.11 - 7.23 (m, 5H), 5.13 (q, 1H), 2.97 - 3.06 (m, 1H), 2.83 - 2.93 (m, 1H), 2.46 - 2.55 (m, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

【0152】

工程2, 化合物実施例48の調製.

反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 38

50

8.1, RT 2.57分. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) 9.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.12-7.24 (m, 4H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 5.12 (q, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H).

化合物実施例 49 は化合物実施例 48 の記載に準じて調製した。

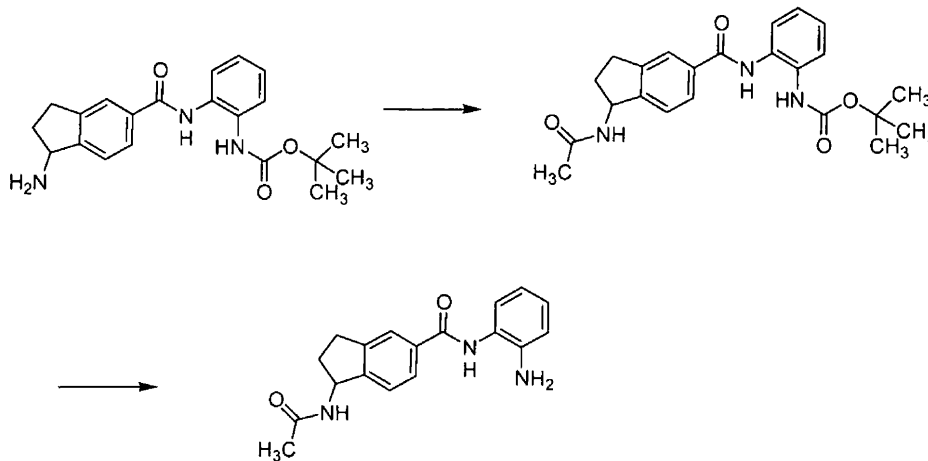
【0153】

化合物実施例 53、(±)-1-(アセチルアミノ)-N-(2-アミノフェニル)インダン-5-カルボキサミドの調製

10

【0154】

【化25】



20

【0155】

工程 1: 中間体 AB、(±)-tert-ブチル[2-({[1-(アセチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートの調製

反応は化合物実施例 3 の下、工程 1 の記載に準じて行った。LC/MS [M+Na] 432.1, RT 2.84分. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) 9.78 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.53-7.56 (dd, 1H), 7.45-7.49 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 5.30 (q, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

30

【0156】

工程 2, 化合物実施例 53 の調製.

反応は化合物実施例 6 の下、工程 5 の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 310.1, RT 1.40分. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) 9.59 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.92-6.97 (ddd, 1H), 6.74-6.77 (dd, 1H), 6.55-6.60 (ddd, 1H), 5.29 (q, 1H), 4.87 (d, 2H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H).

40

化合物実施例 54-56 は、化合物実施例 53 の記載に準じて調製した。

【0157】

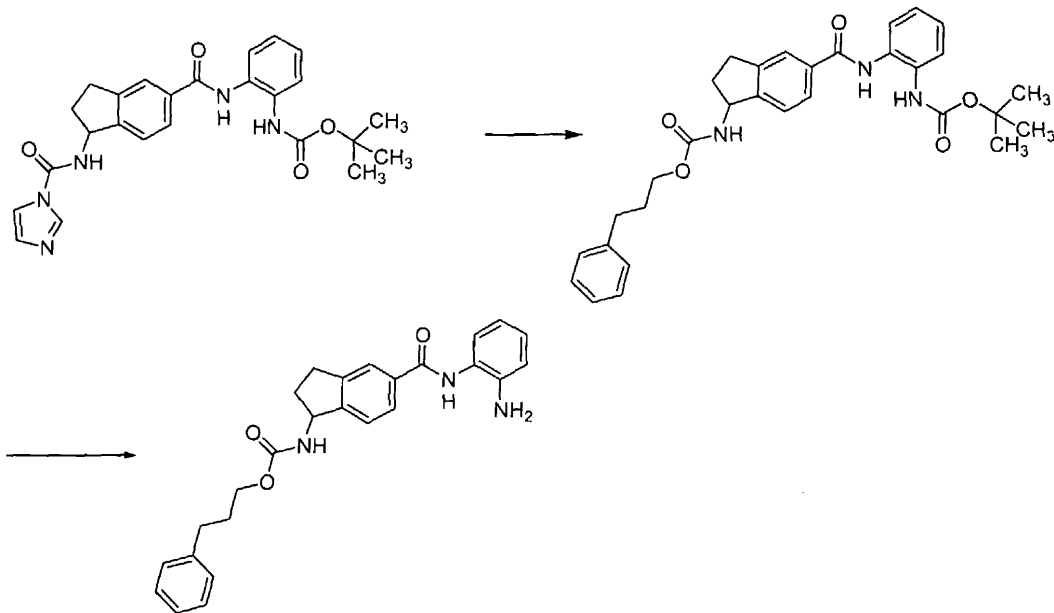
化合物実施例 57, (±)-3-フェニルプロピル(5-{ [(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメートの

50

調製

【 0 1 5 8 】

【 化 2 6 】



10

20

【 0 1 5 9 】

工程 1：中間体 A C、3 - フェニルプロピル { 5 - [({ 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル } アミノ) カルボニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } カルバメートの調製

3 - フェニル - 1 - プロパノール (33 . 0 m g , 0 . 24 ミリモル) を、NaH (鋳物油中の 60 % 懸濁液、11 . 0 m g , 0 . 28 ミリモル) の攪拌懸濁液 (1 m L の T H F 中) に加えた。30 分間攪拌した後、中間体 Y、(±) - tert - ブチル { 2 - [({ 1 - [(1 H - イミダゾール - 1 - イルカルボニル) アミノ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル } カルボニル) アミノ] フェニル } カルバメート (86 m g , (0 . 19 ミリモル) を T H F (1 m L) 中の溶液として加えた。反応物を 2 時間攪拌し、この時点で 1 滴の MeOH を加えて反応をクエンチした。生じた混合物を濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムにより精製し、EtOAc / Hex (0 % ~ 45 % の勾配) で溶出して、3 - フェニルプロピル { 5 - [({ 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル } アミノ) カルボニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } カルバメートを得た (9 . 3 m g , 37 % 収率)。LC / MS [M + Na] 552 . 2 , RT 3 . 87 分。

30

【 0 1 6 0 】

工程 2：化合物実施例 57 の調製。

反応は化合物実施例 6 の下、工程 5 の記載に準じて行った。LC / MS [M + H] 430 . 2 , RT 2 . 97 分。¹H - NMR (DMSO - d6) 9 . 59 (s , 1 H) , 7 . 76 - 7 . 83 (m , 3 H) , 7 . 65 (d , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 31 (m , 3 H) , 7 . 11 - 7 . 22 (m , 4 H) , 6 . 92 - 6 . 96 (ddd , 1 H) , 6 . 74 - 6 . 77 (dd , 1 H) , 6 . 55 - 6 . 60 (ddd , 1 H) , 5 . 06 (q , 1 H) , 4 . 87 (s , 2 H) , 4 . 00 (t , 2 H) , 2 . 92 - 3 . 01 (m , 1 H) , 2 . 78 - 2 . 87 (m , 1 H) , 2 . 66 (t , 2 H) , . 2 . 38 - 2 . 47 (m , 1 H) , 1 . 77 - 1 . 93 (m , 3 H) 。

40

化合物実施例 58 - 59、74 - 78 は、化合物実施例 57 の記載に準じて調製した。

【 0 1 6 1 】

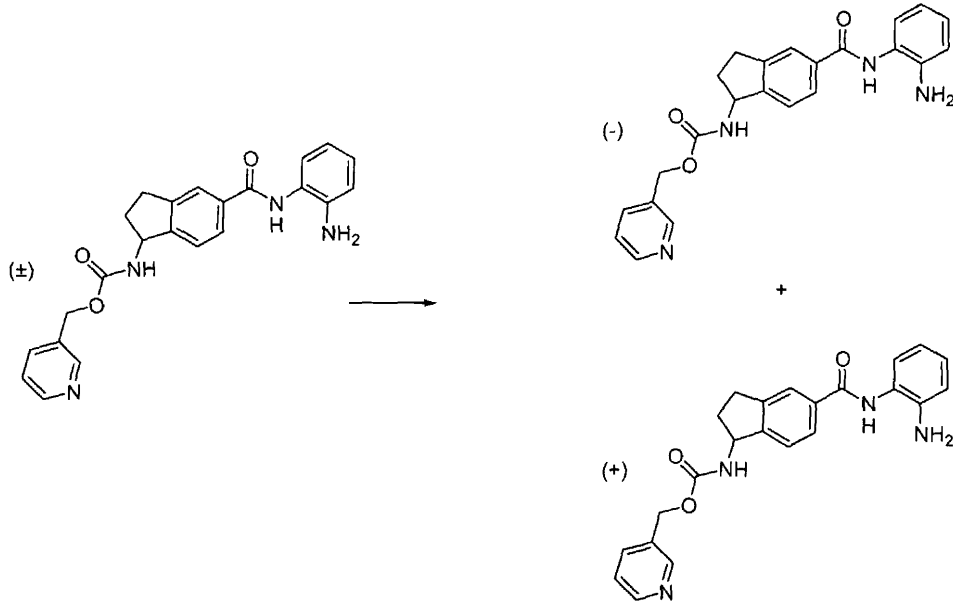
化合物実施例 72、(-) - ピリジン - 3 - イルメチル (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメー

50

トおよび 73、(+)-ピリジン-3-イルメチル(5-{(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメートの調製

【0162】

【化27】



10

20

【0163】

ラセミ化合物実施例15、(+)-ピリジン-3-イルメチル(5-{(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(3.00g)は、Chiracel OD-H 20x250mmを用いて、0.2%のEt₃Nを含むヘプタン中50%の(1:1 MeOH/EtOH)(流速=15mL/分)を使用して分離して、(-)-異性体(RT=11.20分, 1.20g):[α]_D(MeOH)=-65.0(c, 1.1)および(+)-異性体(RT=15.00分, 1.20g):[α]_D(MeOH)=71.6(c, 1.2)を得た。全体の収率は80%であった。

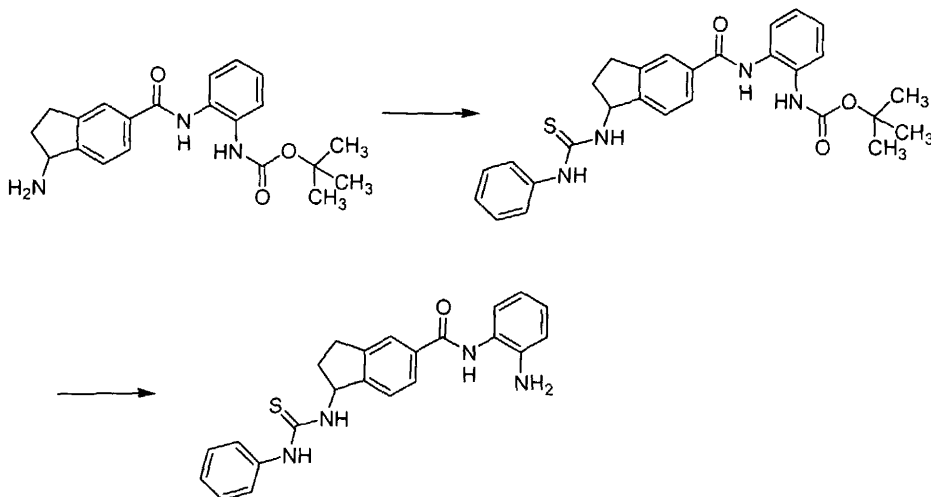
30

【0164】

実施例化合物113、(+)-N-(2-アミノフェニル)-1-[(アミノカルボチオイル)アミノ]インデン-5-カルボキサミドの調製

【0165】

【化28】



40

50

【0166】

工程1：中間体AD、(±)-tert-ブチル{2-[(1-[(アニリノカルボノチオイル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル)アミノ]フェニル}カルバメートの調製

中間体Q(150mg, 0.14ミリモル)の溶液(4mLのTHF中)に、0°Cでフェニルチオイソシアネート(60mg, 0.45ミリモル)を加えた。30分後、反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムにより精製し、EtOAc/Hex(0~50%)の勾配で溶出して、tert-ブチル{2-[(1-[(アニリノカルボノチオイル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル)アミノ]フェニル}カルバメートを得た(125mg, 61%収率)。LC/MS[M+H]502.9, RT 3.57分。¹H-NMR(DMSO-d₆) 9.79(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.71(br s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.53-7.57(dd, 1H), 7.44-7.51(m, 4H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.12-7.19(m, 2H), 7.06-7.12(m, 1H), 5.95-6.03(m, 1H), 4.88(s, 2H), 2.95-3.04(m, 1H), 2.85-2.94(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

10

【0167】

工程2：化合物実施例113の調製

反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。LC/MS[M+H]403.0, RT 2.58分。¹H-NMR(DMSO-d₆) 9.61(s, 1H), 9.54(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.79-7.86(m, 2H), 7.43-7.50(m, 3H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.14(d, 1H), 7.08(t, 1H), 6.92-6.97(ddd, 1H), 6.74-6.77(dd, 1H), 6.55-6.60(ddd, 1H), 5.93-6.00(m, 1H), 4.88(s, 2H), 2.95-3.04(m, 1H), 2.85-2.93(m, 1H), 2.53-2.61(m, 1H), 1.89-1.99(m, 1H)。

20

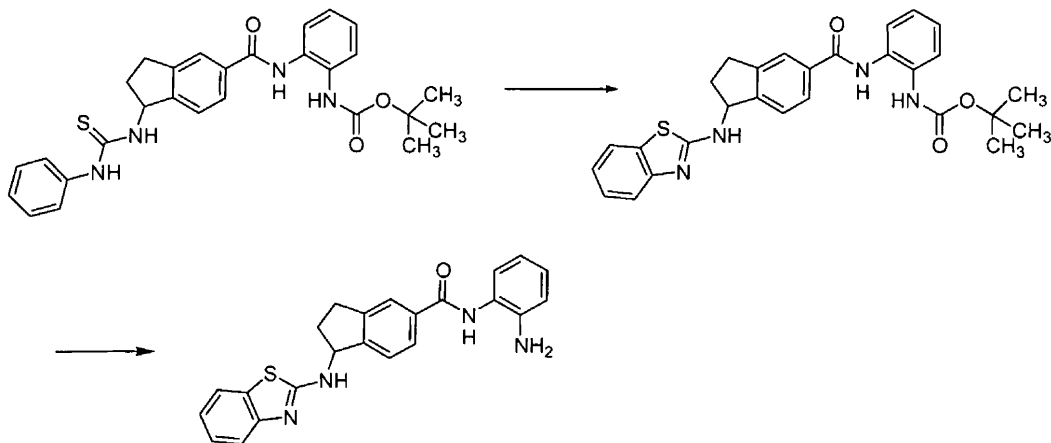
【0168】

化合物実施例114、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)インデン-5-カルボキサミドの調製

30

【0169】

【化29】



40

【0170】

工程1：中間体AE、(±)-tert-ブチル[2-({[1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートの調製

スルホニルクロライド(44mg, 0.32ミリモル)を、中間体AD(125mg,

50

0.25ミリモルの溶液(3 mLのCH₂Cl₂中)に0°Cで滴下した。5分後、反応を水でクエンチし、そして混合物をDCMで抽出した。有機層を集め、アンモニア(MeOH中の2N)で遊離塩基とし、そして濃縮した。粗残渣はEtOAc/ヘキサン(0%~50%)の勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル[2-({ [1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]カルバメートを得た(78 mg, 63%収率)。LC/MS [M+H] 501.0, RT 3.24分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

10

【0171】

工程2, 化合物実施例114の調製。

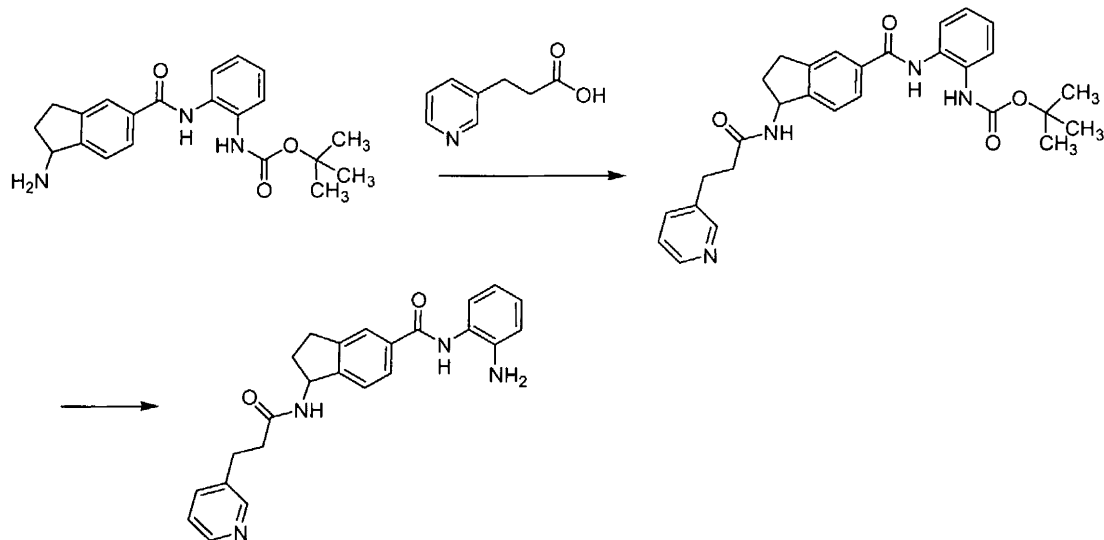
反応は実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 401.0, RT 2.37分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.61 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.69 (dd, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.20-7.25 (ddd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00-7.05 (ddd, 1H), 6.92-6.96 (ddd, 1H), 6.74-6.77 (dd, 1H), 6.55-6.60 (ddd, 1H), 5.53 (q, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H)。

20

化合物実施例122、(±)-N-(2-アミノフェニル)-1-[(3-ピリジン-3-イルプロパノイル)アミノ]インダン-5-カルボキサミドの調製

【0172】

【化30】



30

40

【0173】

工程1: 中間体AF、tert-ブチル{2-[({ 1-[(3-ピリジン-3-イルプロパノイル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}カルボニル)アミノ]フェニル}カルバメートの調製

中間体Q(100 mg, 0.27ミリモル)、3-ピリジルプロピオン酸(49 mg, 0.33ミリモル)、EDCI(78 mg, 0.41ミリモル)、HOBT(55 mg, 0.41ミリモル)およびEt₃N(76 μl, 0.54ミリモル)を、CH₂Cl₂(

50

3 mL) に溶解し、そして混合物を一晩攪拌した。朝、飽和 NaHCO_3 溶液を反応に加え、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。粗材料は EtOAc/Hex (80~100%) の勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(±) - tert - ブチル { 2 - [({ 1 - [(3 - ピリジン - 3 - イルプロパノイル) アミノ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル } カルボニル) アミノ] フェニル } カルバメートを固体として得た (80 mg , 58% 収率) . LC / MS [M + H] 501 . 1 , RT 2 . 41 分 . ^1H - NMR (DMSO - d6) 9 . 77 (s , 1 H) , 8 . 71 (b r s , 1 H) , 8 . 44 - 8 . 45 (m , 1 H) , 8 . 39 - 8 . 41 (d d , 1 H) , 8 . 27 (d , 1 H) , 7 . 76 (s , 1 H) , 7 . 68 - 7 . 72 (m , 1 H) , 7 . 62 - 7 . 65 (d d d , 1 H) , 7 . 53 - 7 . 56 (d d , 1 H) , 7 . 46 - 7 . 48 (d d , 1 H) , 7 . 28 - 7 . 32 (d d d , 1 H) , 7 . 11 - 7 . 19 (m , 1 H) , 7 . 02 (d , 1 H) , 5 . 29 (q , 1 H) , 2 . 79 - 2 . 98 (m , 4 H) , 2 . 47 - 2 . 52 (m , 2 H) , 2 . 34 - 2 . 43 (m , 1 H) , 2 . 71 - 2 . 80 (m , 1 H) , 1 . 45 (s , 9 H) .

【 0 1 7 4 】

工程 2 : 化合物実施例 1 2 2 の調製

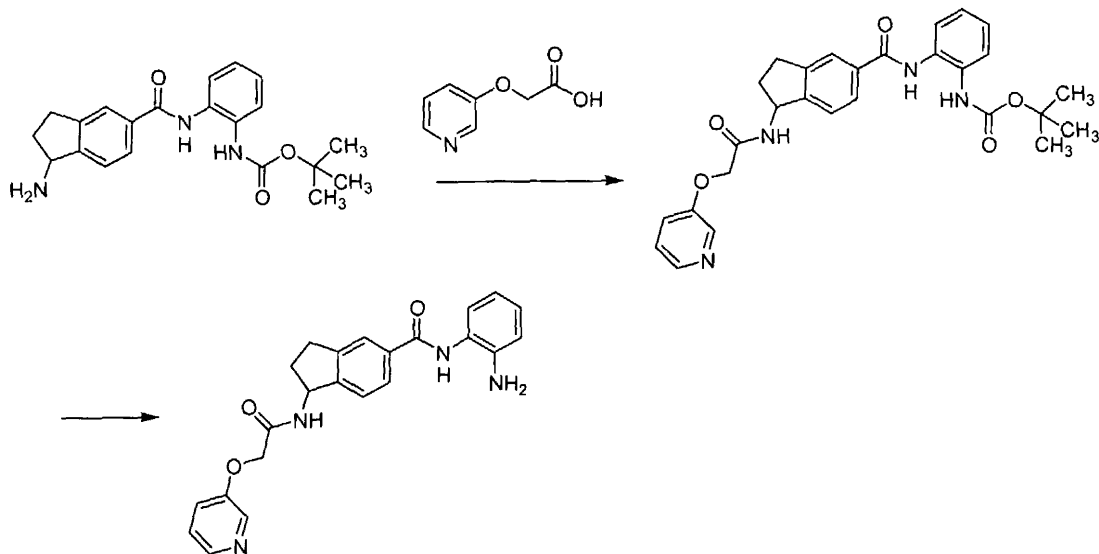
反応は化合物実施例 6 の下、工程 5 の記載に準じて行った。LC / MS [M + H] 401 . 1 , RT 1 . 20 分 . ^1H - NMR (DMSO - d6) 9 . 59 (s , 1 H) , 8 . 45 (d , 1 H) , 8 . 40 - 8 . 41 (d d , 1 H) , 8 . 26 (d , 1 H) , 7 . 81 (s , 1 H) , 7 . 73 (d , 1 H) , 7 . 62 - 7 . 65 (d d d , 1 H) , 7 . 29 - 7 . 32 (d d , 1 H) , 7 . 13 (d , 1 H) , 6 . 98 - 6 . 99 (d , 1 H) , 6 . 92 - 6 . 97 (d d d , 1 H) , 6 . 74 - 6 . 77 (d d , 1 H) , 6 . 55 - 6 . 60 (d d d , 1 H) , 5 . 29 (q , 1 H) , 4 . 87 (s , 2 H) , 2 . 79 - 2 . 98 (m , 4 H) , 2 . 47 - 2 . 51 (m , 2 H) , 2 . 34 - 2 . 42 (m , 1 H) , 1 . 70 - 1 . 80 (m , 1 H) .

【 0 1 7 5 】

化合物実施例 1 2 3、(±) - N - (2 - アミノフェニル) - 1 - { [(ピリジン - 3 - イルオキシ) アセチル] アミノ } インダン - 5 - カルボキサミドの調製

【 0 1 7 6 】

【 化 3 1 】



【 0 1 7 7 】

工程 1 : 中間体 A G、(±) - tert - ブチル (2 - { [(1 - { [(ピリジン - 3 - イルオキシ) アセチル] アミノ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) カルバメートの調製

10

20

30

40

50

3 - ピリジルオキシ酢酸 (63 mg, 0.41 ミリモル) の溶液 (4 mL の CH_2Cl_2 中) に、0 °C で数滴の DMF、続いて塩化オキサリル (52 mg, 0.41 ミリモル) を加えた。添加するとガスの発生が見られた。反応混合物をゆっくりと室温に暖め、そして1時間攪拌した後、これを濃縮し、そして CH_2Cl_2 (3 mL) に再溶解した。1時間後、上記溶液に中間体 Q (100 mg, 0.27 ミリモル) および Et_3N (76 μl , 0.54 ミリモル) の溶液 (1 mL の CH_2Cl_2 中) を加えた。1時間後、飽和 NaHCO_3 溶液を加え、そして混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、そして有機層をブラインで洗浄した。有機相を集め、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして真空下で濃縮して、tert-ブチル (2 - { [(1 - { [(ピリジン - 3 - イルオキシ) アセチル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) カルボニル] アミノ} フェニル) カルバメートを得た (90 mg, 66% 収率)。LC/MS [M+H] 503.1, RT 2.57 分。 ^1H -NMR (DMSO-d6) 9.78 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.31 - 8.32 (dd, 1H), 8.17 - 8.19 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.54 - 7.56 (dd, 1H), 7.46 - 7.48 (dd, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 5.43 (q, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.97 - 3.05 (m, 1H), 2.84 - 2.92 (m, 1H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

10

【0178】

20

工程2：化合物実施例123の調製

反応は化合物実施例6の下、工程5の記載に準じて行った。LC/MS [M+H] 403.1, RT 1.34 分。 ^1H -NMR (DMSO-d6) 9.62 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 - 8.32 (dd, 1H), 8.17 - 8.18 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.12 - 7.15 (dd, 1H), 6.92 - 6.96 (ddd, 1H), 6.75 - 6.77 (dd, 1H), 6.55 - 6.60 (ddd, 1H), 5.41 (q, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.68 (s, 2H), 2.97 - 3.04 (m, 1H), 2.84 - 2.92 (m, 1H), 2.39 - 2.47 (m, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 1H)。

30

化合物実施例の一覧、それらのIUPAC名およびLC-MSデータを表1に列挙する。

【0179】

【表 1】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
1		N-(2-アミノフェニル)-1-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]インダワン-5-カルボキシサミド;	RT = 2.04 M+1 = 411.2
2		N-(2-アミノフェニル)-1-[(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]インダワン-5-カルボキシサミド;	RT = 1.98 M+1 = 455.2
3		1-アセチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]N-(2-アミノフェニル)インダワン-5-カルボキシサミド;	RT = 2.61 M+1 = 453.2
4		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[エチルアミノ]カルボニル][2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]インダワン-5-カルボキシサミド;	RT = 2.69 M+1 = 482.5
5		N-(2-アミノフェニル)-1-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ][メチルスルホニル]アミノ]インダワン-5-カルボキシサミド;	RT = 2.79 M+1 = 489.1

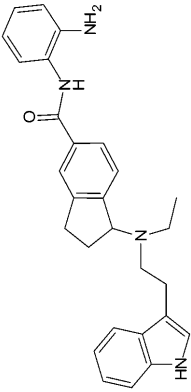
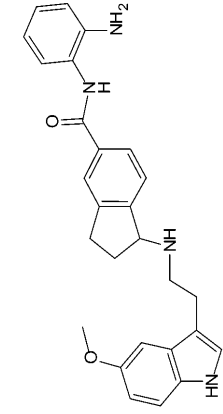
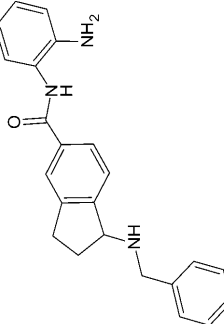
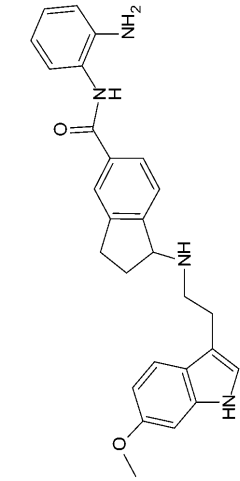
10

20

30

40

【表 2】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
6		N-(2-アミノフェニル)-1-(エチル[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]インダン-5-カルボキسامイド	RT = 2.10 M+1 = 439.2
7		N-(2-アミノフェニル)-1-([2-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT = 2.01 M+1 = 441.1
8		N-(2-アミノフェニル)-1-(ベンジルアミノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT = 1.68 M+1 = 358.0
9		N-(2-アミノフェニル)-1-([2-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT = 2.02 M+1 = 441.2

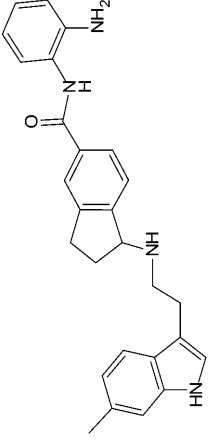
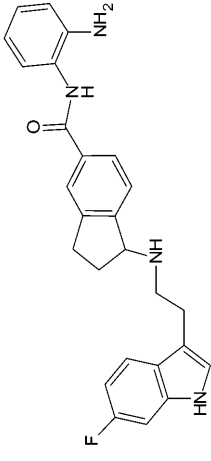
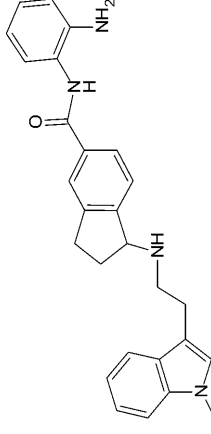
10

20

30

40

【表 3】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
10		N-(2-アミノフェニル)-1-((2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)インダン-5-カルボキサミド;	RT = 2.15 M+1 = 425.2
11		N-(2-アミノフェニル)-1-((2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)インダン-5-カルボキサミド;	RT = 2.11 M+1 = 429.2
12		N-(2-アミノフェニル)-1-((2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)インダン-5-カルボキサミド;	RT = 2.02 M+1 = 425.2

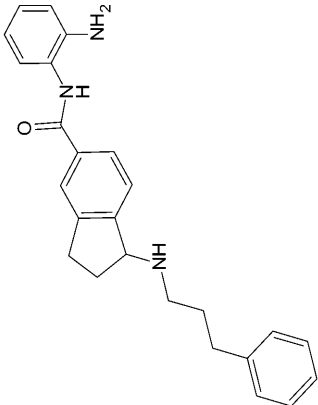
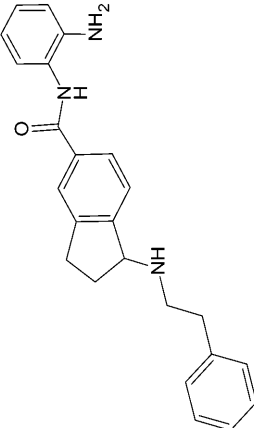
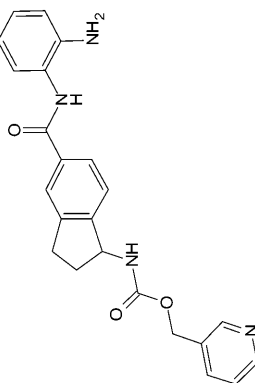
10

20

30

40

【表 4】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
13		N-(2-アミノフェニル)-1-[(3-フェニルプロピル)アミノ]インダネン-5-カルボキサミド;	RT = 2.06 M+1 = 386.0
14		N-(2-アミノフェニル)-1-[(2-フェニルエチル)アミノ]インダネン-5-カルボキサミド;	RT = 1.90 M+1 = 372.0
15		ピリジン-3-イルメチル(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート;	RT: 1.44 M+1 = 403.2

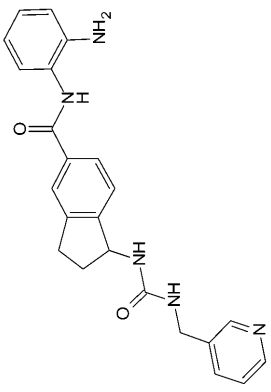
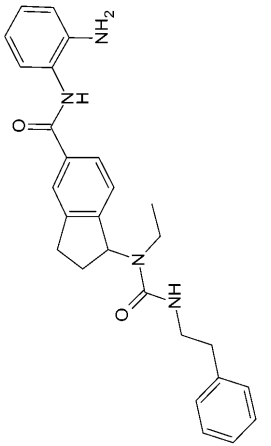
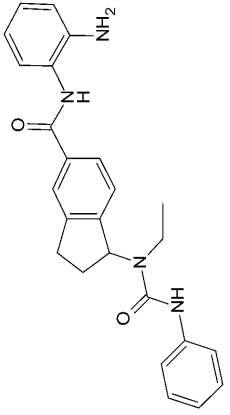
10

20

30

40

【表 5】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
16		N-(2-アミノフェニル)-1-(((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT: 2.09 M+1 = 402.2
17		N-(2-アミノフェニル)-1-(エチル(((2-フェニルエチル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT = 2.69 M+1 = 443.2
18		N-(2-アミノフェニル)-1-[(アニリル)アミノ]アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT = 2.59 M+1 = 415.2

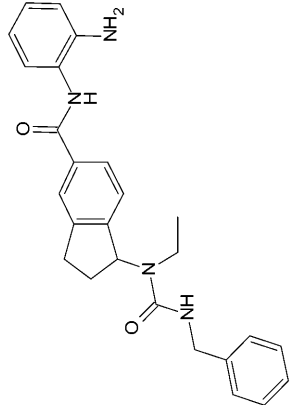
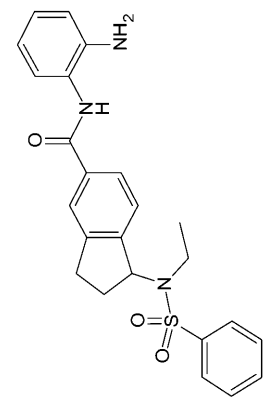
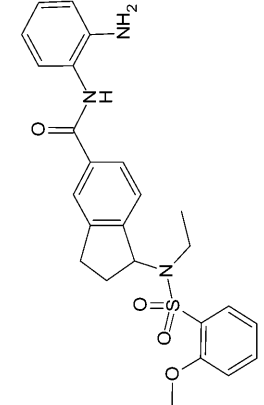
10

20

30

40

【表 6】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
19		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[ベンジアミノ]カルボニル[(エチル)アミノ]インダン-5-カルボキسامド];	RT = 2.58 M+1 = 429.2
20		N-(2-アミノフェニル)-1-[エチル(フェニルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボキسامド;	RT = 2.85 M+1 = 436.2
21		N-(2-アミノフェニル)-1-[エチル[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキ キサド;	RT = 2.79 M+1 = 466.2

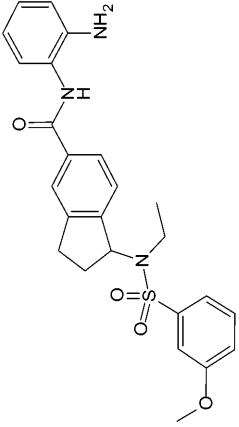
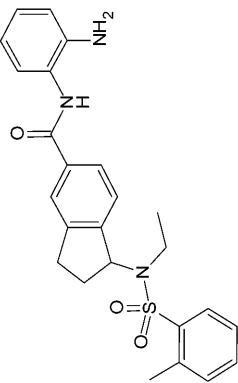
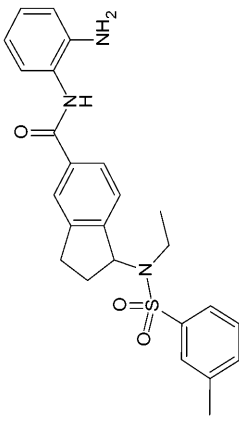
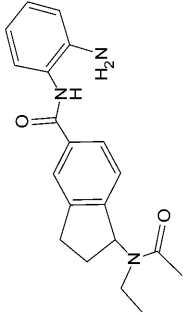
10

20

30

40

【表 7】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
22		N-(2-アミノフェニル)-1-(エチル[(3-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ)インダン-5-カルボキ サミド;	RT = 2.92 M+1 = 466.1
23		N-(2-アミノフェニル)-1-(エチル[(2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)インダン-5-カルボキ サミド;	RT = 2.98 M+1 = 450.2
24		N-(2-アミノフェニル)-1-(エチル[(3-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)インダン-5-カルボキ サミド;	RT = 2.99 M+1 = 450.2
25		1-[アセチル(エチル)アミノ]-N-(2-アミノフェニル)インダン-5-カルボキサミド;	RT = 2.08 M+1 = 338.2

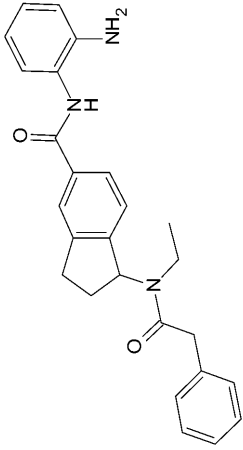
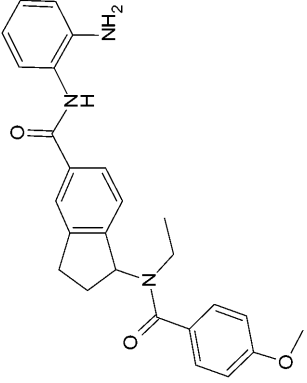
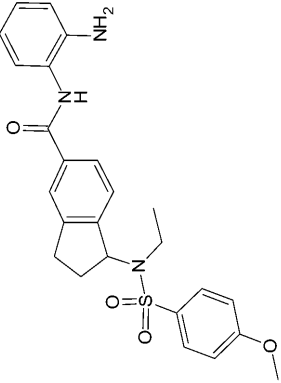
10

20

30

40

【表 8】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
26		N-(2-アミノフェニル)-1-[エチル(フェニルアセチル)アミノ]インダン-5-カルボキシサミド;	RT = 2.64 M+1 = 414.3
27		N-(2-アミノフェニル)-1-[エチル(4-メトキシベンゾイル)アミノ]インダン-5-カルボキシサミド	RT = 2.57 M+1 = 430.3
28		N-(2-アミノフェニル)-1-[エチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキシサミド;	RT = 2.90 M+1 = 466.2

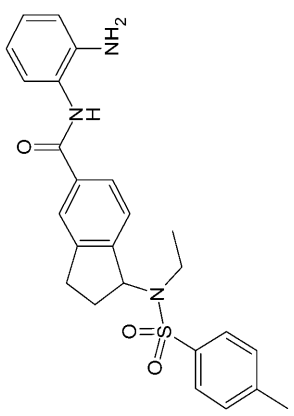
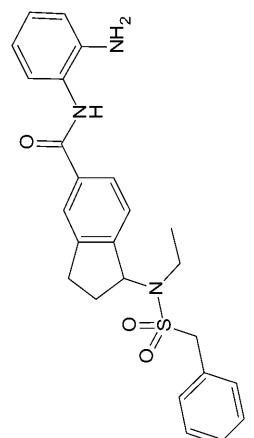
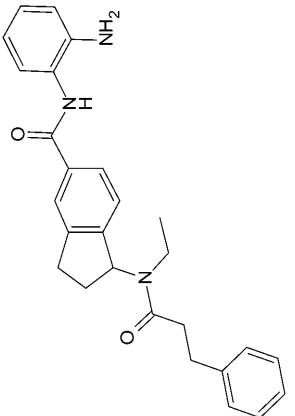
10

20

30

40

【表 9】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
29		N-(2-アミノフェニル)-1-{エチル[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキ サミド;	RT = 3.00 M+1 = 450.2
30		N-(2-アミノフェニル)-1-[(ベンジルスルホニル)(エチル)アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT = 2.88 M+1 = 450.2
31		N-(2-アミノフェニル)-1-[エチル(3-フェニルプロパノイル)アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT = 2.80 M+1 = 428.4

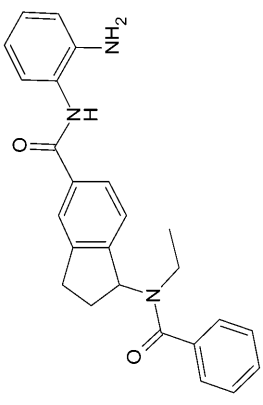
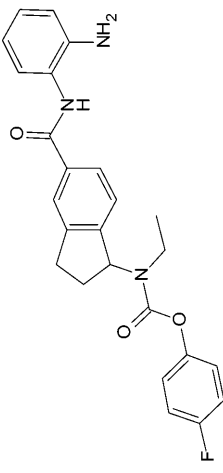
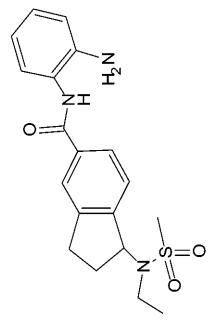
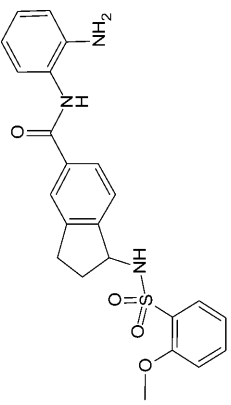
10

20

30

40

【表 10】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
32		N-(2-アミノエチル)-1-(ベンジル)アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT = 2.54 M+1 = 400.3
33		4-フルオロフェニル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インダン-1-イル)エチルカルバメート;	RT = 2.96 M+1 = 434.3
34		N-(2-アミノエチル)-1-[エチル(メチルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボキサミド	RT = 2.26 M+1 = 374.2
35		N-(2-アミノエチル)-1-(((2-メチルフェニル)スルホニル)アミノ)インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.53 M+1 = 438.1

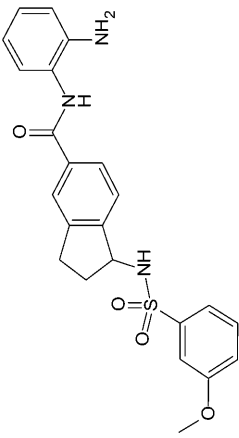
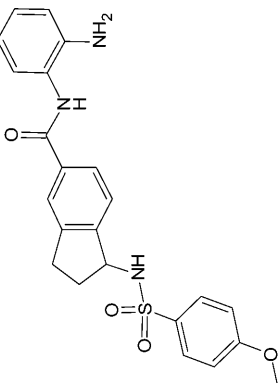
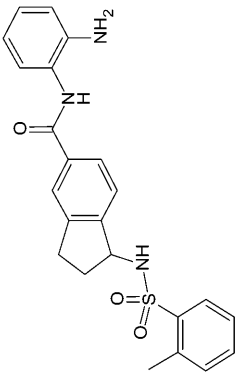
10

20

30

40

【表 1 1】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
36		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[3-(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキسامイド];	RT: 2.61 M+1 = 438.1
37		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキسامイド];	RT: 2.58 M+1 = 438.1
38		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキسامイド];	RT: 2.67 M+1 = 422.1

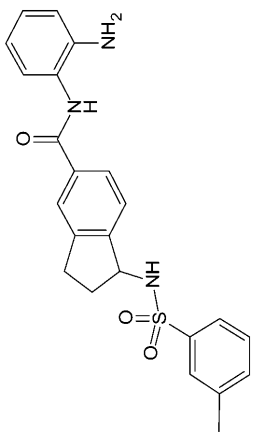
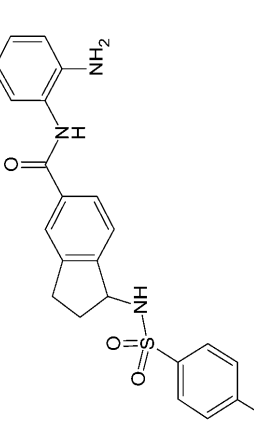
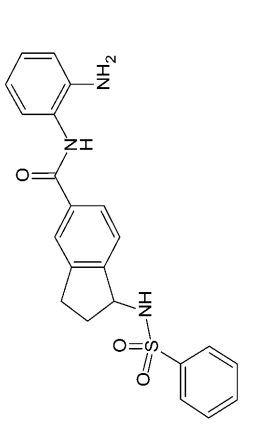
10

20

30

40

【表 1 2】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
39		N-(2-アミノフェニル)-1-[[3-メチルフェニル]スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.68 M+1 = 422.1
40		N-(2-アミノフェニル)-1-[[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.68 M+1 = 422.1
41		N-(2-アミノフェニル)-1-[(フェニル)スルホニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.52 M+1 = 408.1

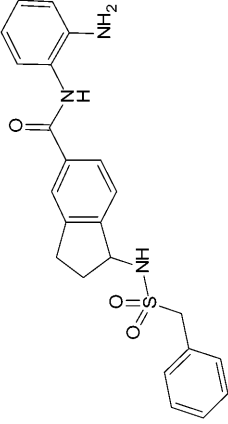
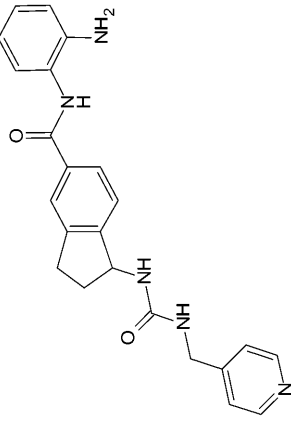
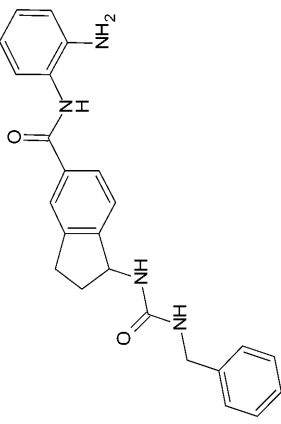
10

20

30

40

【表 1 3】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
42		N-(2-アミノフェニル)-1-[(ベンジルスルホニル)アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.55 M+1 = 422.1
43		N-(2-アミノフェニル)-1-(((ピリジン-4-イルメチル)アミ)カルボニル)アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 1.10 M+1 = 402.2
44		N-(2-アミノフェニル)-1-[(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.34 M+1 = 401.2

10

20

30

40

【表 1 4】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
45		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-フェニルエチル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.46 M+1 = 415.1
46		N-(2-アミノフェニル)-1-(((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カル ボキサミド;	RT: 1.12 M+1 = 402.2
47		N-(2-アミノフェニル)-1-[(アミノ)カルボニル]アミノインダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.39 M+1 = 387.3

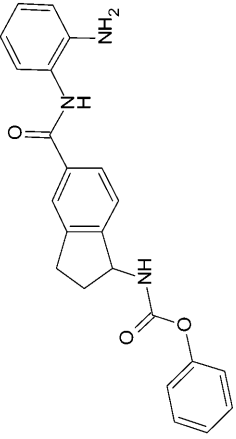
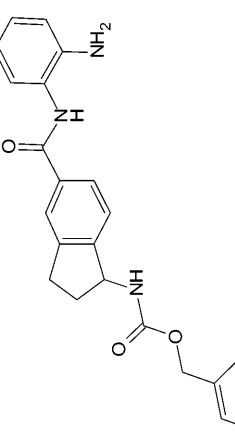
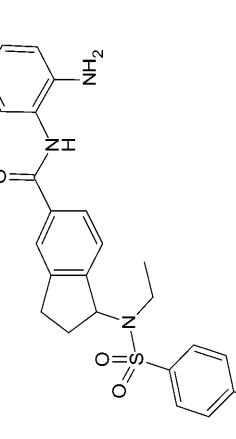
10

20

30

40

【表 15】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
48		フェニル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート;	RT: 2.57 M+1 = 388.2
49		ベンジル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバマート;	RT: 2.70 M+1 = 402.3
50		N-(2-アミノフェニル)-1-(エチル[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ)インデン-5-イル)カルボキサミド;	RT = 2.95 M+1 = 454.0

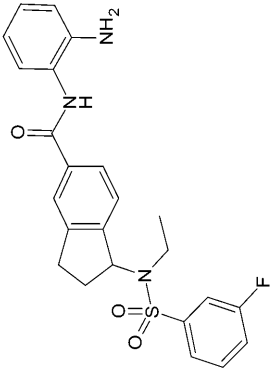
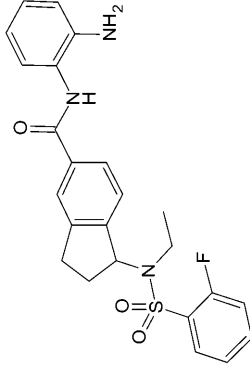
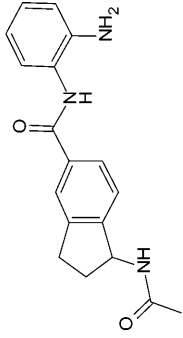
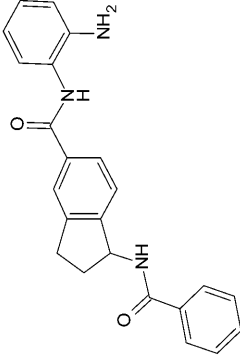
10

20

30

40

【表 16】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
51		<p>N-(2-アミノフェニル)-1-{[エチル(3-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ}インダナン-5-カルボキサミド;</p>	<p>RT = 2.97 M+1 = 454.0</p>
52		<p>N-(2-アミノフェニル)-1-{[エチル(2-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ}インダナン-5-カルボキサミド;</p>	<p>RT = 2.92 M+1 = 454.0</p>
53		<p>1-(アセチルアミノ)-N-(2-アミノフェニル)インダナン-5-カルボキサミド;</p>	<p>RT: 1.40 M+1 = 310.1</p>
54		<p>N-(2-アミノフェニル)-1-(ベンゾイルアミノ)インダナン-5-カルボキサミド;</p>	<p>RT: 2.34 M+1 = 372.1</p>

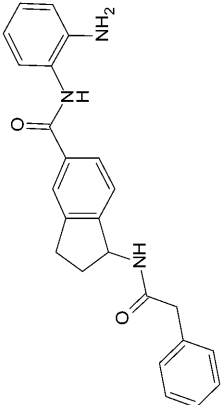
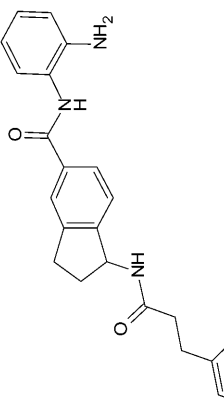
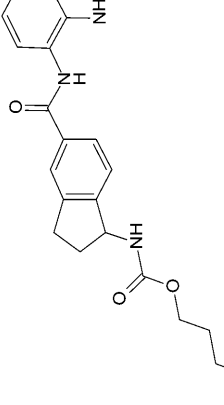
10

20

30

40

【表 17】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
55		N-(2-アミノフェニル)-1-[(フェニルアセチル)アミノ]インダン-5-カルボキシサミド;	RT: 2.38 M+1 = 386.2
56		N-(2-アミノフェニル)-1-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]インダン-5-カルボキシサミド;	RT: 2.48 M+1 = 400.2
57		3-フェニルプロピル(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート;	RT: 2.97 M+1 = 430.2

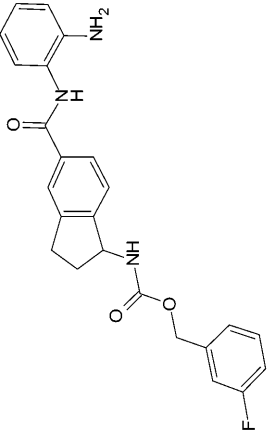
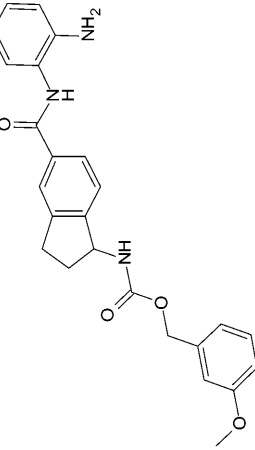
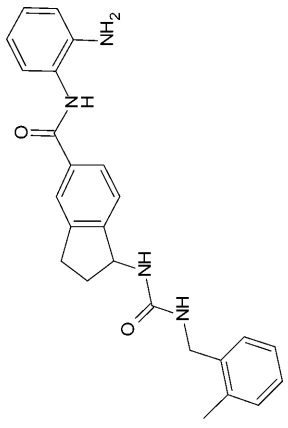
10

20

30

40

【表 18】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
58		3-フルオロベンジル(5-(((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルレバメート;	RT: 2.80 M+1 = 420.2
59		3-メトキシベンジル(5-(((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルレバメート;	RT: 2.76 M+1 = 432.2
60		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-メチルベンジル)アミノ)カルボニル)アミノ)インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.52 M+1 = 415.1

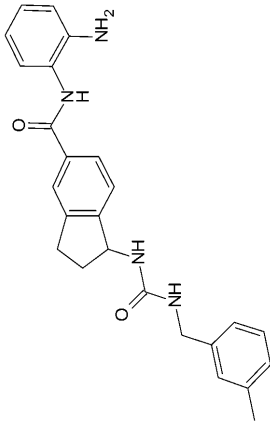
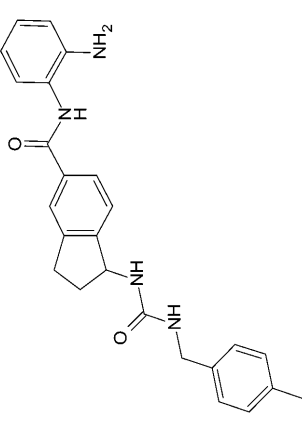
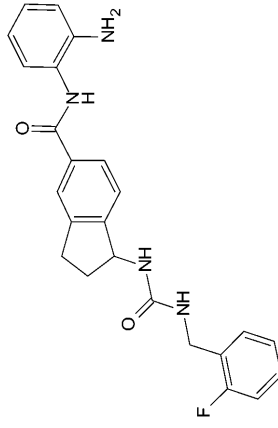
10

20

30

40

【表 19】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
61		N-(2-アミノ-1-((3-メチルベンジル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.55 M+1 = 415.1
62		N-(2-アミノ-1-((4-メチルベンジル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.56 M+1 = 415.0
63		N-(2-アミノ-1-((2-フルオロベンジル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボ キサミド;	RT: 2.44 M+1 = 419.1

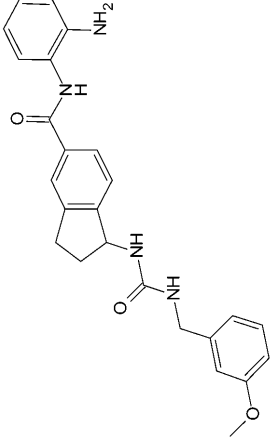
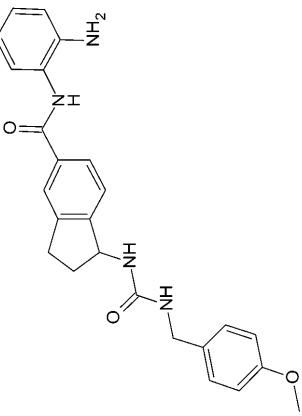
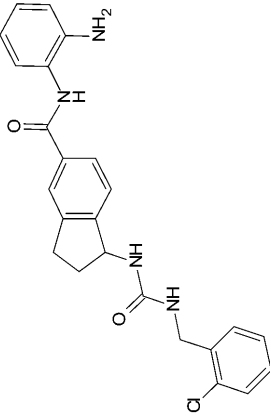
10

20

30

40

【表 2 1】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
67		N-(2-アミノ-1-((3-(4-メトキシベンジル)アミノ)フェニル)アミノ)インダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.41 M+1 = 431.0
68		N-(2-アミノ-1-((4-(4-メトキシベンジル)アミノ)フェニル)アミノ)インダン-5-カルボ キサミド;	RT: 2.39 M+1 = 431.1
69		N-(2-アミノ-1-((2-(2-クロロフェニル)アミノ)フェニル)アミノ)インダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.56 M+1 = 435.0

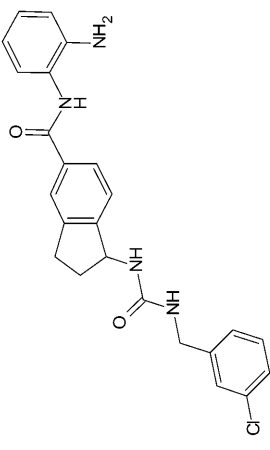
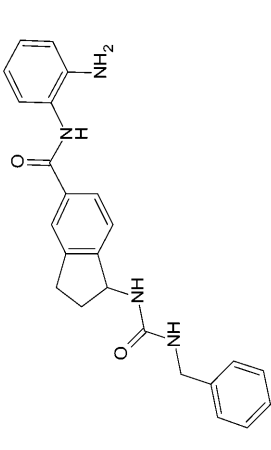
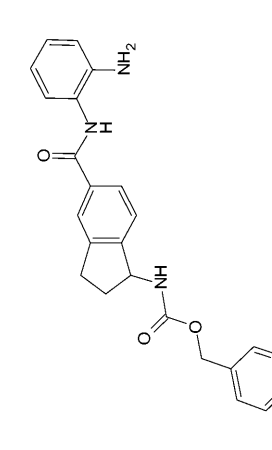
10

20

30

40

【表 2 2】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
70		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-クロロベンジル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.60 M+1 = 435.0
71		N-(2-アミノフェニル)-1-(((4-クロロベンジル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.61 M+1 = 435.0
72 (-)		(-)ピリジン-3-イルメチル((1R)-5-(((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H- インデン-1-イル)カルバマート;	RT: 2.25 M+1 = 403.1

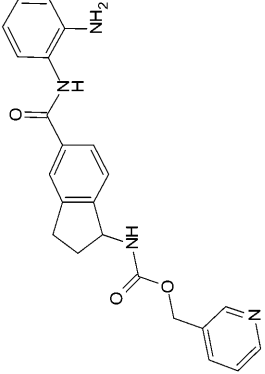
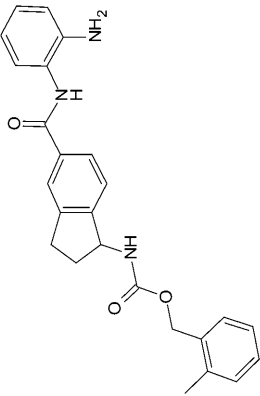
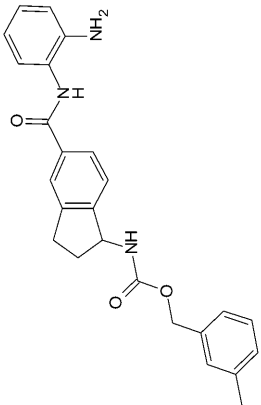
10

20

30

40

【表 2 3】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
73 (+)		(+)ピリジン-3-イルメチル(1S)-5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルレバメート;	RT: 2.25 M+1 = 403.0
74		2-メチルベンジル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルレバメート;	RT: 2.86 M+1 = 416.1
75		3-メチルベンジル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルレバメート;	RT: 2.89 M+1 = 416.0

10

20

30

40

【表 2 4】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
76		4-メチルベンジル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート;	RT: 2.90 M+1 = 416.1
77		2-フルオロベンジル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート;	RT: 2.77 M+1 = 420.0
78		4-フルオロベンジル(5-((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート;	RT: 2.78 M+1 = 420.0

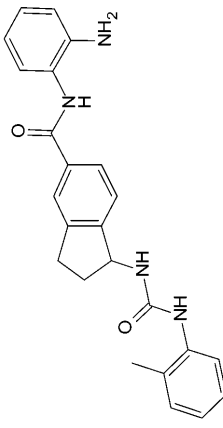
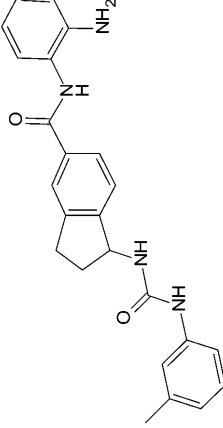
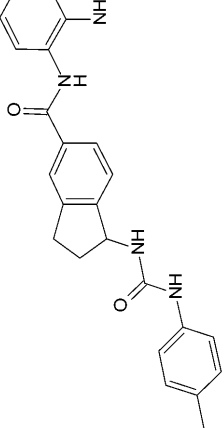
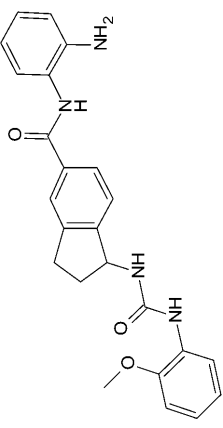
10

20

30

40

【表 2 5】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
79		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダワン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.47 M+1 = 401.0
80		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダワン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.59 M+1 = 401.0
81		N-(2-アミノフェニル)-1-(((4-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダワン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.58 M+1 = 401.0
82		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-メトキシフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダワン-5-カルボ キサミド;	RT: 2.54 M+1 = 417.0

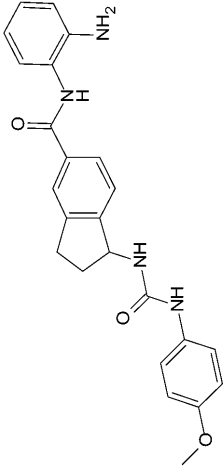
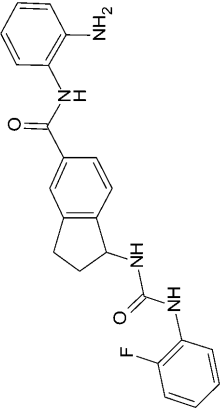
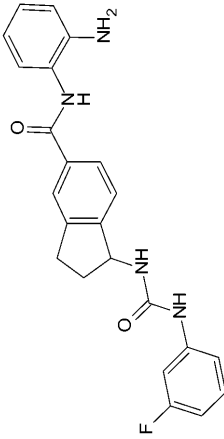
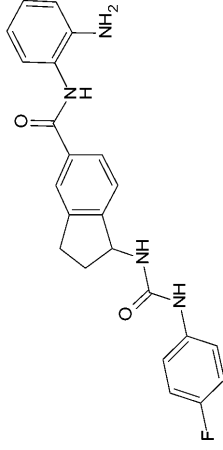
10

20

30

40

【表 2 6】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
83		N-(2-アミノフェニル)-1-(((4-メトキシフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.39 M+1 = 417.0
84		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-フルオロフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.51 M+1 = 405.0
85		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-フルオロフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.58 M+1 = 405.0
86		N-(2-アミノフェニル)-1-(((4-フルオロフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.50 M+1 = 405.0

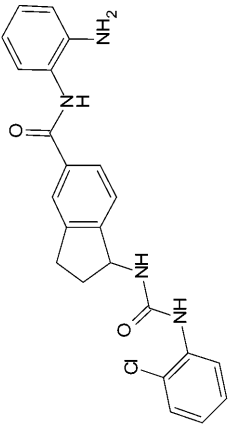
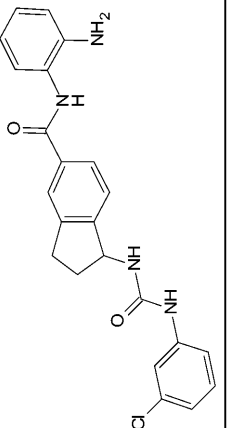
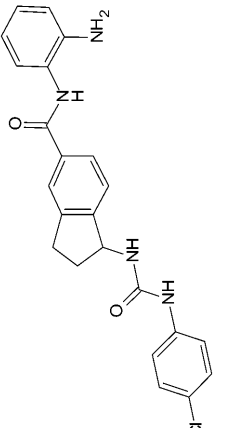
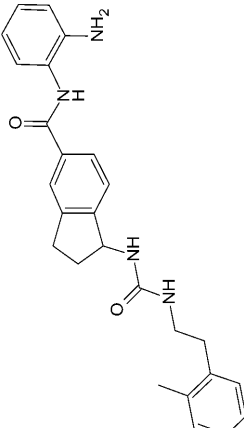
10

20

30

40

【表 27】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
87		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-クロロフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.65 M+1 = 421.0
88		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-クロロフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.75 M+1 = 421.0
89		N-(2-アミノフェニル)-1-(((4-クロロフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5-カルボキ サミド;	RT: 2.72 M+1 = 421.0
90		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-(2-メチルフェニル)エチル)アミノ)カルボニル)アミノインダン-5- カルボキサミド;	RT: 2.65 M+1 = 429.1

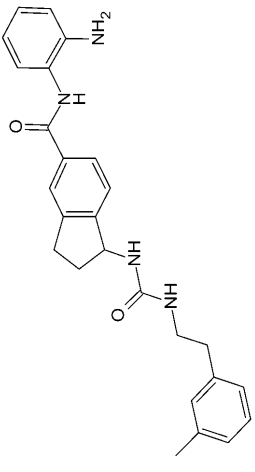
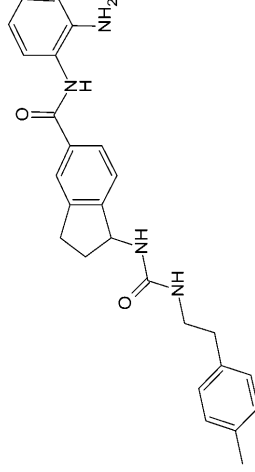
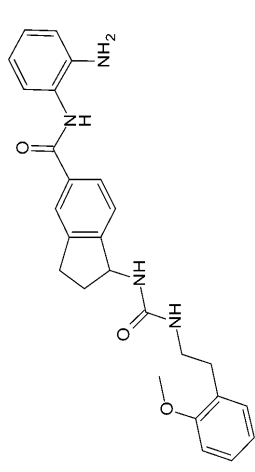
10

20

30

40

【表 2 8】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
91		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(3-メチルフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.67 M+1 = 429.1
92		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(4-メチルフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.68 M+1 = 429.1
93		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.59 M+1 = 445.1

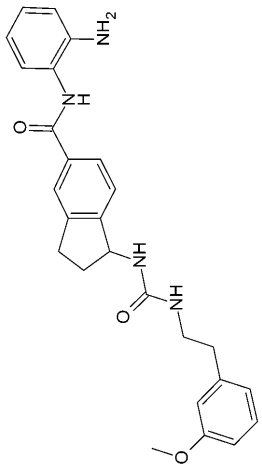
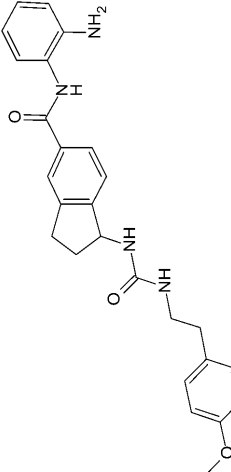
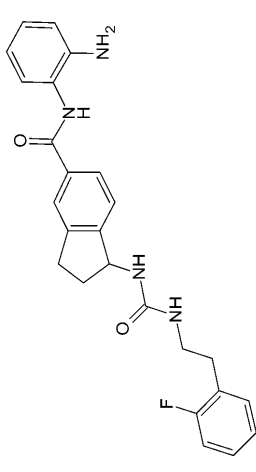
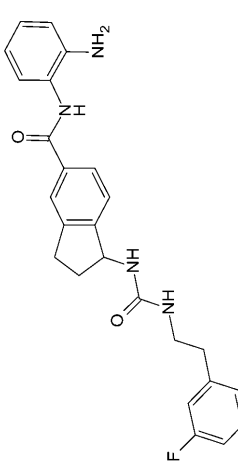
10

20

30

40

【表 2 9】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
94		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダニル-5-カルボキサミド;	RT: 2.54 M+1 = 445.1
95		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダニル-5-カルボキサミド;	RT: 2.52 M+1 = 445.0
96		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダニル-5-カルボキサミド;	RT: 2.56 M+1 = 433.1
97		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダニル-5-カルボキサミド;	RT: 2.57 M+1 = 433.0

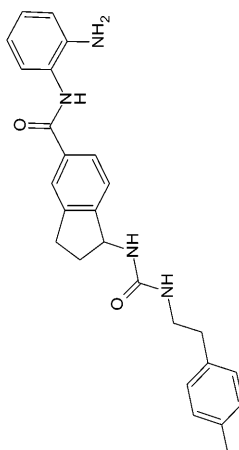
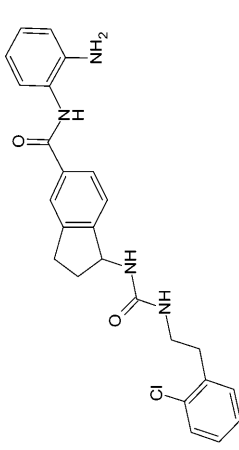
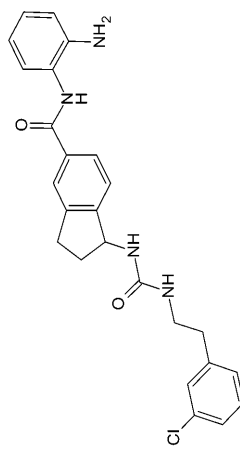
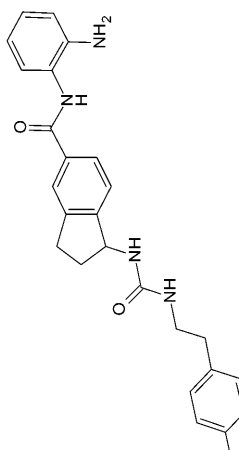
10

20

30

40

【表 3 0】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
98		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.58 M+1 = 433.1
99		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.68 M+1 = 449.0
100		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.73 M+1 = 449.0
101		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダン-5-カルボキサミド;	RT: 2.71 M+1 = 449.0

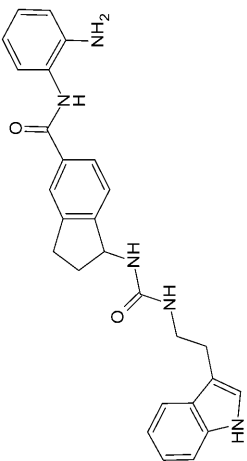
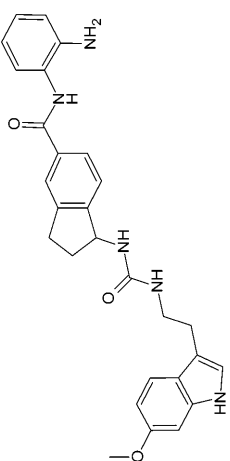
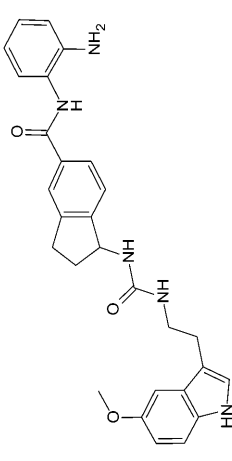
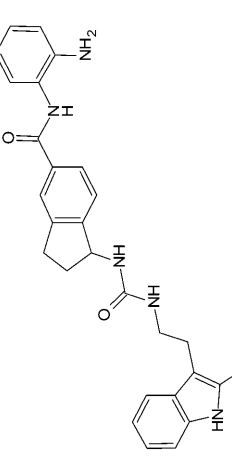
10

20

30

40

【表 3 1】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
102		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]インダ ン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.54 M+1 = 454.1
103		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]カルボニル]アミ ノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.51 M+1 = 484.1
104		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]カルボニル] アミノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.48 M+1 = 484.0
105		N-(2-アミノフェニル)-1-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]カルボニル]ア ミノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.60 M+1 = 468.0

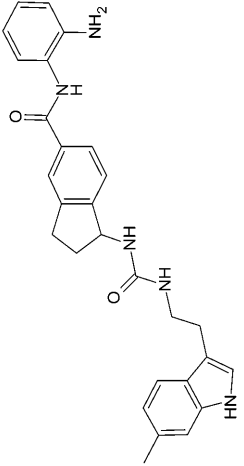
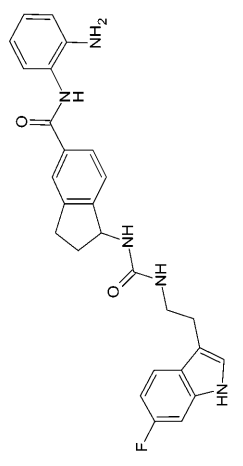
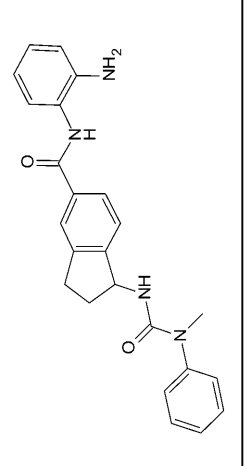
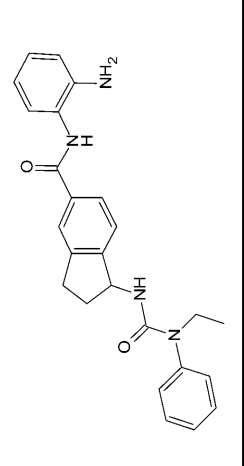
10

20

30

40

【表 3 2】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
106		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)エチル)アミノ]カルボニル)アミノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.67 M+1 = 468.1
107		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)エチル)アミノ]カルボニル)アミノ]インダン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.62 M+1 = 472.1
108		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-(フェニル)アミノ)エチル)アミノ)インダン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.46 M+1 = 401.0
109		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-(フェニル)アミノ)エチル)アミノ)インダン-5-カルボキسامイド;	RT: 2.60 M+1 = 415.0

10

20

30

40

【表 3 3】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
110		N-(2-アミノフェニル)-1-(((4-メチルフェニル)(メチル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT: 2.50 M+1 = 431.0
111		N-(2-アミノフェニル)-1-(((メチル(4-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ)インダナン-5-カルボキサミド;	RT: 2.64 M+1 = 415.0
112		N-(2-アミノフェニル)-1-(((4-クロロフェニル)(メチル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT: 2.70 M+1 = 435.0
113		N-(2-アミノフェニル)-1-([アミノカルボノチオイル)アミノ]インダナン-5-カルボキサミド;	RT: 2.58 M+1 = 403.0

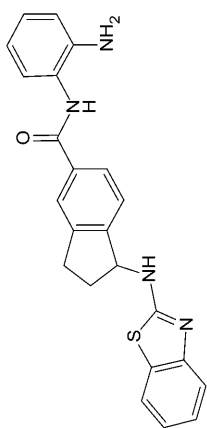
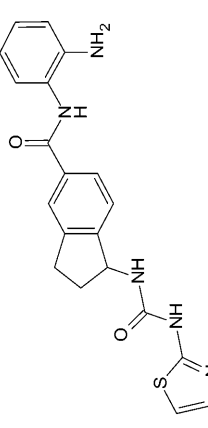
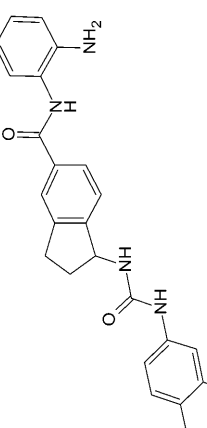
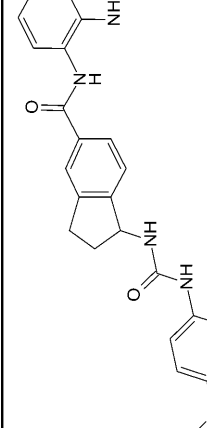
10

20

30

40

【表 3 4】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
114		N-(2-アミノフェニル)-1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)インダネン-5-カルボキサミド;	RT: 2.37 M+1 = 401.0
115		N-(2-アミノフェニル)-1-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ]インダネン-5-カルボキサミド;	RT: 2.20 M+1 = 394.0
116		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ]インダネン-5-カルボキサミド;	RT: 2.75 M+1 = 419.1
117		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ]インダネン-5-カルボキサミド;	RT: 2.66 M+1 = 451.1

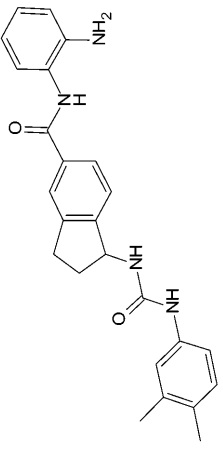
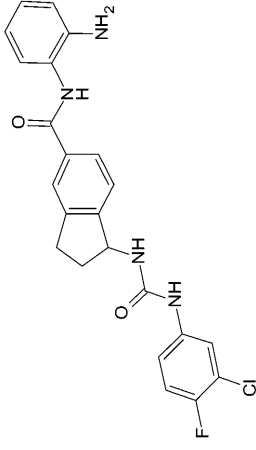
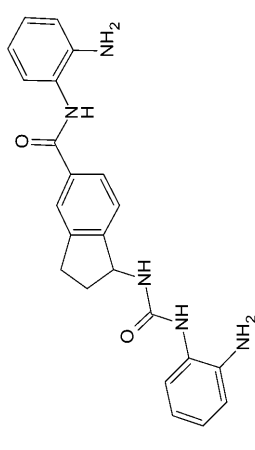
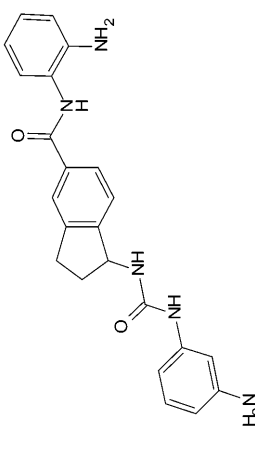
10

20

30

40

【表 3 5】

化合物 実施例	構造	IUPAC 名	LC-MS データ (分でのRT)
118		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3,4-ジメチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT: 2.74 M+1 = 415.1
119		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT: 2.83 M+1 = 439.0
120		N-(2-アミノフェニル)-1-(((2-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT: 1.79 M+1 = 402.0
121		N-(2-アミノフェニル)-1-(((3-アミノフェニル)アミノ)カルボニル)アミノインダナン-5-カルボキサミド;	RT: 1.42 M+1 = 402.0

10

20

30

40

増殖の定量を容易にする (A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth) The Scientist 2001, 15 (13), 26 および Crouch, S et al., 「細胞増殖および細胞傷害性の尺度としての ATP 生物発光の使用 (The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity)」, Journal of Immunological Methods 1993, 160, 81 - 88) により開発された Cell Titre - Glo と呼ばれる読み取りを含む。

【0216】

HCT116 細胞 (ATCC から購入した結腸癌腫) を 3000 細胞 / ウェル で 96 - ウェルプレート中の 10% ウシ胎児血清を含む完全培地中に播き、そして 37 °C で 24 時間インキュベーションした。播いてから 24 時間後、試験化合物を 0.2% の最終濃度の DMSO で 10 nM ~ 20 μM の連続希釈の最終濃度範囲にわたり加えた。細胞は試験化合物を加えた後、37 °C で 72 時間、完全成長培地中でインキュベーションされた。4 日目に、プロメガの Cell Titer Glo Luminescent (商標) アッセイキットを使用して細胞を溶解し、100 マイクロリットルの基質 / バッファー混合物を各ウェルに加え、混合し、そして室温で 8 分間インキュベーションした。サンプルをルミノメーターで読み取って、各ウェルからの細胞溶解物中に存在する ATP 量を測定し、これはそのウェル中の生きている細胞数に相当する。24 時間のインキュベーションで読んだ値を 0 日として引いた。IC50 の測定には、線形回帰分析を使用して、このアッセイ形式を使用して細胞増殖の 50% 阻害をもたらす薬剤濃度を決定した。

【0217】

本発明の代表的化合物は、HCT116 細胞を用いたアッセイにおいて腫瘍細胞増殖の有意な阻害を示した (> 10 μM で 50% 阻害)。

【0218】

C. 製薬学的組成物に関する操作実施例

本発明の化合物は以下のように製薬学的調製物に転換することができる：

【0219】

錠剤：

組成：

100 mg の実施例 1 の化合物、50 mg のラクトース (1 水和物)、50 mg のトウモロコシ澱粉 (天然)、10 mg のポリビニルピロリドン (PVP 25) (ドイツ、ルードヴィヒスハーフェンの BASF から) および 2 mg のステアリン酸マグネシウム。錠剤は重量が 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

【0220】

調製：

活性成分、ラクトースおよび澱粉の混合物を、水中 5% の PVP 溶液 (m/m) と造粒する。乾燥後、粒子をステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。この混合物を通常の打錠機を使用して成形する (錠剤の形態、上記参照)。成形力は典型的には 15 kN を適用する。

【0221】

経口投与用の懸濁液：

組成：

1000 mg の実施例 1 の化合物、1000 mg のエタノール (96%)、400 mg の Rhodigel (米国、ペンシバニアの FMC からのキサンタンガム) および 99 g の水。本発明の化合物の 100 mg の単回用量は、10 ml の経口懸濁液により提供される。

【0222】

調製：

R h o d i g e l をエタノールに懸濁し、そして活性成分を懸濁液に加える。水を攪拌しながら加える。攪拌はR h o d i g e l の膨潤が完全になるまで約6時間続行する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2005/037209
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/30 C07D213/40 C07D213/56 C07D213/65 C07D209/16 C07D277/82 C07C275/32 C07C275/28 C07C275/26 A61K31/4045 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/087057 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; STOKES, ELAINE, SOPHIE, ELIZAB) 23 October 2003 (2003-10-23) cited in the application claims 1,16	1-11
A	EP 0 410 358 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30 January 1991 (1991-01-30) claims 1,14; examples 13-16	1-11
A	US 6 008 251 A (ZUSI ET AL) 28 December 1999 (1999-12-28) claims 2,5	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 April 2006		Date of mailing of the international search report 03/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/037209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03087057	A	23-10-2003	AU 2003217054 A1	27-10-2003
			BR 0308875 A	04-01-2005
			CA 2480356 A1	23-10-2003
			CN 1642915 A	20-07-2005
			EP 1495002 A1	12-01-2005
			JP 2005533011 T	04-11-2005
			MX PA04009689 A	11-01-2005
			US 2005171103 A1	04-08-2005
			EP 0410358	A
AU 637623 B2	03-06-1993			
AU 5989290 A	31-01-1991			
CA 2020887 A1	29-01-1991			
CS 9003740 A3	15-01-1992			
DE 59002899 D1	04-11-1993			
DK 410358 T3	13-12-1993			
ES 2059919 T3	16-11-1994			
HU 54106 A2	28-01-1991			
IE 902734 A1	27-02-1991			
IL 95144 A	07-10-1994			
JP 3074353 A	28-03-1991			
JP 7005533 B	25-01-1995			
MC 2135 A	14-01-1992			
MX 21691 A	01-10-1993			
NO 903351 A	29-01-1991			
NZ 234595 A	28-10-1992			
PH 27297 A	04-05-1993			
PT 94839 A	20-03-1991			
SU 1811525 A3	23-04-1993			
US 5128470 A	07-07-1992			
ZA 9005738 A	27-03-1991			
US 6008251	A	28-12-1999	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 271/56	(2006.01)	C 0 7 C 271/56	4 H 0 0 6
C 0 7 C 311/07	(2006.01)	C 0 7 C 311/07	
C 0 7 C 311/13	(2006.01)	C 0 7 C 311/13	
C 0 7 C 271/24	(2006.01)	C 0 7 C 271/24	
C 0 7 C 275/34	(2006.01)	C 0 7 C 275/34	
C 0 7 C 275/30	(2006.01)	C 0 7 C 275/30	
C 0 7 C 335/16	(2006.01)	C 0 7 C 335/16	
C 0 7 C 275/40	(2006.01)	C 0 7 C 275/40	
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/17	(2006.01)	A 6 1 K 31/17	
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/30	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	C 0 7 D 277/42	
C 0 7 D 277/42	(2006.01)	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 277/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/54	
C 0 7 D 213/54	(2006.01)	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 213/65	(2006.01)	C 0 7 D 209/14	
C 0 7 D 209/14	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ムル, エリツク

アメリカ合衆国コネチカット州06437ギルフオード・リトルメドウロード1937

Fターム(参考) 4C033 AD13 AD17 AD20 AE13 AE17 AE20
 4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA16 CA34 CA41 CB03 CB11 DA01
 4C086 AA01 AA03 BC13 BC17 BC82 BC84 MA01 MA04 NA14 ZB21
 ZB26
 4C204 BB01 BB09 CB03 DB13 EB02 FB01 GB01 GB24 GB25
 4C206 AA01 AA03 GA07 GA31 HA24 HA29 JA11 JA13 MA01 MA04
 NA14 ZB21 ZB26
 4H006 AA01 AA03 AB20 AB28 BJ50 BP30 BU44 BU46 BV24 BV54
 BV73 BV74 RA28 RA32 TN50 TN60