

(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2005-533004

(P2005-533004A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/56	C O 7 D 231/56	D 4 C O 6 3
A61K 31/416	C O 7 D 231/56	A 4 C O 6 5
A61K 31/4184	C O 7 D 231/56	B 4 C O 8 6
A61K 31/42	C O 7 D 231/56	C 4 H O 4 9
A61K 31/4245	C O 7 D 231/56	F
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 184 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-576408 (P2003-576408)	(71) 出願人	598006222 アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ ニム フランス国92160アントニー・アヴェ ニュー・レモン・アロン20
(86) (22) 出願日	平成15年3月7日(2003.3.7)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月8日(2004.11.8)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 国際出願番号	PCT/FR2003/000751	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開番号	W02003/078402	(72) 発明者	ドミニク・ダムール フランス国F-94310オルリー・リュ ーポールヴァイアンクテュリエ65ビス
(87) 国際公開日	平成15年9月25日(2003.9.25)		
(31) 優先権主張番号	02/02996		
(32) 優先日	平成14年3月11日(2002.3.11)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗癌活性を有する置換インダゾール

(57) 【要約】

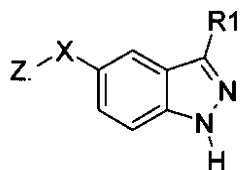
置換インダゾール、該置換インダゾールを含有する組成物、その製造方法および使用を開示する。本発明は特にキナーゼ阻害活性および特に癌分野において治療活性を有する新しい特定の置換インダゾールに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



式(I)

10

[式中、

h) [s i c] R 1 は H、ハロゲン、アルキル、アルキレン [s i c]、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アルキレン [s i c]、置換アルキニル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、C N、O (R 2)、O C (O) (R 2)、O C (O) N (R 2) (R 3)、O S (O 2) (R 2)、N (R 2) (R 3)、N = C (R 2) (R 3)、N (R 2) C (O) (R 3)、N (R 2) C (O) O (R 3)、N (R 4) C (O) N (R 2) (R 3)、N (R 4) C (S) N (R 2) (R 3)、N (R 2) S (O 2) (R 3)、C (O) (R 2)、C (O) O (R 2)、C (O) N (R 2) (R 3)、C (= N (R 3)) (R 2)、C (= N (O R 3)) (R 2)、S (R 2)、S (O) (R 2)、S (O 2) (R 2)、S (O 2) N (R 2) (R 3) よりなる群から選択され、ここで各 R 2、R 3 および R 4 は独立して H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、アルキレン [s i c]、置換アルキレン [s i c] よりなる群から選択され；

20

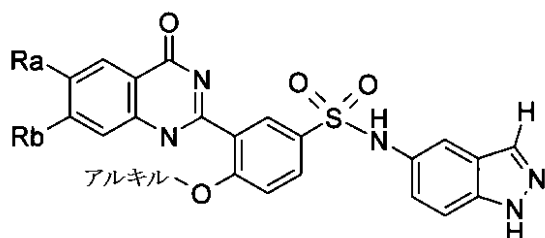
i) [s i c] X は S (O 2) - N H ; S (O 2) - O ; N H - S (O 2) ; O - S (O 2) よりなる群から選択され；

j) [s i c] Z はアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリルよりなる群から選択される] に相当する生成物であり、

30

ただし、式 (I) の生成物は以下の化合物：

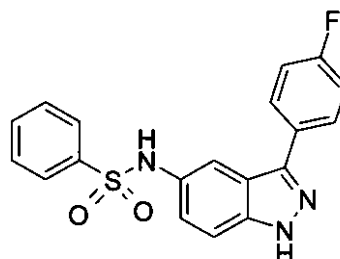
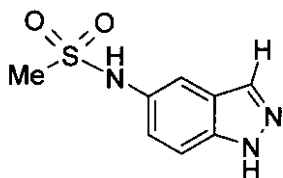
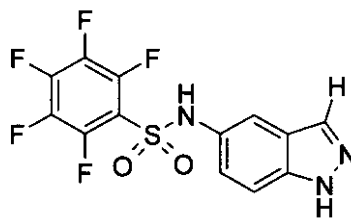
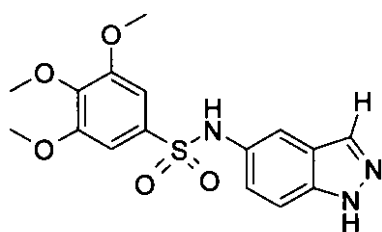
【化 2】



[式中、アルキルは n - プロピルであり、R a および R b は独立して N H 2、N O 2 および C l よりなる群から選択されるか、または、R a と R b は環 - N H - C H = N - を形成する] ；

40

【化3】



10

のうちの1つではない上記生成物。

【請求項2】

XがS(O₂)-NHおよびS(O₂)-Oから選択される請求項1記載の生成物。

【請求項3】

R1がHではない請求項1または2記載の生成物。

20

【請求項4】

Zが置換アリールである請求項1～3の何れか1項に記載の生成物。

【請求項5】

Zが置換基1～3個で置換されたフェニルである請求項4記載の生成物。

【請求項6】

Zが3-フルオロ；3,4-ジクロロ；3,4-ジフルオロ；2-メチルスルホニルよりなる群から選択される置換基1個または1個より多くで置換されているフェニルである請求項5記載の生成物。

【請求項7】

R1がH、CH₃、C₂-C₆アルキル、Cl、Br、I、CN、C(O)NH(R₂)、NHC(O)(R₂)、アリール、置換アリール、アルキレン[sic]および置換アルキレン[sic]よりなる群から選択される請求項1、2および4～6の何れか1項に記載の生成物。

30

【請求項8】

下記化合物：

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼン
スルホンアミド；

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-3,4-ジクロロベンゼン
スルホンアミド；

40

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼン
スルホンアミド；

N-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼン
スルホンアミド；

N-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼン
スルホンアミド；

3-フルオロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼン
スルホンアミド；

2-メチルスルホニル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼン
スルホンアミド；

50

3,4-ジクロロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-フルオロ-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2-メチルスルホニル-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-フルオロフェニル)-(1H-インダゾール-5-イル)スルホンアミド;

3-フルオロ-N-(3-ヨード-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2-メチルスルホニル-N-(1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3,4-ジクロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-フルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-フルオロ-N-(3-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

1H-インダゾール-5-イル3-フルオロベンゼンスルホネート;

N-フェニル-5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド;

N-メチル-5-(3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド;

5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド;

5-(3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド;

N-フェニル-5-(3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド;

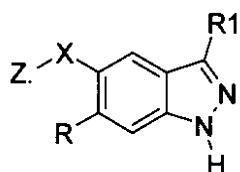
N-[5-(3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]-ベンズアミド、

よりなる群から選択される請求項1記載の生成物。

【請求項9】

下記式(I):

【化4】



式(I)

[式中、

k) [s i c] R1はH、ハロゲン、アルキル、アルキレン[s i c]、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アルキレン[s i c]、置換アルキニル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、CN、O(R2)、OC(O)(R2)、OC(O)N(R2)(R3)、OS(O2)(R2)、N(R2)(R3)、N=C(R2)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、N(R4)C(O)N(R2)(R3)、N(R4)C(S)N(R2)(R3)、N(R2)S(O2)(R3)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)、C(O)N(R2)(R3)、C(=N(R3))(R2)、C(=N(OR3))(R2)、S(R2)、S(O)(R2)、S(O2)(R2)、S(O2)N(R2)(R3)よりなる群から選択され、ここで

10

20

30

40

50

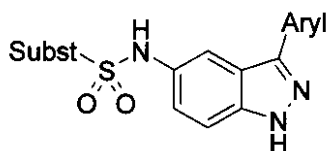
各 R₂、R₃ および R₄ は独立して H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、アルキレン [s i c]、置換アルキレン [s i c] よりなる群から選択され；

l) [s i c] X は S (O₂) - N H ; S (O₂) - O ; N H - S (O₂) ; O - S (O₂) よりなる群から選択され；

m) [s i c] Z はアルキル、アルキレン [s i c]、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アルキレン [s i c]、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリルよりなる群から選択され；

n) [s i c] R は H および C₁ - C₃ アルキルから選択される] に相当する生成物であり、ただし、式 (I) の生成物は以下の化合物： 10

【化 5】

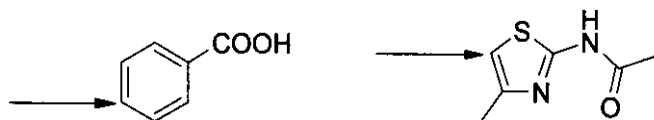


1°)

[式中、

(i x) [s i c] A r y l は 3 - フルオロフェニルであり、そして S u b s t はメチル、2, 2, 2 - トリフルオロメチル、4 - メチルフェニル、 20

【化 6】



から選択され；

(x) [s i c] A r y l は 6 - (2 - ジメチルアミノメチル - 5 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、6 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルおよび 6 - (N, N - ジアルキルアミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルから選択され、そして、S u b s t はメチル、エチル、トリフルオロメチル、フェニル、4 - メトキシフェニルおよびチエン - 2 - イルから独立して選択され、 30

(x i) [s i c] A r y l は 4 - フルオロフェニルであり、そして、S u b s t はフェニルであり、

(x i i) [s i c] A r y l は 4 - トリフルオロメチルフェニルであり、そして、S u b s t は N, N - ジメチルアミノであり、

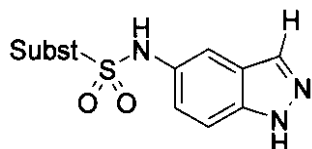
(x i i i) [s i c] A r y l はチエン - 2 - イルであり、そして、S u b s t は 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルであり、 40

(x i v) [s i c] A r y l は 3, 4 - メチレンジオキシフェニルであり、そして、S u b s t は 1 - メチルエチルであり、

(x v) [s i c] A r y l は 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルであり、そして、S u b s t は 5 - (ピリド - 2 - イル) - チエン - 2 - イルであり、

(x v i i) [s i c] A r y l は 4 - メトキシフェニルであり、そして、S u b s t は 4 - フェニルスルホニルチエン - 2 - イルである]、

【化 7】



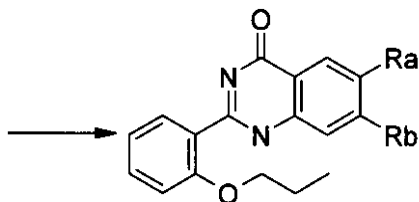
2°)

[式中、

Subst は 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル、メチル、および、

10

【化 8】



ここで、Ra および Rb は独立して NH₂、NO₂ および Cl よりなる群から選択されるか、または、Ra と Rb は環 - NH - CH = N - を形成する] のうちの 1 つではない上記生成物。

20

【請求項 10】

Z - X が Z - S(O₂) - NH および Z - S(O₂) - O から選択される請求項 9 記載の生成物。

【請求項 11】

R が H である請求項 9 または 10 記載の生成物。

【請求項 12】

Z が 2 - メチルスルホニルフェニル、3 - フルオロフェニルおよび 3, 5 - ジフルオロフェニルから選択される請求項 9 ~ 11 の何れか 1 項に記載の生成物。

【請求項 13】

R₁ が NH₂、NHCOPh、NHCOMe、CONH₂、CONHPh、フェニル、3 - シアノフェニル、3 - CO₂MePh、3 - (Me₃SiC -)Ph、3 - ニトロフェニル、3 - アミノフェニル、3 - メチルフェニル、3 - クロロフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - プロモフェニル、4 - カルボキシフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、チオフェン - 2 - イル、5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル、ベンゾフラン - 2 - イル、1H - インドール - 2 - イル、ピロール - 2 - イル、1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、ピリド - 4 - イルおよびピリド - 3 - イルよりなる群から選択される請求項 9 ~ 12 の何れか 1 項に記載の生成物。

30

【請求項 14】

Z が 2 - メチルスルホニルフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、チオフェン - 2 - イル、キノリン - 8 - イルおよびフェニルから選択される請求項 9 ~ 11 の何れか 1 項に記載の生成物。

40

【請求項 15】

R₁ が 4 - カルボキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル、1H - インドール - 2 - イル、1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、ピリド - 4 - イル、ピリド - 3 - イル、ベンゾチオフェン - 2 - イル、スチリル、4 - フルオロフェニルエチレン - 2 - イルおよび 4 - クロロフェニルエチレン - 2 - イルよりなる群から選択される請求項 9 ~ 12 の何れか 1 項に記載の生成物。

【請求項 16】

50

下記化合物：

- N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；
- 3 , 4 - ジクロロ - N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド；
- 3 - フルオロ - N - (3 - メチルスルホニルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；
- N - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド；
- N - シクロヘキシル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド；
- N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - メチルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - プロモ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 6 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
- N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド；
- N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド；
- N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド；
- N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンズアミド；
- N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンズアミド；
- N - { 2 - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] フェニル } アセトアミド；
- N - { 2 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] フェニル } アセトアミド；

10

20

30

40

50

N - [3 - (2 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - フラン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - フラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 メチル 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート ;
 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 ;
 2 - メチルスルホニル - N - [3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - [3 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - [3 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - キノリン - 8 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 メチル 4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート ;
 4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 ;
 N - [3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

N - { 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - { 3 - [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - [3 - ((E) - スチリル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

メチル (E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - アクリレート ;

(E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アクリル酸 ;

N - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ジメチルアミノ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

{ N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] } チオフェン - 2 - スルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルスルファニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルエチニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェネチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (3 - トリメチルシラニルエチニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (6 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - アミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル] アセトアミド ;

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド ;

3 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - アミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) シクロヘキサンスルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - スルホンアミド ;
- N - [3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
- N - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - メチルスルホニル - N - [3 - (2 - メチルスルファニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 10
- N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - メチルスルホニル - N - (3 - o - トリル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;
- 5 - ジメチルアミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - スルホンアミド ; 20
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - スルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - スルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 30
- 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - プロモ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) スルファモイル] フェニル] アセトアミド ;
- 4 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 40
- 4 - メトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - t - ブチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 1 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) エタンスルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタンスルホンアミド ; 50

- 1 - フェニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタンシルホン
アミド ;
- (E) - 2 - フェニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) エチレ
ンシルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) エタンシルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) プロパンシルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタンシルホンアミド ;
- 3 - トリフルオロメチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベン
ゼンシルホンアミド ;
- 2 , 5 - ジメトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼン 10
シルホンアミド ;
- 2 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホン
アミド ;
- 3 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルファモイル) 安息香酸 ;
- 2 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホ
ンアミド ;
- 5 - クロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 -
シルホンアミド ;
- 3 - クロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホン 20
アミド ;
- 3 , 5 - ジクロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンス
ルホンアミド ;
- 3 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホン
アミド ;
- 2 - プロモ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホン
アミド ;
- N - [5 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルファモイル) チオフェ
ン - 2 - イルメチル] ベンズアミド ;
- 3 - プロモ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホン 30
アミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメトキシベ
ンゼンシルホンアミド ;
- 4 - シアノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホン
アミド ;
- 2 - シアノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホン
アミド ;
- 4 - ブトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンシルホ
ンアミド ;
- N - [2 - クロロ - 4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルファモイ
ル) フェニル] アセトアミド ;
- 5 - ジブチルアミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレ 40
ン - 1 - スルホンアミド ;
- C - (7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 1 - イル) - N
- (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタンシルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジ
アゾール - 4 - スルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - (5 - イソキサゾール - 3 -
イルチオフェン) - 2 - スルホンアミド ;
- C - (2 - ニトロフェニル) - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) 50
メタンシルホンアミド ;

3, 4 - ジフルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼン
スルホンアミド ;

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - (5 - クロロ - 3 - メチルベン
ゾ [b] チオフェン) - 2 - スルホンアミド ;

3 - シアノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;

4 - メタンスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド ;

3 - メトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ジフェニル - 3 - スルホンアミ
ド ;

3, 5 - ジフルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼン
スルホンアミド ;

2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)
ベンゼンスルホンアミド ;

4 - トリフルオロメトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベ
ンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (3 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5
- イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンスルホニル - N - (3 - p - トリル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベ
ンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンスルホニル - N - (3 - m - トリル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベ
ンゼンスルホンアミド ;

N - { 3 - [5 - (2 - メタンスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - イン
ダゾール - 3 - イル] フェニル } - 5 - ジメチルアミノナフタレン - 1 - スルホンアミド ;

N - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
- 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - (ジベンゾフラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メ
タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ビフェニル - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - イン
ダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (4 - メチルスルファニルフェニル) - 1 H - イン
ダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ビフェニル - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンスルホニル - N - (3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 -
イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

N - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール -
 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - [3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 H - インダゾー
 ル - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - ベンゾフラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - [3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール -
 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - [3 - (4 - ビニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5
 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (3 - エトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (2 - エトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - エトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2
 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 -
 メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - エチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5
 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - [3 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 H - インダゾー
 ル - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 -
 イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - t - ブチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタ
 ンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - [3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 H - インダゾ
 ール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - [3 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 H - インダゾ
 ール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタ
 ンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
 タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 - イソプロピルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
 タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 - アミノ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
 タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 - 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - アセチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
 スルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
 タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 -
 メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (2 - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 - 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 , 5 - ジブromoフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
 タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 - 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - エチルスルファニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンズルホニル - N - [3 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニル) - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 - 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンズ
 ルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 -
 メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - ヨードフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンズ
 ルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 - 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メタンズルホニル - N - [3 - (4 - メタンズルホニルフェニル) - 1 H - インダ
 ザール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 -
 メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 - 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 - ベンジルオキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 -
 メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 - 2 - メタンズルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メ
 タンスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 9 記載の生成物。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

下記形態：

- 1) 非キラル形態、または、
- 2) ラセミ体、または、
- 3) ある立体異性体に富む形態、または、
- 4) あるエナンチオマーに富む形態、

にあり、そして、場合により塩化されている、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の生成物。

【請求項 18】

製薬上許容しうる賦形剤と組み合わせて、請求項 1 ~ 17 の何れか 1 項に記載の生成物を含む医薬組成物。

10

【請求項 19】

キナーゼにより触媒される反応を抑制するための薬剤としての請求項 1 ~ 17 の何れか 1 項に記載の生成物の使用。

【請求項 20】

キナーゼが FAK である請求項 19 記載の生成物の使用。

【請求項 21】

キナーゼが Aurora 2 である請求項 19 記載の生成物の使用。

【請求項 22】

キナーゼが KDR である請求項 19 記載の生成物の使用。

【請求項 23】

キナーゼが Src、Tie 2、IGF1R、CDK 2 および CDK 4 よりなる群から選択される請求項 19 記載の生成物の使用。

20

【請求項 24】

キナーゼが Src および Tie 2 よりなる群から選択される請求項 23 記載の生成物の使用。

【請求項 25】

病理学的状態を治療するために使用される医薬品の製造のための請求項 1 ~ 17 の何れか 1 項に記載の生成物の使用。

【請求項 26】

病理学的状態が癌である請求項 25 記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新しい化合物、特に新しい置換インダゾール、それらを含む組成物、および医薬品としてのその使用に関する。

特に本発明は蛋白、特にキナーゼの活性のモジュレーションを介して抗癌活性を示す新しい特定のインダゾールに関する。

【背景技術】

【0002】

FAK はヘテロダイマー細胞接着受容体のファミリーであるインテグリンにより伝達されるシグナルの導入において重要な役割を果たす細胞質チロシンキナーゼである。FAK およびインテグリンは接着プラークと称される膜周囲構造内に共存局在化している。多くの細胞型において、FAK の活性化およびチロシン残基上のそのホスホリル化、特にチロシン 397 上におけるその自己ホスホリル化はインテグリンのその細胞外リガンドへの結合に依存しており、従って、細胞接着の間に誘導されることがわかっている [L. Kornberg et al., J. Biol. Chem. 267 (33): 23439 - 442 (1992)]。チロシン 397 上の FAK の自己ホスホリル化はその SH2 ドメインを介して別のチロシンキナーゼ Src に対する結合部位を与える [Schaller et al., Mol. Cell. Biol. 14: 1680 - 1688, 1994; Xing et al., Mol. Cell. Biol. 5: 413 - 421, 1994

40

50

]。その後 Src はチロシン 925 上の FAK をホスホリル化し、即ち、Grb2 アダプター蛋白を収集し、そして、特定の細胞においては、細胞増殖の制御に關与する ras および MAP キナーゼ経路の活性化を誘導する [Schlaepfer et al., Nature; 372: 786 - 791, 1994; Schlaepfer et al., Prog. Biophys. Mol. Biol. 71: 435 - 478, 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272: 13189 - 13195, 1997]。FAK の活性化はまた jun NH2 - 末端キナーゼ (JNK) シグナリング経路を誘導し、そして、細胞周期の G1 期への細胞の進行をもたらす [Oktay et al., J. Cell. Biol. 145: 1461 - 1469, 1999]。ホスファチジルイノシトール - 3 - OH キナーゼ (PI3 - キナーゼ) もまたチロシン 397 上の FAK に結合し、そしてこの相互作用は PI3 - キナーゼの活性化に必要であると考えられる [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148 - 10152, 1994; Ling et al., J. Cell. Biochem. 73: 533 - 544, 1999]。FAK / Src 複合体は線維芽細胞中のパキシリンおよび p130 CAS のような種々の基質をホスホリル化する [Vuori et al., Mol. Cell. Biol. 16: 2606 - 2613, 1996]。

【0003】

多くの研究の結果は FAK 阻害剤が癌の治療において使用できるという仮説を裏付けている。研究によれば、FAK はインビトロにおける細胞の増殖および / または生存において重要な役割を果たしている。例えば、CHO 細胞においては、一部の研究者は p125 FAK の過剰発現が G1 から S への遷移を加速することを明らかにしており、p125 FAK が細胞の増殖を促進することを示唆している [J. - H. Zhao et al., J. Cell. Biol. 143: 1997 - 2008, 1998]。他の研究者によれば、FAK アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与した腫瘍細胞はその付着性を失い、アポトーシスに至ったことを示している (Xu et al., Cell Growth Differ. 4: 413 - 418, 1996)。更にまた、FAK はインビトロの細胞の遊走を促進することもわかっている。即ち、FAK の発現の欠損した線維芽細胞 (FAK ノックアウトマウス) は丸型の形態および化学遊走シグナルに应答した細胞の遊走の欠損を示し、そしてこのような欠損は FAK の再発現により排除される [D. J. Siegel et al., J. Cell. Science. 112: 2677 - 91, 1999]。FAK の C 末端ドメイン (FRNK) の過剰発現は接着細胞の伸長をブロックし、そして、インビトロの細胞遊走を低減する [A. Richardson and J. T. Parsons Nature. 380: 538 - 540, 1996]。CHO または COS 細胞またはヒト星状細胞腫における FAK の過剰発現は細胞の遊走を促進する。インビトロの多くの細胞における細胞の増殖および遊走の促進に FAK が關与していることは、新生物形成過程における FAK の潜在的關与を示唆している。最近の研究はヒト星状細胞腫における FAK の発現の誘導後のインビボの腫瘍セルの増殖の増大を明らかにしている [L. A. Caryl L. A. et al., J. Cell Sci. 109: 1787 - 94, 1996; D. Wang et al., J. Cell Sci. 113: 4221 - 4230, 2000]。更にまた、ヒト生検の免疫組織学的研究によれば、FAK は前立腺癌、乳癌、甲状腺癌、結腸癌、黒色腫、脳癌および肺癌において過剰発現し、FAK の発現濃度は最も攻撃的な表現型を示している腫瘍に直接關与している [T. M. Weiner et al., Lancet. 342 (8878): 1024 - 1025, 1993; Owens et al., Cancer Research 55: 2752 - 2755, 1995; K. Maung et al., Oncogene. 18: 6824 - 6828, 1999; D. Wang et al., J. Cell. Sci. 113: 4221 - 4230, 2000]。

【0004】

インダゾールは市場における医薬品中では極めて一般的なものではない。5 位で置換さ

れているインダゾールに含まれるものは多くはスルホン酸であり、これは感光剤の分野で広範に使用されており、主に写真分野で多用されている。更にまた、スルホンアミドも知られており、JP 62025747はフィルム保存料および陰影形成抑制剤としてのN-(1H-インダゾール-5-イル)-メタンスルホンアミドを記載している。治療上の使用に関する記載や想定はそこではなされていない。

【0005】

以下の文献は5位で置換されたインダゾールの治療上の使用を提案している。

【0006】

特許出願WO 99/64004は一部がN-(1H-インダゾール-5-イル)スルホンアミド置換基を含むキナゾリン誘導体を開示している。これらの生成物はcGMPホスホジエステラーゼの阻害のため、および、心臓血管疾患の治療のために使用できるとされている。癌におけるこれらの生成物の使用は包含されていない。

10

【0007】

米国特許5880151号はアテローム性動脈硬化症の治療のためのペンタフルオロフェニルスルホンアミド誘導体を特許請求している。この特許はペンタフルオロフェニルスルホンアミド基で5位において置換されているインダゾールの例を記載している。同じシリーズの生成物がWO 98/05315において抗増殖剤としての使用に関して、および、炎症性疾患、心筋梗塞、糸球体腎炎、移植拒絶反応、およびHIV感染症およびマラリアのような感染性疾患の治療に関して記載されている。特に、37ページに製造が記載されている生成物15は特許出願において記載されている唯一のインダゾールである。キナーゼ阻害剤としてのこれらの生成物の使用は言及されていない。一方、これらの生成物は細胞増殖の抑制の異なる機序の結果であるチューブリンの重合の抑制を目的としている。

20

【0008】

特許出願WO 00/73264は細胞増殖抑制剤、特にチューブリン重合抑制剤を特許請求している、この特許出願は単一のインダゾール(42ページ、実施例34:N-(1H-インダゾール-5-イル)-3,4,5-トリメトキシベンゼンスルホンアミド)を含む多くの生成物の製造を記載している。この生成物はNCI-H460細胞(18.5%生育抑制)およびHCT-15細胞(47.6%生育抑制)に対して100μMの濃度で試験されている(20ページ)。この生成物の活性は試験された他の化合物で得られたものと比較して極めて平凡なものである。更に、キナーゼ阻害剤としてのこれらの生成物の使用は記載や示唆されておらず、出願人はインダゾールを含む多数の置換基を付加できる3,4,5-トリメトキシベンゼンスルホンアミド基を特に強調している。

30

【0009】

特許出願WO 01/53268はCDKキナーゼ阻害剤として、そして、細胞増殖を抑制するための3,5-ジ置換インダゾールを特許請求している。5位の置換基は常時、炭化水素系鎖または環状、芳香族または複素芳香族の基である。

【0010】

特許出願WO 02/10137は多くの異なる基で3位および5位を置換されたインダゾールを特許請求している。記載されたインダゾールの438実施例のうち、実施例42のみがフェニルスルホニルアミノ基で5位を置換されたインダゾールである。ここに記載されている生成物はJNK蛋白の抑制のために有用である。

40

【0011】

2002年10月24日に公開された特許出願WO 02/083648はJNK蛋白を抑制するインダゾールを特許請求している。この出願においては、生成物I-18~I-20およびI-64~I-71がアリール基で3位において置換された5-スルホニルアミノインダゾールである。

【0012】

2003年1月16日に公開された特許出願WO 03/004488はチロシンおよびセリン/スレオニンキナーゼの阻害剤として有用な2-(3-ベンズイミダゾリル)インダゾールを開示している。これらの生成物はインダゾールおよび/またはイミダゾールの

50

4～7位において多様に置換されている。実施例843～854はベンズイミダゾリル-2-イル置換基により3位において、そして、(アルキル/アリール)スルホンアミド置換基により5位において置換されたインダゾールである。これらのベンズイミダゾールの全てはN,N-ジアルキルアミノ置換基により6位において置換されている。FAKに関する試験は行われていない。化合物の活性とその構造との間の関係は論じられていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

今日まで、化学療法に使用されている市販の化合物は副作用および患者の耐容性に関する多大な問題を呈していた。これらの作用は使用される医薬品が健康な細胞を除いて癌細胞に選択的に作用する限り限定されたものとなる。従って化学療法の望ましくない作用を制限するための解決法は、癌細胞で主に発現し、健全な細胞に対しては発現が極めて少ないか全く無いような代謝経路またはこれらの経路を構成するエレメントに対して作用する医薬品を使用することである。

10

【0014】

蛋白キナーゼはチロシン、セリンまたはスレオニン残基のような特定の蛋白残基のヒドロキシル基のホスホリル化を触媒する酵素のファミリーである。このようなホスホリル化は蛋白の機能を広範に変化させることができ；即ち、蛋白キナーゼは特定の代謝、細胞の増殖、細胞の分化、細胞の遊走または細胞の生存を含む多種多様の細胞の過程を調節する際の重要な役割を演じている。蛋白キナーゼの作用が関与する種々の細胞機能のうち、特定の過程は癌関連疾患および他の疾患の治療のための興味深い標的となる。

20

【0015】

即ち本発明の1つの目的は、特にキナーゼに関して作用する抗癌活性を有する組成物を提供することである。活性のモジュレーションを意図するキナーゼのうち、FAK(局所接着キナーゼ)が好ましい。

【課題を解決するための手段】

【0016】

今回意外にも、以下に定義する置換基Z-X-のシリーズにより5位において置換されており、そして、場合により3位において置換されているインダゾールが特にFAKに対して多大なキナーゼ阻害活性を示すことがわかった。

30

【0017】

本発明の別の利点は、適当な基で5位においてインダゾールを置換することにより、インダゾールが他の位置、特に3位において置換されていない場合であっても、FAKキナーゼの多大な阻害がもたらされることを発見した点である。

【0018】

本発明の別の利点は、5位以外の位置においてインダゾール環を置換することにより、系統的に、本明細書において試験したキナーゼに対する活性の低下がもたらされることを発見した点である。即ち、置換基Z-X-のシリーズをインダゾール環の1、4、6または7位の1つに位置させると、活性のきわめて大きい損失がもたらされ、これにより、キナーゼ阻害剤として使用する際、特にFAKに対して、生成物は望ましくないものとなる。更にまた、特許請求した適当な基Z-X-で5位においてインダゾールを置換する限りにおいて、好ましくはないものの、C1-C3アルキル基のような小型置換基で6位においてインダゾールを置換することが可能となる。

40

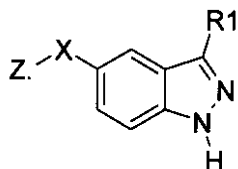
【0019】

更にまた、本発明の利点の1つは、インダゾールを適当な基Xで正しく置換した場合であっても、インダゾールの1位の窒素が置換されないことが満足できる阻害活性を温存するために必須であることが明らかにされた点である。

【0020】

これらの生成物は、下記式(I)：

【化1】



式(I)

[式中、

a) R1はH、ハロゲン、アルキル、アルキレン [s i c]、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アルキレン [s i c]、置換アルキニル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、CN、O(R2)、OC(O)(R2)、OC(O)N(R2)(R3)、OS(O2)(R2)、N(R2)(R3)、N=C(R2)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、N(R4)C(O)N(R2)(R3)、N(R4)C(S)N(R2)(R3)、N(R2)S(O2)(R3)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)、C(O)N(R2)(R3)、C(=N(R3))(R2)、C(=N(OR3))(R2)、S(R2)、S(O)(R2)、S(O2)(R2)、S(O2)N(R2)(R3)よりなる群から選択され、ここで各R2、R3およびR4は独立してH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、アルキレン [s i c]、置換アルキレン [s i c]よりなる群から選択され；

10

20

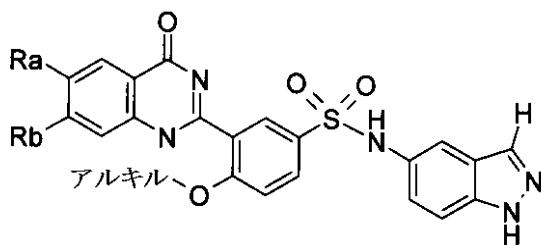
b) XはS(O2)-NH；S(O2)-O；NH-S(O2)；O-S(O2)よりなる群から選択され；

【0021】

c) Zはアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリルよりなる群から選択される]に相当し、ただし、式(I)の生成物は以下の化合物、即ち：

30

【化2】

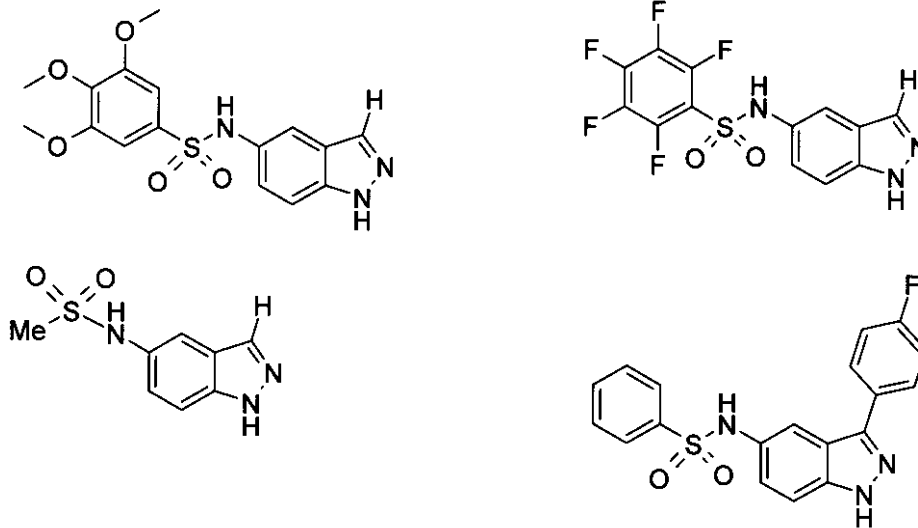


[式中、アルキルはn-プロピルであり、RaおよびRbは独立してNH2、NO2およびClよりなる群から選択されるか、または、RaとRbは環-NH-CH=N-を形成する] ；

40

【0022】

【化3】



10

のうちの1つではない。

【0023】

Xは好都合には $S(O_2)-NH$ または $S(O_2)-O$ である。

【0024】

非常に意外であるが、Z-X-がZ-SO₂-O-である式(I)の生成物はZ-X-がZ-SO₂NH-である場合に観察されるものと同様の活性の水準を示すことが観察された。

20

【0025】

好ましくは、R₁はHではない。

【0026】

特に、本発明の別の利点は、H以外の基R₁で3位においてインダゾールを置換することによりキナーゼに対する阻害特性が大きく向上することを発見した点である。

【0027】

Zは好都合にはアリアルで置換される。より好ましくは、Zは置換基1~3個で置換されたフェニルである。

30

【0028】

極めて好ましい選択肢によれば、Zは3-フルオロ；3,4-ジクロロ；3,4-ジフルオロ；2-メチルスルホニルよりなる群から選択される置換基1個または1個より多くで置換されているフェニルである。

【0029】

好ましくは、R₁はH、CH₃、C₂-C₆アルキル、Cl、Br、I、CN、C(O)NH(R₂)、NHCO(R₂)、アリアル、置換アリアル、アルキレン[sic]および置換アルキレン[sic]よりなる群から選択される。

【0030】

本発明による生成物は好都合には下記化合物：

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼン
スルホンアミド；

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-3,4-ジクロロベンゼン
スルホンアミド；

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼン
スルホンアミド；

N-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼン
スルホンアミド；

N-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼン

40

50

スルホンアミド；

3 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 , 4 - ジクロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - フルオロ - N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド； 10

N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド；

3 - フルオロ - N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 3 1 】

2 - メチルスルホニル - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 , 4 - ジクロロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - フルオロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド； 20

1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート；

N - フェニル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド；

N - メチル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド；

5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド；

5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド； 30

N - フェニル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド；

N - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - ベンズアミド、

よりなる群から選択される。

【 0 0 3 2 】

より一般的には、下記生成物のリストが本発明の代表例である。

N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 40

N - (3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼン 50

スルホンアミド

N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド

N - フェニル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - メチル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド ;

5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

【 0 0 3 3 】

N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド 20

N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド

N - フェニル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - メチル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド ;

5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 30

N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【 0 0 3 4 】

N - (3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド 40

N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

N - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド

N - フェニル - 5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール 50

ル - 3 - カルボキシアミド ;

5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - (2 - メチルスルホニルフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

3 - クロロ - N - (2 - メチルスルホニルフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

3 - ヒドロキシ - N - (2 - メチルスルホニルフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

3 - シアノ - N - (2 - メチルスルホニルフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド 10

N - (2 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - フェニル - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

【 0 0 3 5 】

N - (2 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - メチル - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

3 - ヨード - N - (2 - メチルスルホニルフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

N - [5 - (2 - メチルスルホニルフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド 20

N - フェニル - 5 - (2 - メチルスルホニルフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - メチル - 5 - (2 - メチルスルホニルフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

5 - (2 - メチルスルホニルフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

3 - クロロ - N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

3 - ヒドロキシ - N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド 30

3 - シアノ - N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

N - (3 - フルオロフェニル) - 3 - フェニル - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

N - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

3 - ヨード - N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

【 0 0 3 6 】

N - [5 - (3 - フルオロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド 40

N - フェニル - 5 - (3 - フルオロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - メチル - 5 - (3 - フルオロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

5 - (3 - フルオロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド 50

- 3 - クロロ - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
スルホンアミド
- 3 - ヒドロキシ - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド
- 3 - シアノ - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
スルホンアミド
- N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - フェニル - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
スルホンアミド
- N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
スルホンアミド 10
- 3 - ヨード - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
スルホンアミド
- N - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド
- 【 0 0 3 7 】**
- N - フェニル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド
- N - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド
- 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルアミノスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 20
- 2 - メチルスルホニルフェニル 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 2 - メチルスルホニルフェニル 3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 2 - メチルスルホニルフェニル 3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 2 - メチルスルホニルフェニル 3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 2 - メチルスルホニルフェニル 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 2 - メチルスルホニルフェニル 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート 30
- 2 - メチルスルホニルフェニル 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- N - [5 - (2 - メチルスルホニルフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド
- N - フェニル - 5 - (2 - メチルスルホニルフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド
- N - メチル - 5 - (2 - メチルスルホニルフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド
- 5 - (2 - メチルスルホニルフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 40
- 【 0 0 3 8 】**
- 3 - フルオロフェニル 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 3 - フルオロフェニル 3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 3 - フルオロフェニル 3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 3 - フルオロフェニル 3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 3 - フルオロフェニル 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 3 - フルオロフェニル 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- 3 - フルオロフェニル 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート
- N - [5 - (3 - フルオロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イ 50

ル]ベンズアミド

N - フェニル - 5 - (3 - フルオロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - メチル - 5 - (3 - フルオロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

5 - (3 - フルオロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

3 , 4 - ジクロロフェニル 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート

3 , 4 - ジクロロフェニル 3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート

3 , 4 - ジクロロフェニル 3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート 10

3 , 4 - ジクロロフェニル 3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート

3 , 4 - ジクロロフェニル 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート

3 , 4 - ジクロロフェニル 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート

3 , 4 - ジクロロフェニル 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルホネート

【 0 0 3 9 】

N - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド

N - フェニル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 20

N - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシスルホニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

1 H - インダゾール - 5 - イル 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホネート

3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホネート

3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホネート

3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホネート 30

3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホネート

3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホネート

3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホネート

N - [5 - (2 - メチルスルホニルフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド

【 0 0 4 0 】

N - フェニル - 5 - (2 - メチルスルホニルフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 40

N - メチル - 5 - (2 - メチルスルホニルフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

5 - (2 - メチルスルホニルフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート

3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート

3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート

3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート 50

3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート
 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート
 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート
 N - [5 - (3 - フルオロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - イ
 ル] ベンズアミド
 N - フェニル - 5 - (3 - フルオロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール
 - 3 - カルボキシアミド
 N - メチル - 5 - (3 - フルオロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール -
 3 - カルボキシアミド
 5 - (3 - フルオロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキ 10
 シアミド
 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホネート

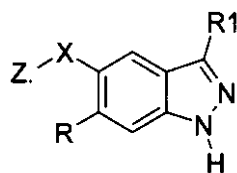
【 0 0 4 1 】

3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホネート
 3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホネー
 ト
 3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホネート
 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホネート
 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホネート
 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホネート 20
 N - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3
 - イル] ベンズアミド
 N - フェニル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾ
 ール - 3 - カルボキシアミド
 N - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - カルボキシアミド
 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルスルホニルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カル
 ボキシアミド

【 0 0 4 2 】

第 2 の特徴によれば、本発明は下記式 (I) :

【 化 4 】



式(I)

[式中、

d) R 1 は H、ハロゲン、アルキル、アルキレン [s i c]、アルキニル、アリール、 40
 ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アルキレン [s i c]、置換アルキニル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、CN、O (R 2)、OC (O) (R 2)、OC (O) N (R 2) (R 3)、OS (O 2) (R 2)、N (R 2) (R 3)、N = C (R 2) (R 3)、N (R 2) C (O) (R 3)、N (R 2) C (O) O (R 3)、N (R 4) C (O) N (R 2) (R 3)、N (R 4) C (S) N (R 2) (R 3)、N (R 2) S (O 2) (R 3)、C (O) (R 2)、C (O) O (R 2)、C (O) N (R 2) (R 3)、C (= N (R 3)) (R 2)、C (= N (O R 3)) (R 2)、S (R 2)、S (O) (R 2)、S (O 2) (R 2)、S (O 2) N (R 2) (R 3) よりなる群から選択され、ここで各 R 2、R 3 および R 4 は独立して H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、 50

置換アルキル、置換アリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、アルキレン [s i c]、置換アルキレン [s i c] よりなる群から選択され；

e) XはS(O₂) - NH；S(O₂) - O；NH - S(O₂)；O - S(O₂) よりなる群から選択され；

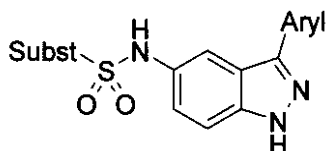
f) Zはアルキル、アルキレン [s i c]、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アルキレン [s i c]、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリルよりなる群から選択され；

【 0 0 4 3 】

g) RはHおよびC 1 - C 3アルキルから選択される] に相当する生成物、ただし、式 (I) の生成物は以下の化合物、即ち：

10

【 化 5 】



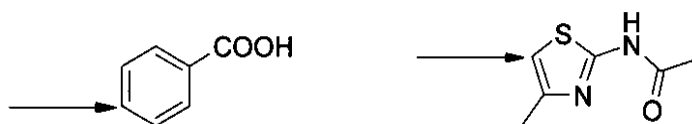
1°)

[式中、

(i) A r y l は 3 - フルオロフェニルであり、そして S u b s t はメチル、2, 2, 2 - トリフルオロメチル、4 - メチルフェニル、

20

【 化 6 】



から選択され；

【 0 0 4 4 】

(i i) A r y l は 6 - (2 - ジメチルアミノメチル - 5 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、6 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルおよび 6 - (N, N - ジアルキルアミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル

30

から選択され、そして、S u b s t はメチル、エチル、トリフルオロメチル、フェニル、4 - メトキシフェニルおよびチエン - 2 - イルから独立して選択され、

(i i i) A r y l は 4 - フルオロフェニルであり、そして、S u b s t はフェニルであり、

(i v) A r y l は 4 - トリフルオロメチルフェニルであり、そして、S u b s t は N, N - ジメチルアミノであり、

(v) A r y l はチエン - 2 - イルであり、そして、S u b s t は 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルであり、

40

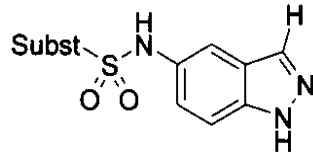
(v i) A r y l は 3, 4 - メチレンジオキシフェニルであり、そして、S u b s t は 1 - メチルエチルであり、

(v i i) A r y l は 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルであり、そして、S u b s t は 5 - (ピリド - 2 - イル) - チエン - 2 - イルであり；

(v i i i) A r y l は 4 - メトキシフェニルであり、そして、S u b s t は 4 - フェニルスルホニルチオフェン - 2 - イルである]、

【 0 0 4 5 】

【化7】

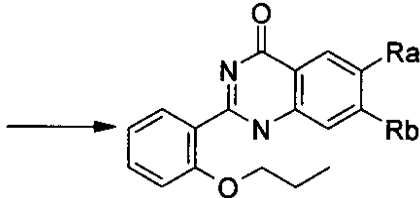


2°)

[式中、

Substは3,4,5-トリメトキシフェニル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル、メチル、および、

【化8】



ただし、RaおよびRbは独立してNH₂、NO₂およびClよりなる群から選択されるか、または、RaとRbは環-NH-CH=N-を形成する]のうちの一つではない上記生成物に関する。

【0046】

第2の特徴によれば、本発明の生成物は好都合には、Z-XがZ-S(O₂)-NHおよびZ-S(O₂)-Oから選択される式(I)の生成物である。

【0047】

第2の特徴によれば、Rは好ましくは水素原子である。

【0048】

本発明の第2の特徴によれば、本発明はZが置換アリール、好ましくは置換基1~3個で置換されたフェニルである式(I)の生成物に関する。Zは特に好都合には、2-メチルスルホニルフェニル、3-フルオロフェニルおよび3,5-ジフルオロフェニルから選択される。本生成物はFAKの阻害のために特に有用である。

【0049】

その第2の特徴によれば、R1は好都合には、NH₂、NHCOPh、NHCOMe、CONH₂、CONHPh、フェニル、3-シアノフェニル、3-CO₂MePh、3-(Me₃SiC-C-)Ph、3-ニトロフェニル、3-アミノフェニル、3-メチルフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-プロモフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-アミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、チオフェン-2-イル、5-メトキシ-1H-インドール-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、1H-インドール-2-イル、ピロール-2-イル、1H-ベンズイミダゾール-2-イル、ピリド-4-イルおよびピリド-3-イルよりなる群から選択される。本生成物はFAKの阻害のために特に有用である。

【0050】

その第2の特徴によれば、本発明はZが置換アリール、好ましくは置換基1~3個で置換されたフェニルである式(I)の生成物に関する。Zは特に好都合には、2-メチルスルホニルフェニル、3-フルオロフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、チオフェン-2-イル、キノリン-8-イルおよびフェニルから選択される。本生成物はAurora2の阻害のために特に有用である。

【0051】

その第2の特徴によれば、R1は好都合には、4-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、5-メトキシ-1H-インドール-2-イル、1H-インドール-2-イル、1H-ベンズイミダゾール-2-イル、ピリド-4-イ

10

20

30

40

50

ル、ピリド - 3 - イル、ベンゾチオフェン - 2 - イル、スチリル、4 - フルオロフェニルエチレン - 2 - イルおよび4 - クロロフェニルエチレン - 2 - イルよりなる群から選択される。本生成物は Aurora 2 の阻害のために特に有用である。

【0052】

本発明の生成物は好都合には下記物質：

N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 , 4 - ジクロロ - N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド；

3 - フルオロ - N - (3 - メチルスルホニルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド；

N - シクロヘキシル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド；

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

【0053】

N - (3 - メチルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - プロモ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 6 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド；

N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド；

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド；

N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール -

10

20

30

40

50

3 - イル) ベンズアミド ;

N - { 2 - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] フェニル } アセトアミド ;

N - { 2 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] フェニル } アセトアミド ;

【 0 0 5 4 】

N - [3 - (2 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - フラン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - フラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

メチル 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート ;

3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 ;

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

【 0 0 5 5 】

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

N - [3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチルスルホニル - N - (3 - キノリン - 8 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

メチル 4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート ;

4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 ;

N - [3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルス

10

20

30

40

50

ルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 5 6 】

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - { 3 - [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - [3 - ((E) - スチリル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

メチル (E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - アクリレート；

(E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アクリル酸；

N - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 5 7 】

3 - フルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

4 - ジメチルアミノ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

{ N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] } チオフェン - 2 - スルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルスルファニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルエチニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェネチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (3 - トリメチルシラニルエチニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (6 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - アミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン

10

20

30

40

50

アミド；

N - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル] アセトアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド；

【 0 0 5 8 】

3 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - アミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) シクロヘキサンスルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - スルホンアミド；

N - [3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (2 - メチルスルファニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メチルスルホニル - N - (3 - o - トリル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - スルホンアミド；

5 - ジメチルアミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - スルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - スルホンアミド；

【 0 0 5 9 】

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - スルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - スルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

2 , 4 , 6 - トリメチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - プロモ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル] アセトアミド；

10

20

30

40

50

- 4 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 4 - メトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 【 0 0 6 0 】
- 4 - t - ブチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスル
ホンアミド ;
- 4 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 1 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) エタンスルホンア
ミド ; 10
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタンスルホンアミド ;
- 1 - フェニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタンスルホン
アミド ;
- (E) - 2 - フェニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) エチレ
ンスルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) エタンスルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) プロパンスルホンアミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタンスルホンアミド ;
- 3 - トリフルオロメチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベン
ゼンスルホンアミド ; 20
- 2 , 5 - ジメトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼン
スルホンアミド ;
- 2 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 3 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) スルファモイル) 安息香酸 ;
- 2 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 【 0 0 6 1 】
- 5 - クロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - 30
スルホンアミド ;
- 3 - クロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 3 , 5 - ジクロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンス
ルホンアミド ;
- 3 - メチル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 2 - プロモ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- N - [5 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) スルファモイル) チオフェ
ン - 2 - イルメチル] ベンズアミド ; 40
- 3 - プロモ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメトキシベ
ンゼンスルホンアミド ;
- 4 - シアノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 2 - シアノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン
アミド ;
- 4 - ブトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホ 50

ンアミド；

N - [2 - クロロ - 4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル] アセトアミド；

【 0 0 6 2 】

5 - ジブチルアミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - スルホンアミド；

C - (7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 1 - イル) - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタンズルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - スルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - (5 - イソキサゾール - 3 - イルチオフエン) - 2 - スルホンアミド；

C - (2 - ニトロフェニル) - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタンズルホンアミド；

3 , 4 - ジフルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - (5 - クロロ - 3 - メチルベンゾ [b] チオフエン) - 2 - スルホンアミド；

3 - シアノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

4 - メタンズルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

3 - メトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ジフェニル - 3 - スルホンアミド；

3 , 5 - ジフルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

【 0 0 6 3 】

2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

4 - トリフルオロメトキシ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

N - [3 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンズルホニルベンゼンズルホンアミド；

2 - メタンズルホニル - N - [3 - (3 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンズルホンアミド；

N - [3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンズルホニルベンゼンズルホンアミド

2 - メタンズルホニル - N - (3 - p - トリル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

2 - メタンズルホニル - N - (3 - m - トリル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンズルホンアミド；

N - { 3 - [5 - (2 - メタンズルホニルベンゼンズルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] フェニル } - 5 - ジメチルアミノナフタレン - 1 - スルホンアミド；

N - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンズルホニルベンゼンズルホンアミド；

N - [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンズルホニルベンゼンズルホンアミド；

N - (3 - (ジベンゾフラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メ

10

20

30

40

50

タンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ビフェニル - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 6 4 】

2 - メタン
スルホニル - N - [3 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド；

2 - メタン
スルホニル - N - [3 - (4 - メチルスルファニルフェニル) - 1 H - イン
ダゾール - 5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ビフェニル - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

10

2 - メタン
スルホニル - N - (3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 -
イル)
ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
2 - メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
2 - メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メタン
スルホニル - N - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール -
5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド；

20

2 - メタン
スルホニル - N - [3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 H - インダゾール -
5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ベンゾフラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
2 - メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 6 5 】

2 - メタン
スルホニル - N - [3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール -
5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド；

30

N - [3 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メタン
スルホニル - N - [3 - (4 - ビニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5
- イル]
ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - エトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

40

N - [3 - (2 - エトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - エトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2
- メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 -
メタン
スルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - エチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタン
スル
ホニルベンゼンスルホンアミド；

50

ルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 6 6 】

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - t - ブチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - イソプロピルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - アミノ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 6 7 】

N - [3 - (4 - アセチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (2 - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 , 5 - ジブromoフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - エチルスルファニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 -

メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - ヨードフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 6 8 】

N - [3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

2 - メタンスルホニル - N - [3 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - ベンジルオキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

N - [3 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メタンスルホニルベンゼンスルホンアミド；

よりなる群から選択される。

【 0 0 6 9 】

本発明の生成物は、下記形態：

- 1) 非キラル形態、または、
- 2) ラセミ体、または、
- 3) ある立体異性体に富む形態、または、
- 4) あるエナンチオマーに富む形態、

で存在することができ、そして、場合により塩化されていることができる。

【 0 0 7 0 】

本発明の生成物は病理学的状態、特に癌の治療のために使用される医薬品の製造のために使用してよい。

【 0 0 7 1 】

本発明はまた、選択された投与方法に従って製薬上許容しうる賦形剤と組み合わせて本発明の生成物を含む治療用組成物に関する。医薬組成物は固体、液体またはリポソームの形態であることができる。

【 0 0 7 2 】

固体組成物のうち、例示されるものは粉末、ゼラチンカプセルまたは錠剤である、経口用剤型はまた胃の酸性環境に対抗して保護された固体形態を包含する。固体形態のために使用される担体は特に、無機担体、例えばリン酸塩または炭酸塩、または有機性の担体、例えば乳糖、セルロース、澱粉または重合体である。液体形態は溶液、懸濁液または分散液よりなる。これらは分散媒体として、水または有機溶媒（エタノール、NMPその他）または界面活性剤および溶媒または複合化剤の混合物および溶媒を含有してよい。

【 0 0 7 3 】

液体形態は好ましくは注射可能であり、そして、その結果として、そのような用途に許容される組成を有する。

【 0 0 7 4 】

注射による投与に許容される経路は、静脈内、腹腔内、筋肉内および皮下注射を包含し、通常は静脈内注射が好ましい。

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物の投与量は患者への投与経路および患者の状態の関数として医師により調整される。

【 0 0 7 6 】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は単独で、または、他の抗癌剤との混合物として投与することができる。可能な組み合わせのうち、下記のを例示できる。

【0077】

* アルキル化剤、特にシクロホスファミド、メルファラン、イソスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、プレドニムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾトシン、デカルバジン、テモゾロミド、プロカルバジンおよびヘキサメチルメラミン、

* 白金誘導体、例えば特にシスプラチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチン、

* 抗生物質、例えば特に、プレオマイシン、マイトマイシンまたはダクチノマイシン、

* 抗微小管剤、例えば特に、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルピンまたはタキソイド（パクリタキセルおよびドセタキセル）、

* アントラサイクリン、例えば特にドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、エピルビシン、マイトキサントロンまたはロソキサントロン、

* トポイソメラーゼ I 群および II 群の阻害剤、例えばエトポシド、テニポシド、アムサクリン、イリノテカン、トポテカンおよびトムデックス、

* フルオロピリミジン、例えば 5 - フルオロウラシル、U F T またはフロキシウリジン

* シチジン類縁体、例えば 5 - アザシチジン、シタラビン、ゲムシタビン、6 - メルカプトムリンまたは 6 - チオグアニン、

* アデノシン類縁体、例えばペントスタチン、シタラビンまたはフルダラビンホスフェート、

* メトトレキセートおよびフォリン酸、

* 種々の酵素および化合物、例えば L - アスパラギナーゼ、ヒドロキシ尿素、トランスレチン酸、スラミン、デキシラゾキサン、アミホスチン、ヘルセプチンおよびエストロゲン系およびアンドロゲン系のホルモン類、

* 抗血管剤、例えばコンプレタスタチンまたはコルヒチンの誘導体およびそのプロドラッグ。

【0078】

本発明の化合物を放射線療法と組み合わせることも可能である。これらの治療は同時、個別または逐次的に行うことができる。治療は治療すべき患者に応じて医師が調節する。

【0079】

本発明の生成物はキナーゼにより触媒される反応を抑制するための薬剤として使用される。F A K は本発明の生成物が特に阻害剤として有用であるキナーゼである。本発明の生成物はまた、A u r o r a および / または K D R キナーゼの阻害剤としても使用してよい。より一般的には、本発明の生成物は、S r c、T i e 2、I G F 1 R、C D K 2 および C D K 4 キナーゼ、好ましくは S r c および T i e 2 キナーゼの阻害剤として使用してよい。

これらのキナーゼが選択される理由を以下に記載する。

【0080】

K D R

K D R (キナーゼインサートドメイン受容体) は V E G F - R 2 (血管内皮成長因子受容体 2) としても知られており、内皮細胞においてのみ発現される。この受容体は血管形成性の成長因子 V E G F に結合し、即ち、細胞内キナーゼドメインの活性化を介して導入シグナルへのメディエーターとして作用する。V E G F - R 2 のキナーゼ活性の直接の阻害により、外因性 V E G F (血管内皮成長因子) の存在下の血管形成現象を低減することができる (S t r a w n e t a l . , C a n c e r R e s e a r c h , 1 9 9 6 , v o l . 5 6 , p . 3 5 4 0 - 3 5 4 5) 。この過程は特に V E G F - R 2 突然変異体において明らかにされている (M i l l a u e r e t a l . , C a n c e r R e s e a r c h , 1 9 9 6 , v o l . 5 6 , p . 1 6 1 5 - 1 6 2 0) 。V E G F - R 2 受容体は V E G F の血管形成活性にかかわるもの以外には成人におけるいかなる機能も有してい

10

20

30

40

50

ないと考えられる。結果的に、VEGF-R2のキナーゼ活性の選択的阻害は僅かな毒性しか示さないはずである。

【0081】

血管形成の動的過程におけるこの中枢的役割のほかに、最近の研究結果によれば、VEGFの発現は化学療法および放射線療法の後の腫瘍細胞の生存に寄与することが示唆されており、KDR阻害剤と他の物質との潜在的相乗作用が強調されている(Lee et al., Cancer Research, 2000, vol. 60, p. 5565-5570)。

【0082】

Aurora 2

染色体の分離および紡錘体の組み立てに關与する多くの蛋白がコウボおよびショウジョウバエにおいて発見されている。これらの蛋白の破壊により染色体の非分離および単極または解体型の紡錘体をもたらされる。これらの蛋白のうち、それぞれS. cerevisiaeおよびショウジョウバエ由来のAuroraおよびlpl1を含む特定のキナーゼは染色体の分離と中心体の分離に必須である。コウボlpl1のヒト類縁体が種々の研究室により最近クローニングされ、同定された。このキナーゼはaurora2、STK15またはBTAKと称され、セリン/スレオニンキナーゼファミリーに属している。Bischhoff et al.によれば、Aurora2は発癌性があり、ヒト結腸直腸癌において増幅される(EMBO J, 1998, 17, 3052-3065)。このことはまた乳癌のような上皮腫瘍の關与する癌においても例示されている。

【0083】

Src

多くのシグナリングカスケードに關与しているSrcキナーゼは結腸癌または乳癌のような多くの種類の癌において活性化または過剰発現されることが多いことがわかっている(MM Moasser et al., Cancer Res. 1999, 59: 245-6152; Wiener et al. Clin. Cancer Res. 1999, 5: 2164-2170)。更にまた、Srcは骨組織の発達におけるその關与により、骨転移の発症においても優先的な役割を演じると考えられる(P. Soriano et al., Cell 1991, 64: 693-702; Nakagawa et al., Int. J. Cancer 2000, 88: 384-391)。

【0084】

Tie 2

Tie-2 (TEK)は内皮細胞に特異的なチロシンキナーゼ受容体のファミリーのメンバーである。Tie2は受容体の自己ホスホリル化および細胞シグナリングを刺激するアゴニスト(アンジオポエチン1即ちAng1)[S. Davis et al. (1996) Cell 87, 1161-1169]および拮抗剤(アンジオポエチン2即ちAng2)[P. C. Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55-60]の両方が知られているチロシンキナーゼ活性を有する最初の受容体である。アンジオポエチン1は新血管形成の最終段階においてVEGFと相乗作用的に作用することができる[Asahara T. Circ. Res. (1998) 23 3-240]。Tie2およびAng1の発現のノックアウト実験およびトランスジェン操作により、血管形成欠損を示す動物が得られる[D. J. Dumont et al. (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 and C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]。Ang1のその受容体への結合により、新血管形成のため、および、血管の収集および血管周皮細胞および平滑筋との相互作用のために必須であるTie2のキナーゼドメインの自己ホスホリル化をもたらされ；これらの現象は新しく形成された血管の成熟および安定性に寄与する[P. C. Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55-60]。Lin et al. (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078およびP. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834は、乳腫瘍およ

10

20

30

40

50

び黒色腫の異種移植片のモデルにおいて、アデノウイルス感染の間、または、Tie-2の細胞外ドメイン(Tek)の注射の間、腫瘍の生育および血管形成の抑制、および、肺転移の低減を示している。

【0085】

Tie2阻害剤は新血管形成が不適切に起こる状況(即ち、糖尿病性網膜症、慢性炎症、乾癬、カポジ肉腫、斑状変性による慢性新血管形成、慢性関節リウマチ、乳児性血管腫および癌)において使用することができる。

【0086】

IGF1R

インスリン様成長因子の1型受容体(IGF-I-R)はまずIGFIに対し、しかし更にIGFIIおよびインスリンに対してもより低い親和性で結合するチロシンキナーゼ活性を有する膜貫通受容体である。IGF1のその受容体への結合により受容体のオリゴマー化、チロシンキナーゼの活性化、分子間自己ホスホリル化、および、細胞基質(主要基質:IRS1およびShc)のホスホリル化がもたらされる。そのリガンドにより活性化された受容体は正常細胞において有糸分裂促進活性を誘導する。しかしながら、IGF-I-Rは「異常な」生育において重要な役割を果たす。

【0087】

数件の臨床報告によれば、ヒトの癌の発症においてIGF-I経路の重要な役割が強調されている。

- IGF-I-Rは多くの腫瘍型(乳房、結腸、肺、肉腫等)において過剰発現が観察されており、その存在はしばしば、より攻撃的な表現型に関与している。

- 高濃度の循環系中IGF1は前立腺癌、肺癌および乳癌の危険性と高度に相関している。

【0088】

更にまた、IGF-I-Rはインビトロおよびインビボにおける形質転換表現型の樹立および維持のために必須であることが広範に報告されている[R Baserga, Exp. Cell. Res., 1999, 253, page. 1-6]。IGF-I-Rのキナーゼ活性は数種類の癌遺伝子:EGFR、PDGFR、SV40ウイルス大型T抗原、活性化Ras、Rafおよびv-Srcの形質転換活性に必須である。正常な線維芽細胞におけるIGF-I-Rの発現は新生物形成の表現型を誘導し、これがその後、インビボの腫瘍の形成をもたらす。IGF-I-Rの発現は基質非依存性の生育において重要な役割を果たす。IGF-I-Rはまた化学療法および放射線療法により誘導されるアポトーシスおよびサイトカインにより誘導されるアポトーシスにおいて保護剤となることがわかっている。更にまた、優性陰性による内因性IGF-I-Rの抑制、3重螺旋の形成またはアンチセンスの発現は、動物モデルにおいて、インビトロの形質転換活性の抑制、および腫瘍生育の低減をもたらす。

【0089】

CDK2およびCDK4

サイクリン依存性キナーゼ(CDK)は細胞周期の種々の段階の間の進行の制御に主に関与している蛋白キナーゼのファミリーを構成する。G1期の間、CDK4はサイクリンDと会合し、Rb蛋白をホスホリル化し、これによりそれを不活性化し、そして転写因子E2FおよびDP1の解離を誘導する。次にこれらの転写因子が核に進入し、そこでG1/S移行およびS期への進行に必要な遺伝子発現を制御する。CDK2-サイクリンE複合体はまたG1/S移行に関与し、そして更に、中心体の重複を調節する。多くの腫瘍におけるCDKのキナーゼ活性の脱調節は抗増殖目的のための阻害剤の集中的探索を促している(例えばTRENDS in Pharmacological Sciences Vol. 23, No. 9, September 2002参照)。

【0090】

定義

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、BrおよびIから選択される元素を指す。

「アルキル」という用語は炭素原子 1 ~ 12 個を有する飽和の直鎖または分枝鎖の炭化水素系の置換基を指す。メチル、エチル、プロピル、1 - メチルエチル、ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピル、1, 1 - ジメチルエチル、ペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、ヘブチル、1 - エチルペンチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシル置換基がアルキル置換基の例である。

【0091】

「アルキレン [s i c]」という用語は、不飽和 1 個または 1 個より多くと、炭素原子 2 ~ 12 個を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素系の置換基を指す。エチレニル [s i c]、1 - メチルエチレニル [s i c]、プロパ - 1 - エニル、プロパ - 2 - エニル、Z - 1 - メチルプロパ - 1 - エニル、E - 1 - メチルプロパ - 1 - エニル、Z - 1, 2 - ジメチルプロパ - 1 - エニル、E - 1, 2 - ジメチルプロパ - 1 - エニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、1 - メチレンプロパ - 2 - エニル、Z - 2 - メチルブタ - 1, 3 - ジエニル、E - 2 - メチルブタ - 1, 3 - ジエニル、2 - メチル - 1 - メチレンプロパ - 2 - エニル、ウンデカ - 1 - エニル、および、ウンデカ - 10 - エニル置換基がアルキレン [s i c] 置換基の例である。

10

【0092】

「アルキニル」という用語は隣位の炭素原子の対により担持された不飽和少なくとも 2 個を有し、そして、炭素原子 2 ~ 12 個を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素系の置換基を指す。エチニル；プロパ - 1 - イニル；プロパ - 2 - イニルおよびブタ - 1 - イニル置換基がアルキニル置換基の例である。

20

【0093】

「アリール」という用語は炭素原子 6 ~ 14 個を有する単環または多環の芳香族置換基を指す。フェニル、ナフタ - 1 - イル；ナフタ - 2 - イル；1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタ - 5 - イルおよび 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタ - 6 - イル置換基がアリール置換基の例である。

【0094】

「ヘテロアリール」という用語は炭素原子 1 ~ 13 個およびヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する単環または多環の複素芳香族置換基を指す。ピロール - 1 - イル；ピロール - 2 - イル；ピロール - 3 - イル；フリル；チエニル；イミダゾリル；オキサゾリル；チアゾリル；イソキサゾリル；1, 2, 4 - トリアゾリル；オキサジアゾリル；チアジアゾリル；テトラゾリル；ピリジル；ピリミジル；1, 3, 5 - トリアジニル；インドリル；ベンゾ [b] フリル；ベンゾ [b] チエニル；インダゾリル；ベンズイミダゾリル；アザインドリル；キノリル；イソキノリルおよびカルバゾリル置換基がヘテロアリール置換基の例である。

30

【0095】

「ヘテロ原子」という用語は本明細書においては、炭素以外の少なくとも 2 個の原子を指す。N；O；S および S e がヘテロ原子の例である。

40

【0096】

「シクロアルキル」という用語は、炭素原子 3 ~ 12 個を有する飽和または部分不飽和の環状の炭化水素系置換基を指す。シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘブチル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブチル、シクロオクチル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アダマンチルおよびパーヒドロナフチル置換基がシクロアルキル置換基の例である。

【0097】

「ヘテロサイクリル」という用語は炭素原子 1 ~ 13 個およびヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する飽和または部分不飽和の環状の炭化水素系の置換基を指す。好ましくは、飽和または

50

部分不飽和の環状炭化水素系置換基は単環であり、そして、炭素原子4または5個およびヘテロ原子1～3個を含む。

【0098】

「置換基」という用語はH以外の置換基、例えばハロゲン、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アルキレン [s i c]、アルキニル、OH、O - アルキル、O - アルキレン [s i c]、O - アリアル、O - ヘテロアリアル、NH₂、NH - アルキル、NH - アリアル、NH - ヘテロアリアル、SH、S - アルキル、S - アリアル、S (O₂) H、S (O₂) - アルキル、S (O₂) - アリアル、S O₃ H、S O₃ - アルキル、S O₃ - アリアル、CHO、C (O) - アルキル、C (O) - アリアル、C (O) OH、C (O) O - アルキル、C (O) O - アリアル；OC (O) - アルキル、OC (O) - アリアル、C (O) NH₂；C (O) NH - アルキル、C (O) NH - アリアル、NHCHO、NHC (O) - アルキル、NHC (O) - アリアル、NH - シクロアルキルおよびNH - ヘテロサイクリルを指す。

10

【0099】

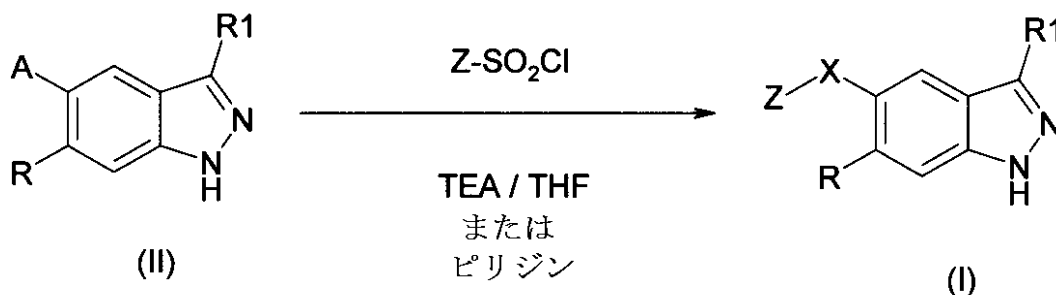
本発明の用件はまた、式 (I) の生成物の製造方法である。

【0100】

XがS (O₂) - NHおよびS (O₂) - Oよりなる群から選択される式 (I) の化合物はRおよびR1が式 (I) の場合と同様の意味を有し、Aがヒドロキシル (OH) またはアミン (NH₂) 官能基を示す式 (II) の誘導体をZが式 (I) の場合と同様の意味を有するスルホニルクロリドZ - S (O₂) Clと反応させることにより製造できる。

20

【化9】



30

【0101】

この反応は好ましくは不活性溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジエチルエーテルまたはジメチルホルムアミド) 中、酸アクセプター、例えばアルキルアミン (例えばトリエチルアミン、シクロヘキシルアミン) の存在下、または、塩基、例えばピリジン、水酸化ナトリウムまたは水素化物 (例えば水素化ナトリウム) の存在下、0 ~ 媒体の沸点の温度で、または、L. Z. FLORES - LOPEZ et al., Synthesis, Comm., 2000, 30 (1), 147, J. BOSCH et al., Synthesis, 2000, (5), 721, G. THEODORIDIS et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39 (51), 9365, T. COHEN et al., Tetrahedron, 1997, 53 (28), 9487およびT. B. GRINDLEY et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34 (33), 5231に記載の方法の応用または適合により行う。

40

【0102】

一部の場において、副反応を回避するためにアミノ官能基のための保護基を導入することが必要となる場合がある。これらの基は分子の残余部分に影響することなく除去できるものである。アミノ官能基のための保護基の例としては、ヨードトリメチルシランを用いて、または、酸性媒体 (例えばジオキサンのような溶媒中のトリフルオロ酢酸または塩酸) 中で再生することができるt - ブチルカーバメート、酸性媒体 (例えば塩酸) 中で再生できるアセチル、酸性媒体 (例えば塩酸) 中で再生できるベンゾイル、または、テトラブチルアンモニウムフロリドの存在下、または、例えば酸性媒体 (例えば塩酸) 中で再

50

生できる 2 - トリメチルシリルエトキシメチルが挙げられる。使用できる他の保護基は T. W. GREENE et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience に記載されている。

【0103】

【化10】

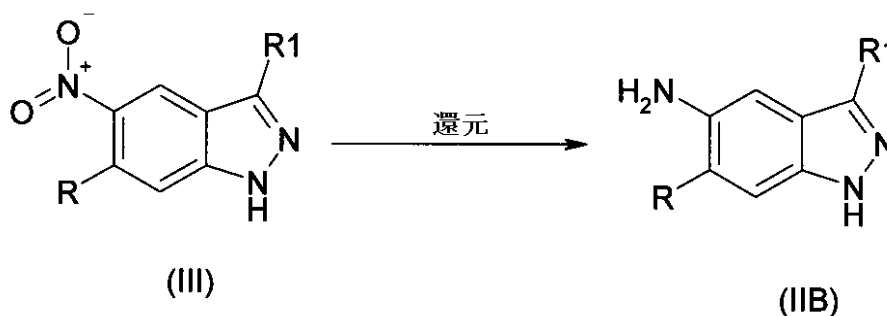


10

【0104】

A が NH₂ であり R および R₁ が式 (I) の場合と同様の意味を有する式 (IIB) の化合物は、市販されているか、または、式 (III) の化合物の還元により製造できる。

【化11】



20

【0105】

この還元反応は当業者の知る通常の方法に従って、例えばギ酸アンモニウムを用いて、Pd/C の存在下 (S. RAM et al., *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 3415) に、または硫酸第1鉄 (S. CASTELLANO et al., *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, 37(6), 949) を用いてアルコール (例えばメタノール) のような溶媒中で、または、鉄および塩酸の存在下にアルコールと水の混合物 (例えばエタノール-水) のような溶媒中 (S. A. MAH OOD et al., *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 1943, 160) で、または、水素を用いて Pd/C または ラネーニッケルの存在下に酢酸エチルまたはエタノールのような不活性溶媒中、0 ~ 反応混合物の沸点の温度で行うことができる。

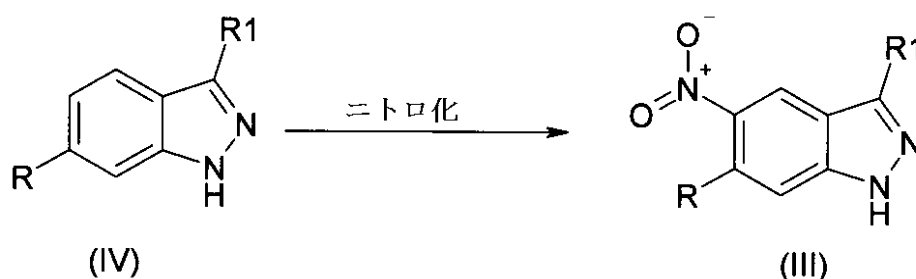
30

【0106】

R および R₁ が式 (I) の場合と同様の意味を有する式 (III) の化合物は、市販されているか、または、式 (IV) の化合物のニトロ化により製造することができる。

40

【化12】



【0107】

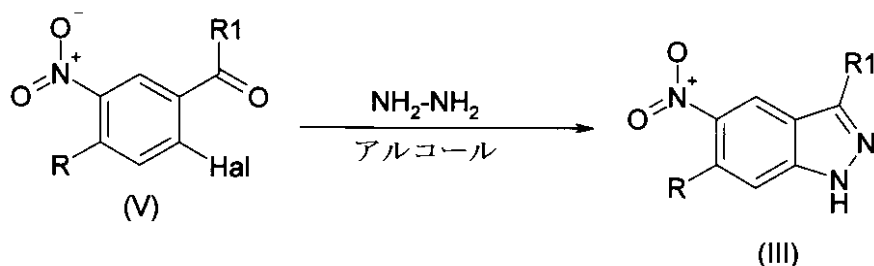
50

ニトロ化反応は、当業者の知る通常の方法に従って、例えば硝酸またはアルカリ金属（例えばカリウム）の硝酸塩を用いて硫酸の存在下（G. A. OLAH et al., Nitration: Methods and Mechanisms, VCH: NY, 1989）に0～反応混合物の沸点の温度で行うことができる。

【0108】

RおよびR1が式(I)の場合と同様の意味を有する式(III)の化合物はまた、式(V)の化合物の環化により、ヒドラジンの水和物または塩酸塩の存在下で、または、生成物(IV)の製造に関して記載されている方法の応用または適合により製造することもできる。

【化13】



10

【0109】

式(V)の化合物の環化のための反応は、アルコール（例えばメタノールまたはエタノール）のような不活性溶媒中、0～反応媒体の沸点の温度で行う。

20

【0110】

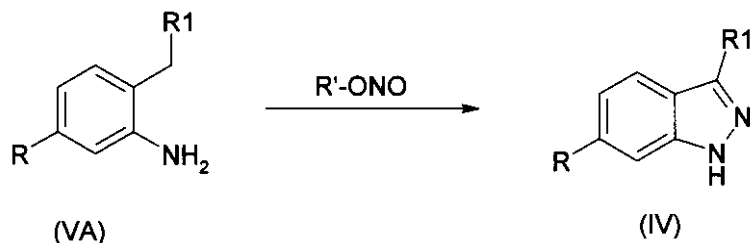
RおよびR1が式(I)の場合と同様の意味を有する式(IV)の化合物は市販されているか、または、A. P. KRAPCHO et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10(3), 305およびJ. Heterocycl. Chem., 1997, 34(5), 1637, A. VARVARESOU et al., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, F. HALLLEY et al., Synth. Commun., 1997, 27(7), 1199およびR. F. KALTENBACH et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(15), 2259に記載の方法の応用または適合により製造できる。

30

【0111】

RおよびR1が式(I)の場合と同様の意味を有する式(IV)の化合物はまた、式(VA)の化合物の環化により、ナイトライトR'ONO（例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸t-ブチルまたは亜硝酸イソアミル）の存在下、酸（例えば酢酸）または無水物（例えば無水酢酸）の存在下、0～反応媒体の沸点の温度で製造することができる（C. RUECHARDT et al., Synthesis, 1972, 375, Ann. Chem., 1980, 6, 908）。

【化14】



40

【0112】

RおよびR1が式(I)の場合と同様の意味を有する式(V)の化合物は、市販されているか、または、E. KUMAZAWA et al., Chem. Pharm. Bull., 1997, 45(9), 1470, F. D. BELLAMY et al., J.

50

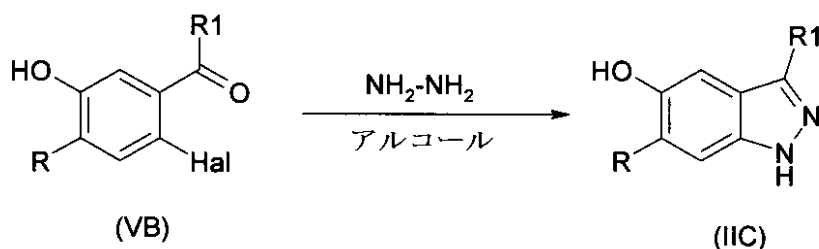
Med. Chem., 1991, 34(5), 1545, J. DEUTSCH et al., Synth. Commun., 1991, 21(4), 505, A. VARVARE SOU et al., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, 特許WO9322287およびD. M. MCKINNON et al., J. Heterocycl. Chem., 1991, 28(2), 347に記載の方法の応用または適合により製造できる。

【0113】

A = OHでありRおよびR1が式(I)の場合と同様の意味を有する式(ICI)の化合物は、化合物(III)と同様にして、化合物(VB)の環化により、または、H. RAPOPORT et al., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2718およびD. THANG et al., C. R. Acad. Sci., Ser. C. 1971, 272, 1571に記載の方法の応用または適合により製造できる。

10

【化15】

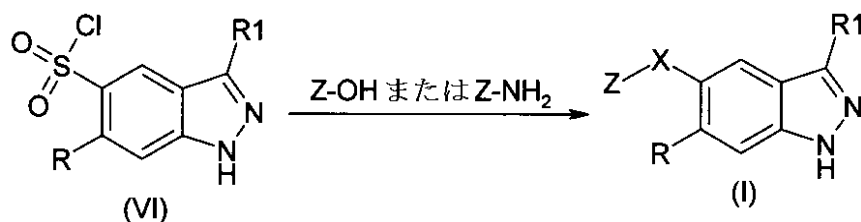


20

【0114】

XがNH-S(O₂)およびO-S(O₂)よりなる群から選択される式(I)の化合物は、RおよびR1が式(I)の場合と同様の意味を有する式(VI)の誘導体と、Zが式(I)の場合と同様の意味を有するアミンZ-NH₂またはアルコールZ-OHとの反応により製造できる。

【化16】



30

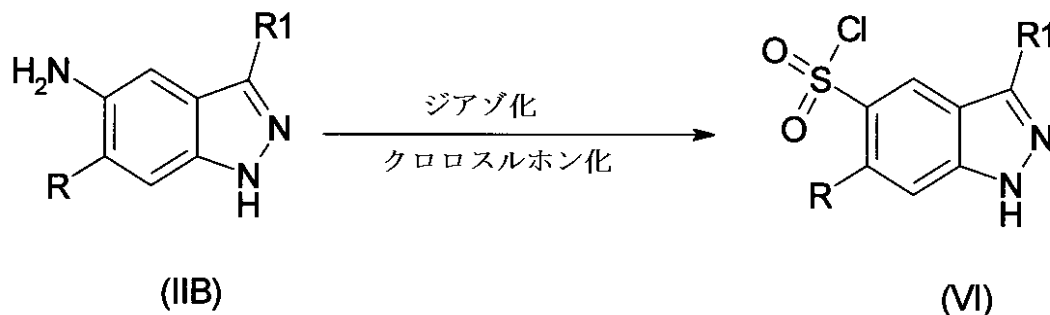
【0115】

本反応は、式(II)の化合物から式(I)の化合物を製造するために使用されるものと同様の条件のもとに行われる。

【0116】

式(VI)の化合物は式(II B)の誘導体のジアゾ化、その後のクロロスルホン化により製造できる。

【化17】



40

【0117】

50

これらの反応は当業者の知る通常の方法に従って行われる。ジアゾ化反応は例えば、亜硝酸ナトリウムを用いて、酸（例えば塩酸および酢酸）の存在下、0 ~ 反応媒体の沸点の温度で行われる。クロロスルホン化反応は、例えば、二酸化イオウを用いて銅塩（例えば $CuCl$ または $CuCl_2$ ）の存在下に行う。これらの化合物は A. E. WEBER et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9(9), 1251, E. F. ELSLAGER et al., *J. Med. Chem.*, 1984, 27(12), 1740, R. V. HOFFMAN et al., *Org. Synth.*, 1981, 60, 121 に記載の方法の応用または適合により製造できる。

【0118】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R1 が O (R2) 基である式 (I) の化合物はまた、アルキル化剤 R2 - Hal と R1 が OH 基である式 (I) の化合物との反応によっても製造できる。この反応は一般的には、塩基（例えば水素化ナトリウムまたは炭酸カリウム）の存在下、不活性溶媒（例えばジエチルエーテル、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中、0 ~ 反応媒体の沸点の温度で、または、V. J. FLORES et al., *Liebigs Ann.*, 1996, 5, 683 および M. YAMAGUCHI et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43(2), 332 に記載の方法の応用または適合により製造できる。

【0119】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R1 が OC(O)(R2) 基である式 (I) の化合物は、R1 が OH 基である式 (I) の化合物のアシル化によっても製造できる。これらの化合物は、例えばピリジンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下の酸クロリド (R2)C(O)Cl の反応 (J. K. GAWRONSKI et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 6726, J. B. LAMBERT et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 7838 および C. J. BLANKEY et al., *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, 1973, 258) により、酸（例えば p-トルエンスルホン酸、A. C. COPE et al., *Org. Syn. Coll. Vol. 4*, 1963, 304) の存在下、または、塩基（例えばピリジン、J. B. LAMBERT et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 7838) の存在下の無水物 ((R2)C(O))₂O の反応により、または、エステル化のよく知られた方法に従ったカルボン酸 (R2)C(O)OH との反応 (E. HASLAM et al., *Tetrahedron*, 1980, 36, 2409) により得ることができる。

【0120】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R1 が OC(O)N(R2)(R3) 基である式 (I) の化合物は、R1 が OH 基である式 (I) の化合物のアシル化により製造することもできる。これらの化合物はピリジンのような塩基の存在下のカルバモイルクロリド (R2)(R3)NC(O)Cl との反応 (A. BORIONI, *Heterocycl. Chem.*, 2000, 37(4), 799) により、0 ~ 媒体の沸点の温度で得ることができる。X が式 (I) の場合と同様の意味を有し、R1 が OC(O)N(R2)(R3) 基であり、R3 が水素原子である式 (I) の化合物もまた、トリエチルアミンまたはピリジンのような塩基の存在下、イソシアネート (R2) - N = C = O の反応により製造できる (R. C. REYNOLDS, *J. Med. Chem.*, 2000, 43(8), 1484)。

【0121】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R1 が OS(O₂)(R2) 基である式 (I) の化合物も、R1 が OH 基である式 (I) の化合物のスルホン化 [sulfonic] により製造することができる。これらの化合物は、式 (ICI) の化合物からの式 (I) の化合物の製造に関して記載したとおり誘導体 (R2)S(O₂)Cl の反応により得ることができる。

【0122】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR₁がC(O)(R₂)基である式(I)の化合物も、R₁がCN基または(C=O)N(OMe)Me基である式(I)の化合物から、有機金属化合物(例えばグリニャール試薬R₂MgX、M. B. SMITH and J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1217; A. ALBEROLA et al., Tetrahedron 1999, 55, 13211またはアルキルリチウム試薬、M. KRATZEL et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1997, 7, 1009; J. SINGH et al., J. Prakt. Chem. 2000, 342(4), 340)の付加により、0 ~ 媒体沸点の温度で製造することができる。

10

【0123】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR₁がC(=N(R₃))(R₂)基である式(I)の化合物も、R₁がC(O)(R₂)基である式(I)の化合物から、アミン(R₃)NH₂(M. B. SMITH and J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185)の付加により、0 ~ 媒体沸点の温度で製造できる。

【0124】

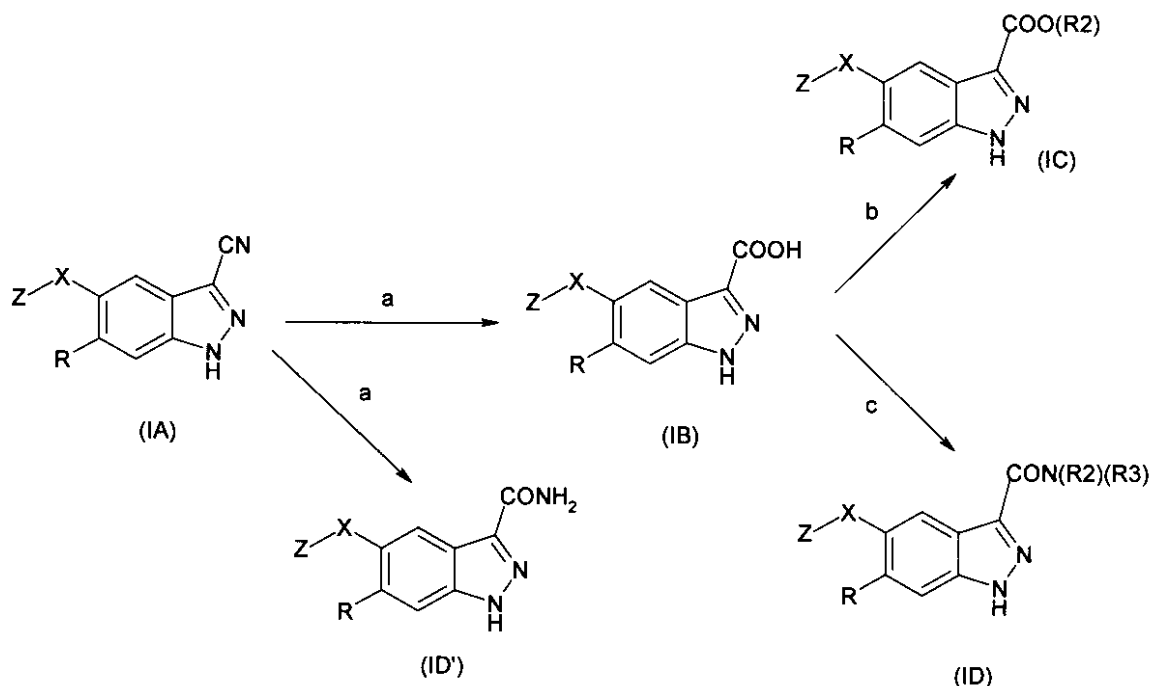
XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR₁がC(=N(OR₃))(R₂)基である式(I)の化合物も、R₁がC(O)(R₂)基である式(I)の化合物から、ヒドロキシルアミンNH₂O(R₃)(M. B. SMITH and J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1194)の付加により、0 ~ 媒体沸点の温度で製造できる。

20

【0125】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR₁がC(O)O(R₂)およびC(O)N(R₂)(R₃)よりなる群から選択される式(I)の化合物も、R₁がCN基である式(I)の化合物から、以下のスキームに従って製造することができる。

【化18】



30

40

【0126】

ニトリル官能基の加水分解(工程a)は当業者の知る方法により酸性または塩基性の媒体中で行うことができる。例えば、この反応は水性水酸化ナトリウムの存在下、0 ~ 媒

50

体沸点の温度で行うことができる (P. L. COMPAGNON et al., Ann. Chem. (Paris), 1970, 14 (5) 11 and 23)。

【0127】

エステル化反応 (工程 b) は当業者の知る方法により、例えば酸の存在下、アルコール (R2) OHとの反応により行うことができる (E. HASLAM et al., Tetrahedron, 1980, 36, 2409)。

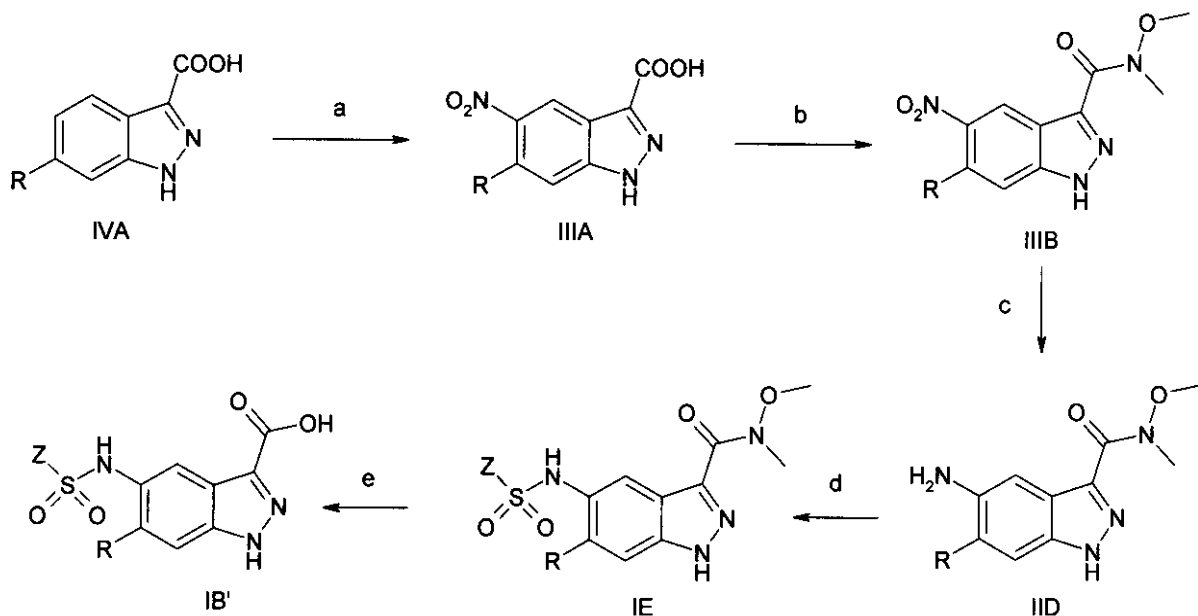
【0128】

式 (ID) の誘導体はアミン (R2) (R3) NHの反応 (工程 c) により、活性化剤 (例えば O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (例えば HOBT / 塩酸 1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDCI)) の存在下、塩基 (例えば ジイソプロピルエチルアミン または トリエチルアミン) の存在下、不活性溶媒 (例えば ジメチルホルムアミド または ジメチルホルムアミド / ジクロロメタン または ジメチルホルムアミド / 1 - メチル - 2 - ピロリジノ混合物) 中、0 ~ 媒体沸点の温度で、または、ペプチド化学のよく知られたカップリング方法 (M. BODANSZKY et al., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9 - 58)、または、アミドの形成に関するよく知られた方法に従って得ることができる。

【0129】

或いは、X が SO₂NH である式 (IB) の誘導体は R1 が (C=O)N(OMe)Me 基である式 (I) の化合物から、以下のスキームに従って製造することができる。

【化19】



【0130】

ニトロ化 (工程 a) は前述の通り実施することができる。アミド中間体 IIIB の合成 (工程 b) は、N, O - ジメチルヒドロキシルアミンを用いて、活性化剤 (例えば 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) / 塩酸 1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDCI)) の存在下、塩基 (例えば トリエチルアミン) の存在下、不活性溶媒 (例えば ジクロロメタン) 中、0 ~ 媒体沸点の温度で、または、ペプチド化学のよく知られたカップリング方法 (M. BODANSZKY et al., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9 - 58)、または、アミドの形成に関するよく知られた方法に従って行うことができる。還元工程 (工程 c) お

よび工程 d は前述の通り実施できる。アミノ官能基の加水分解（工程 e）は酸性または塩基性の媒体中、当業者の知る方法により行うことができる。例えばこの反応は水性水酸化ナトリウムの存在下、0 ~ 媒体沸点の温度で行うことができる。

【0131】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R₁ が N(R₂)(R₃) 基である式 (I) の化合物も、R₁ が NH₂ 基である式 (I) の化合物から製造できる。これらの化合物は、アルキル化反応により、誘導体 (R₂)(R₃)-Hal から、塩基の存在下、0 ~ 媒体沸点の温度で、H. KAWAKUBO et al., Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(6), 2292 に記載の方法の応用または適合により得ることができる。

10

【0132】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R₁ が N(R₂)(R₃) 基であり、R₂ が水素原子であり、R₃ がジ置換アルキル基である式 (I) の化合物も、R₁ が NH₂ 基である式 (I) の化合物から製造できる。これらの化合物は、アルデヒドまたはケトンの反応により、還元剤 (M. B. SMITH and J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) の存在下、0 ~ 媒体沸点温度で得ることができる。

【0133】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R₁ が N=C(R₂)(R₃) 基である式 (I) の化合物も、R₁ が NH₂ 基である式 (I) の化合物から製造できる。これらの化合物は、誘導体 (R₂)(R₃)C(O) の反応 (M. B. SMITH and J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) により、0 ~ 媒体沸点温度で得ることができる。

20

【0134】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R₁ が N(R₂)C(O)(R₃) 基であり、R₂ が水素原子である式 (I) の化合物も、アシル化により、R₁ が NH₂ 基である式 (I) の化合物から、

酸クロリド (R₃)C(O)Cl を用いて、ピリジン、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在下、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中、0 ~ 媒体沸点の温度で (G. DAIDONE et al., Heterocycles, 1996, 43(11), 2385)、

30

無水物 ((R₃)CO)₂O を用いて、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジクロロメタン）中、または、無水物そのものにおいて、0 ~ 媒体沸点の温度で (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, Tetrahedron, 1995, 51(47), 12837)、

酸 (R₃)C(O)OH を用いて、活性化剤（例えば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) / 塩酸 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDCI) または O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)）の存在下、塩基（例えばジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン）の存在下、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中、0 ~ 媒体沸点の温度で、または、ペプチド化学でよく知られたカップリング法 (M. BODANSZKY et al., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58)、または、アミドの形成のためのよく知られた方法に従って、製造することができる。

40

【0135】

X および R が式 (I) の場合と同様の意味を有し、そして R₁ が N(R₂)C(O)O

50

(R3)基であり、R2が水素原子である式(I)の化合物も、R1がNH₂基である式(I)のアシル化により製造できる。これらの化合物はクロロホルメート(R3)(O)C(O)Clの反応により、塩基の存在下、0 ~ 媒体沸点の温度で、B. BARAGATTI et al., Eur. J. Med. Chem. 2000, 35(10), 949に記載の方法の応用または適合により、またはジルカルボネート((R3)(O)C(O))₂Oの反応により、T. ERKER et al., Heterocycles 2001, 55(2), 255-264に記載の方法の応用または適合により、得ることができる。

【0136】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR1がN(R4)C(O)N(R2)(R3)基であり、R4およびR2が水素原子である式(I)の化合物も、R1がNH₂基である式(I)から製造できる。これらの化合物はイソシアネート(R3)-N=C=Oの反応により、0 ~ 媒体沸点の温度で、D. P. N. SATCHELL et al., Chem. Soc. Rev., 1975, 4, 231により引用されている参考文献に記載の方法の応用または適合により得ることができる。

10

【0137】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR1がN(R4)C(S)N(R2)(R3)基であり、R4およびR2が水素原子である式(I)の化合物も、R1がNH₂基である式(I)から製造できる。これらの化合物はイソチオシアネート(R3)-N=C=Sの反応により、M. PALKO et al., J. Heterocycl. Chem. 2000, 37(4), 779に記載の方法の応用または適合により得ることができる。

20

【0138】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR1がN(R2)S(O₂)(R3)基であり、R2が水素原子である式(I)の化合物も、R1がNH₂基である式(I)の化合物から製造できる。これらの化合物は式(II)の化合物からの式(I)の化合物の製造に関して記載したとおり、誘導体(R3)S(O₂)Clの反応により得ることができる。

【0139】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR1がS(O)(R2)およびS(O₂)(R2)よりなる群から選択される式(I)の化合物も、R1がS(R2)基である式(I)の化合物の酸化により、0 ~ 媒体沸点の温度で、M. B. SMITH and J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1541に記載の方法の応用または適合により製造できる。

30

【0140】

XおよびRが式(I)の場合と同様の意味を有し、そしてR1がS(O₂)N(R2)(R3)である式(I)の化合物も、R1がNH₂基である式(I)から、化合物(II B)からのXがNH-S(O₂)基である化合物(I)の製造に関して記載したとおり製造できる。

40

【0141】

R1がアルキル、アルキレン[sic]、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換アルキル、置換アルキレン[sic]、置換アルキニル、置換アリール、置換シクロアルキル、置換ヘテロサイクリル、CN、O(R2)、N(R2)(R3)、N(R2)S(O₂)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、S(R2)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)またはC(O)N(R2)(R3)基である化合物もまた、パラジウム化学の関わる反応：SUZUKI(A. SUZUKI, Pure Appl. Chem., 1991, 63, 419), STILLE(J. STILLE, Angew. Chem. Int. Ed., 1986, 25, 508), HECK(R. F. HECK, Org. React., 1982, 27, 3

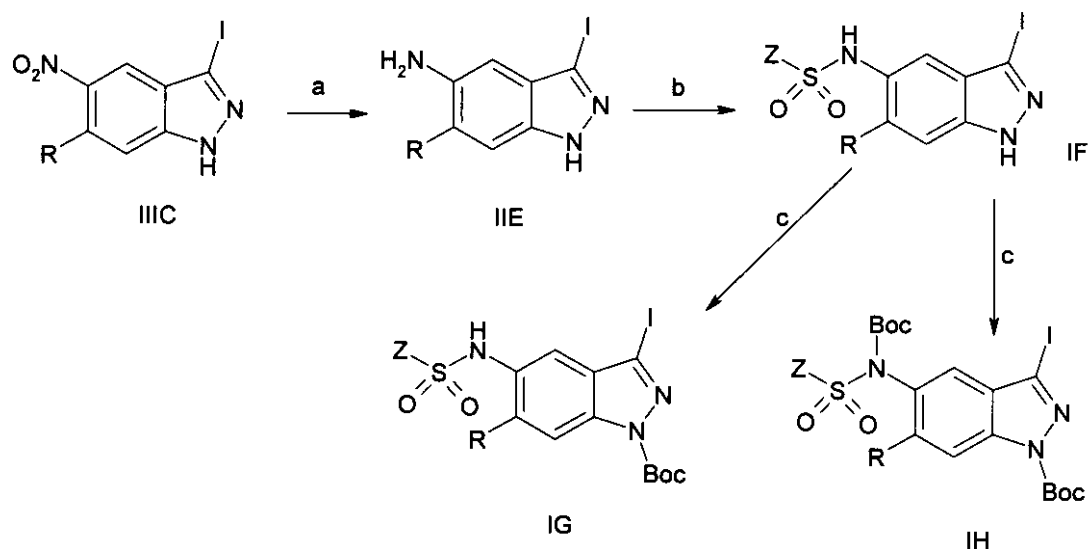
50

45), SONOGASHIRA (K. SONOGASHIRA, *Synthesis*, 1977, 777), BUCHWALD (S. L. BUCHWALD, *Acc. Chem. Res.*, 1998, 31, 805; S. L. BUCHWALD, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 2560) によるか、または、銅化学の関わる反応 (BUCHWALD, *Organic Letters*, 2002, 4(4), 581) により、相当するハロゲン化、トリフレートおよびメシレートの誘導体から得ることができる。XがSO₂NHであり、R₁がヨード基であり、RおよびZが式(I)の場合と同様の意味を有する誘導体(IG)および(IH)は、例えば、R₁がヨード基であり、Rが式(I)の場合と同様の意味を有する化合物から、以下のスキームに従って得ることができる。

【0142】

10

【化20】



20

【0143】

ニトロ基の還元工程(工程a)および工程bは前述した通り行うことができる。保護工程(工程cおよびd)はジ-t-ブチルジカーボネートを用いて、トリエチルアミンのような塩基の存在下、不活性溶媒(例えばジクロロメタン)中、-10~媒体沸点の温度で、または、アミン官能基の保護のよく知られた方法(T. W. GREENE et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience)に従って、行うことができる。Rが水素原子である式(II C I)の誘導体はS. RAULT (S. RAULT et al., *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695)により記載されている。Rが式(I)の場合と同様の意味を有し、Rが水素原子以外の原子である式(II C I)の誘導体はR₁が水素原子である式(II I)の相当する誘導体から、S. RAULT (S. RAULT et al., *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695)により記載された方法の応用または適合により製造することができる。

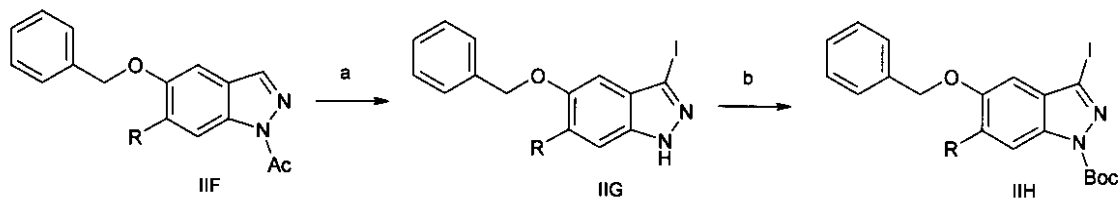
30

40

【0144】

R₁がヨード基であり、Rが式(I)の場合と同様の意味を有する式(II H)の誘導体は、例えば、Rが式(I)の場合と同様の意味を有する式(II F)の化合物から、以下のスキームに従って得ることができる。

【化 2 1】



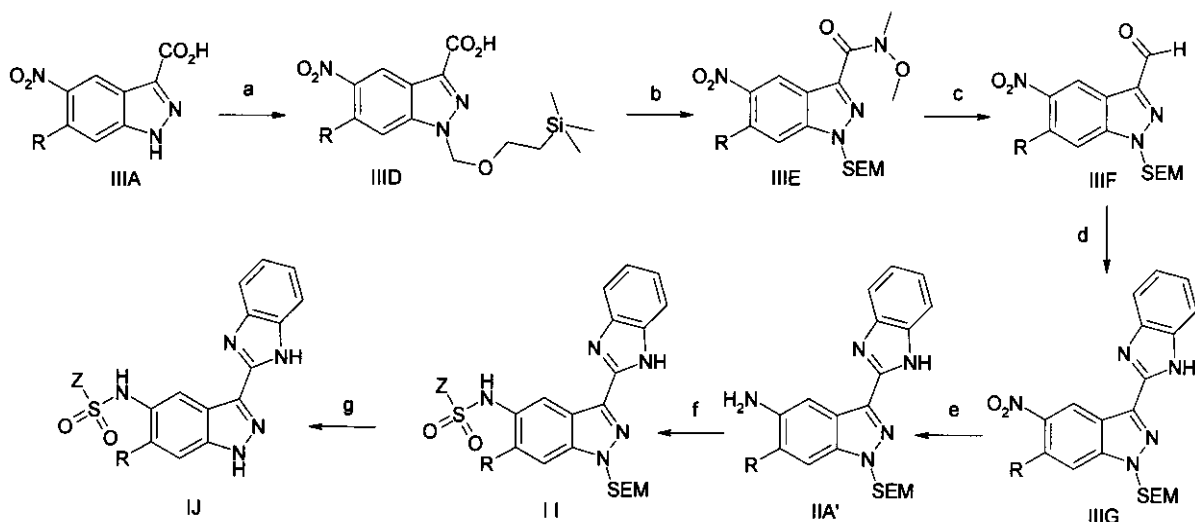
【 0 1 4 5】

ヨウ素化工程（工程 a）はヨウ素を用いて、水酸化カリウムのような塩基の存在下、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中、25 ~ 媒体沸点の温度で、S. RAULT (S. RAULT et al., Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2695) により記載された方法の応用または適合により製造することができる。保護工程 b は前述の通り実施できる。R が式 (I) の場合と同様の意味を有する式 (IIF) の誘導体は前述の通り製造できる。

【 0 1 4 6】

X が SO₂NH であり、R₁ が 1H-ベンズイミダゾール-2-イル基であり、そして R が式 (I) の場合と同様の意味を有する式 (I) の化合物は、式 (IIIA) の化合物から、以下のスキームに従って製造できる。

【化 2 2】



【 0 1 4 7】

保護（工程 a）は 2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリドを用いて、水素化ナトリウムのような塩基の存在下、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中、-10 ~ 媒体沸点の温度で、または、アミン官能基の保護の知られた方法 (T. W. GREENE et al., Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience) に従って行うことができる。アミド中間体 IIIE の合成（工程 b）は N, O-ジメチルヒドロキシルアミンを用いて、活性化剤（例えば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) / 塩酸 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDCI)）の存在下、塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下、不活性溶媒（例えばジクロロメタン）中、0 ~ 媒体沸点の温度で、または、ペプチド化学のよく知られたカップリング方法 (M. BODANSZKY et al., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58)、または、アミドの形成に関するよく知られた方法に従って行うことができる。アミド官能基の還元（工程 c

) は水素化ジイソブチルアンモニウムを用いて、エーテル（例えばテトラヒドロフラン）のような不活性溶媒中、 $-10 \sim$ 媒体沸点の温度で、または、この官能基の還元に関するよく知られた方法（J. SINGH et al., Prakt. Chem., 2000, 342(4), 340）に従って行うことができる。工程 d は 1, 2 - ジアミノベンゼンを用いて、イオウ（0）の存在下、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中、 $0 \sim$ 媒体沸点の温度で、または、ベンズイミダゾール合成のよく知られた方法（P. N. PRESTON, Chem. Rev., 1974, 74, 279; P. N. PRESTON et al., Chem. Rev., 1972, 72, 627; J. B. WRIGGHT, Chem. Rev., 1951, 48, 397）に従って行うことができる。ニトロ基の還元の工程（工程 e）および工程 f は前述のように行うことができる。脱保護の工程（工程 g）は、アルコール（例えばエタノール）中の酸性媒体（例えば塩酸）中、 $0 \sim$ 媒体沸点の温度で、または、アミン官能基の脱保護に関するよく知られた方法（T. W. GREENE et al., Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience）に従って行うことができる。

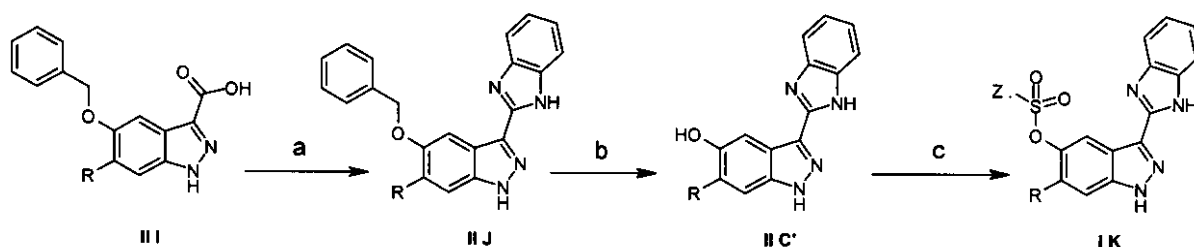
10

【0148】

X が SO_2O であり、R1 が 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル基であり、そして Z および R が式（I）の場合と同様の意味を有する式（IK）の化合物は、相当する式（II）の化合物から、以下のスキームに従って製造できる。

【化23】

20



【0149】

R = Hである化合物（II）はEP - A - 708105、pp. 13 - 15に記載の方法に従って製造できる。同様に、Rが式（I）の場合と同様の意味を有する式（II）の誘導体は適当な前駆体から製造できる。工程 a は 1, 2 - ジアミノベンゼンを用いて、活性化剤（例えばN, N' - ジイソプロピルカルボジイミド）の存在下、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中、 $0 \sim$ 媒体沸点の温度で、または、ペプチド化学のよく知られたカップリング方法（M. BODANSZKY et al., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9 - 58）、または、アミドの形成に関するよく知られた方法に従って行うことができる。脱保護工程 b は例えば、水素または水素ドナー、例えばシクロヘキセンを用いて、触媒（例えばPd/C）の存在下、アルコール（例えばメタノール）のような不活性溶媒中、 $25 \sim$ 媒体沸点の温度で、または、アルコール官能基の脱保護のよく知られた方法（T. W. GREENE et al., Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience）に従って行うことができる。最終工程（工程 c）は前述のように行うことができる。

30

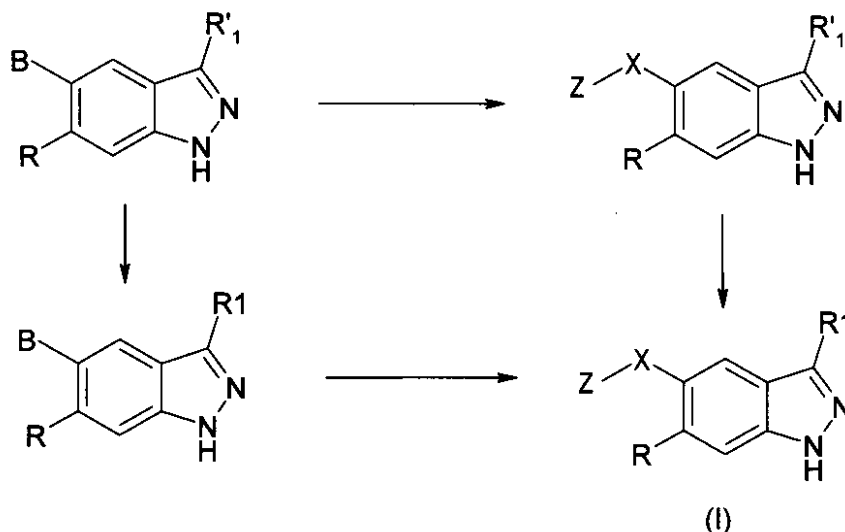
40

【0150】

当業者の知るとおり、一般的に、そして、合成を容易にするため、R1基をまず導入し、次に一連のZ - X置換基をインダゾール上に導入するか、または、逆に、Z = Xの置換基の配列をまず導入し、次に、一連のZ - X置換基およびR1基それぞれの適当な前駆体としてBおよびR'1を有する以下のスキームに従ってインダゾール上にR1基を導入してよい。

50

【化 2 4】



10

【0151】

当業者の知るとおり、上記した本発明を実施するためには、副反応を回避するために、アミン、カルボキシルおよびアルコール官能基のための保護基を導入することが必要である場合がある。これらの基は分子の残余に影響することなく除去できるものである。アミン官能基のための保護基の例としては、ヨードトリメチルシランを用いるか酸性媒体（例えばジオキサンのような溶媒中のトリフルオロ酢酸、または塩酸）中で再生できる *t*-ブチルカーバメート、水素の存在下、または、チオール（例えばベンゼンチオール）およびルイス酸（例えば3フッ化ホウ素エーテレート）の混合物の存在下に再生できるベンジルカーバメート、酸性媒体（例えば塩酸）中で再生できるアセチル、酸性媒体（例えば塩酸）中で再生できるベンゾイル、または、フッ化テトラブチルアンモニウムの存在下、または例えば酸性媒体中（例えば塩酸）中で再生できる2-トリメチルシラニルエトキシメチルが挙げられる。例示されるカルボキシル官能基のための保護基は、T. W. GREENE et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscienceに記載の方法により再生できるエステル（例えばメトキシメチルエステル、ベンジルエステル、メチルエステル）である。例示されるアルコール官能基のための保護基は酸性媒体中または接触水素化により再生できるエステル（例えばベンゾイルエステル）、または、3臭化ホウ素の存在下に再生できるメチルエーテルのようなエーテルである。使用できる他の保護基はT. W. GREENE et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscienceに記載されている。

20

30

【0152】

式(I)の化合物は通常知られた方法、例えば結晶化、クロマトグラフィーまたは抽出により単離し、精製することができる。

40

【0153】

式(I)の化合物のエナンチオマーおよびジアステレオマーも又本発明の部分である。

【0154】

塩基性残基を含む式(I)の化合物は、場合により、アルコール、ケトン、エーテルまたは塩素化溶媒のような有機溶媒中の酸の作用により無機または有機の塩[*sic*]との付加塩に変換できる。

【0155】

酸性の残基を含む式(I)の化合物は、場合により、自体公知の方法に従って金属塩または窒素系の塩基との付加塩に変換できる。これらの塩は金属塩基（例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩基）、アンモニア、またはアミン、または式(I)の化合物

50

上のアミン塩の作用により、溶媒中で得ることができる。形成した塩は通常の方法により分離される。

【0156】

これらの塩も本発明の部分である。

【0157】

本発明の生成物が遊離の塩基性官能性少なくとも1種を示す場合は、製薬上許容しうる塩は該生成物と無機または有機の酸との間の反応により製造できる。製薬上許容しうる塩には、塩化物、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、アクリル酸塩、4-ヒドロキシ酪酸塩、カプリル酸塩、カプロン酸塩、デカン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、ピメリン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、セバシン酸塩、スベリン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ケイヒ酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、グルクロン酸塩およびガラクトン酸塩が包含される。

10

【0158】

本発明の生成物が遊離の酸性官能性少なくとも1種を示す場合は、製薬上許容しうる塩は該生成物と無機または有機の塩基との間の反応により製造できる。製薬上許容しうる塩基にはLi、Na、K、MgまたはCaのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属のカチオンの水酸化物、および、アンモニア、アルギニン、ヒスチジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジンまたはトリエチルアミンのような塩基性アミン化合物が包含される。

20

【0159】

本発明は、本発明を例示することにより示される以下の実施例により更に記載される。

【0160】

〔実施例1〕

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド0.36gおよびテトラヒドロフラン3.6mlの溶液を、5-アミノ-3-クロロ-1H-インダゾール0.22g、テトラヒドロフラン15mlおよびトリエチルアミン0.37mlの0に冷却した溶液に滴加した。0程度の温度で30分間、そして、20程度の温度で18時間反応させた後、蒸留水30mlを反応媒体に添加した。媒体を酢酸エチル30mlおよび15mlで抽出した。その後有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール(99/1体積)を用いたシリカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして得られた固体をイソプロパノール45mlから再結晶した。60で減圧下に乾燥した後、N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド0.05gを融点260超の白色固体の形態で得た。

30

40

(分析 $C_{14}H_{12}ClN_3O_4S_2$ % 計算値 C: 43.58, H: 3.13, Cl: 9.19, N: 10.89, O: 16.59, S: 16.62; % 実測値 C: 43.72, H: 2.88, Cl: 7.94, N: 10.63, S: 16.80)。

5-アミノ-3-クロロ-1H-インダゾールは G. BOYER et al., J. Chem. Res., Synop., (11), 350 (1990) に記載の通り製造することができた。

【0161】

〔実施例2〕

N-(3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド

50

N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンニルクロリド 1 . 1 g の溶液を 5 - アミノ - 3 - クロロ - 1 H - インダゾール 0 . 7 5 g およびピリジン 1 4 m l の 0 に冷却した溶液に滴加した。0 程度の温度で 1 0 分間、そして、2 0 程度の温度で 2 時間 3 0 分間反応させた後、蒸留水 5 0 m l を反応媒体に添加した。媒体を酢酸エチル 5 0 m l および 2 5 m l で抽出した。その後有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール (9 9 / 1 体積) を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして得られた黄色油状物を溶離剤としてジクロロメタンを用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより再度精製した。このようにして N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド 0 . 0 8 g を粘稠な白色油状物の形態で得た。
(分析 $C_{13}H_8Cl_3N_3O_2S$ % 計算値 C: 41.46, H: 2.14, Cl: 28.24, N: 11.16, O: 8.50; S: 8.51 % 実測値 C: 41.43, H: 2.58, N: 10.81, S: 7.84)。

【 0 1 6 2 】

〔 実施例 3 〕

N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミドは実施例 1 に記載の通り 5 - アミノ - 3 - クロロ - 1 H - インダゾール 0 . 1 8 g 、テトラヒドロフラン 2 0 m l 、トリエチルアミン 0 . 2 5 m l および 3 - フルオロベンゼンスルホンニルクロリド 0 . 2 3 g から得ることができた。このようにして N - (3 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド 0 . 1 3 g を約 8 0 で分解する黄色泡状物の形態で得た。

(分析 $C_{13}H_9ClF_3N_3O_2S$ % 計算値 C: 47.93, H: 2.78, Cl: 10.88, F: 5.83, N: 12.90, O: 9.82, S: 9.84 % 実測値 C: 48.11, H: 2.64, F: 5.14, N: 13.14, S: 8.22)。

【 0 1 6 3 】

〔 実施例 4 〕

N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 H - インダゾール 0 . 6 g 、ピリジン 1 2 m l および 3 - フルオロベンゼンスルホンニルクロリド 0 . 7 3 g から得ることができた。このようにして N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド 1 g を融点 2 2 7 の黄色固体の形態で得た。

(分析 $C_{14}H_9FN_4O_2S$ % 計算値 C: 53.16, H: 2.87, F: 6.01, N: 17.71, O: 10.12, S: 10.14 % 実測値 C: 52.86, H: 2.63, F: 5.67, N: 16.04)。

5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：硫酸第一鉄 3 3 g および蒸留水 5 2 m l を 3 - シアノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 3 . 1 g およびエタノール 1 4 5 m l の懸濁液に少しずつ添加した。反応媒体を 3 0 分間 2 0 程度の温度で攪拌しながら維持し、次に 3 2 % アンモニア水 3 9 m l を 1 0 分間かけて滴加した。このようにして得られた黒色懸濁液を 2 時間還流し、次に 2 0 程度の温度に戻した。蒸留水 3 0 0 m l を反応媒体に添加し、これを酢酸エチル 3 0 0 m l および 1 5 0 m l で抽出した。有機相をチャコール上に濾過し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた茶色固体をジクロロメタン/メタノール (9 9 / 1 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。減圧下に乾燥した後、5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 H - インダゾール 1 . 1 g を融点 2 1 1 の茶色固体の形態で得た。

3 - シアノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾールは N . V . S A V I T S K A Y A e t a l . , J , G e n . C h e m . U S S R , (3 1) , 3 0 3 7 (1 9 6 1) に記載の

通り得ることができた。

【0164】

〔実施例5〕

N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例2に記載の通り3 - シアノ - 5 - アミノ - 1 H - インダゾール 0 . 55 g、ピリジン 10 ml および 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 0 . 88 g から得ることができた。このようにして N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 0 . 15 g を融点 272 の黄色粉末の形態で得た。

10

(分析 $C_{15}H_{12}N_4O_4S_2$, $0.85H_2O$, % 計算値 C: 47.87, H: 3.21, N: 14.88, S: 17.04, % 実測値 C: 47.88, H: 3.01, N: 14.75, S: 17.45)。

【0165】

〔実施例6〕

3 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

3 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち: N - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド 0 . 4 g、クロロホルム 3 . 5 ml およびヨードトリメチルシラン 0 . 127 ml の溶液を 20 程度の温度で 18 時間攪拌しながら維持した。5%アンモニア水 10 ml を反応媒体に添加し、これをジクロロメタン 40 ml で抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物をジクロロメタン/メタノール (99/1 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして得られた灰色固体を 3 S ブラックの存在下ジクロロメタン 25 ml から再結晶させた。このようにして 3 - フルオロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 1 g を融点 200 の白色固体の形態で得た。

20

(分析 $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ % 計算値 C: 62.11, H: 3.84, F: 5.17, N: 11.44; % 実測値 C: 62.09, H: 3.69, F: 4.88, N: 11.44)。

30

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , ppm) : 7.15 (dd, J= 9および1.5 Hz: 1H); 7.40 ~ 7.70 (mt: 8H); 7.61 (幅広い s: 1H); 7.78 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 10.21 (分解不能なピーク: 1H); 13.27 (幅広い s: 1H)。

【0166】

N - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミドは実施例1に記載の通り 5 - アミノ - N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 0 . 4 g、テトラヒドロフラン 15 ml、トリエチルアミン 0 . 36 ml および 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 0 . 27 g から得ることができた。このようにして N - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド 0 . 45 g を融点 100 の黄土色の固体の形態で得た。

40

【0167】

5 - アミノ - N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち: 10% Pd / C 0 . 12 g およびギ酸アンモニウム 0 . 68 g を N - t - ブトキシカルボニル - 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 0 . 8 g およびメタノール 14 ml の溶液に添加した。懸濁液を 20 程度の温度で 18 時間攪拌しながら維持した。蒸留水 50 ml を反応媒体に添加し、これを酢酸エチル 50 ml および 25 ml で抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタ

50

ンを用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーで精製した。このようにして5 - アミノ - N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 0 . 6 g を融点 1 9 1 のオフホワイトの固体の形態で得た。

【 0 1 6 8 】

N - t - ブトキシカルボニル - 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：ジクロロメタン 7 0 m l 中の溶液としてのジ - t - ブチルジカーボネート 6 . 8 g を 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 5 g、ジクロロメタン 1 0 0 m l、トリエチルアミン 5 . 9 m l および 4 - ジメチルアミノピリジン 0 . 6 g の 0 程度の温度に冷却された溶液に 3 0 分かけて滴加した。2 0 程度の温度で 1 8 時間攪拌を維持した。蒸留水 2 0 0 m l を反応媒体に添加し、これをジクロロメタン 1 0 0 m l で抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタンを用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして、N - t - ブトキシカルボニル - 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 6 . 9 g を融点 1 1 0 の白色固体の形態で得た。

10

5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾールは特許 W O 0 1 5 3 2 6 8 に記載の通り得ることができた。

【 0 1 6 9 】

〔 実施例 7 〕

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 1 に記載の通り 5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 0 . 5 g、テトラヒドロフラン 2 6 m l、トリエチルアミン 0 . 6 7 m l および 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 0 . 6 6 g から製造することができた。得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン / メタノール (9 9 / 1 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。3 S ブラックの存在下イソプロパノール 3 5 m l から再結晶した後、2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 6 g を融点 2 2 3 の茶色固体の形態で得た。

30

(分析 : $C_{20}H_{17}N_3O_4S_2$, % 計算値 C: 56.19, H: 4.01, N: 9.83, O: 14.97, S: 15.00 % 実測値 C: 56.22, H: 4.08, N: 9.72, S: 14.48)。

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , ppm) の : 3.53 (s: 3H); 7.13 (dd, J=9 および 1.5 Hz: 1H); 7.43 (幅広い t, J=7.5 Hz: 1H); 7.50 (d, J=9 Hz: 1H); 7.53 (幅広い t, J=7.5 Hz: 2H); 7.67 (d, J=1.5 Hz: 1H); 7.77 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 7.75 ~ 8.00 (mt: 3H); 8.26 (幅広い d, J=8 Hz: 1H); 9.36 (分解不能なピーク: 1H); 13.27 (幅広い s: 1H)。

5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾールは実施例 4 に記載の通り 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 5 g、エタノール 7 5 m l、硫酸第 1 鉄 7 7 . 5 g、水 6 5 m l および 3 2 % アンモニア水 5 0 m l から得ることができた。このようにして 5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 2 . 1 g を融点 6 2 の白色粉末の形態で得た。

40

【 0 1 7 0 】

〔 実施例 8 〕

3 , 4 - ジクロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

3 , 4 - ジクロロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 1 に記載の通り 5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 1 g、テトラヒドロフラン 5 2 m l、トリエチルアミン 1 . 3 4 m l および 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド 1 . 2 9 g から製造することができた。得られた残存物を

50

溶離剤としてジクロロメタン/メタノール(99/1体積)混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。3Sブラックの存在下ジイソプロピルエーテル35mlから再結晶した後、3,4-ジクロロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド0.3gを融点216の明灰色固体の形態で得た。

(分析 $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2S$ % 計算値 C: 54.56, H: 3.13, Cl: 16.85, N: 10.05, O: 7.65, S: 7.67, % 実測値 C: 54.67, H: 2.90, Cl: 16.85, N: 10.08, S: 7.21)。

【0171】

〔実施例9〕

3-フルオロ-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 10

3-フルオロ-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは実施例6に記載の通りN-(N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド1.35g、クロロホルム13.5mlおよびヨードトリメチルシラン0.47mlから得ることができた。このようにして3-フルオロ-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド0.6gを融点120の白色泡状物の形態で得た。

(分析: $C_{14}H_{12}FN_3O_2S \cdot 0.39 CH_2Cl_2$ % 計算値, C: 55.07, H: 3.96, F: 6.22, N: 13.76, O: 10.48, S: 10.50 % 実測値 C: 54.99, H: 2.70, N: 13.81, S: 10.18)。

【0172】

N-(N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミドは実施例1に記載の通り5-アミノ-N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール0.9g、テトラヒドロフラン40ml、トリエチルアミン1mlおよび3-フルオロベンゼンスルホンクロリド0.78gから得ることができた。このようにしてN-(N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド0.1gを融点195のクリーム色の固体の形態で得た。

5-アミノ-N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾールは実施例6に記載の通り、N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-5-ニトロ-1H-インダゾール3.4g、メタノール50ml、10% Pd/C 0.61gおよびギ酸アンモニウム3.53gから得ることができた。このようにして5-アミノ-N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール2.7gを融点185のクリーム色の固体の形態で得た。

【0173】

N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-5-ニトロ-1H-インダゾールは実施例6に記載の通り、3-メチル-5-ニトロ-1H-インダゾール1.9g、ジクロロメタン85ml、トリエチルアミン3ml、4-ジメチルアミノピリジン0.31gおよびジ-t-ブチルジカーボネート3.5gから得ることができた。このようにしてN-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-5-ニトロ-1H-インダゾール3.5gを融点171のクリーム色の固体の形態で得た。

3-メチル-5-ニトロ-1H-インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：ヒドラジン水和物13mlを2-プロモ-5-ニトロ-アセトフェノン16.3gおよびエタノール400mlの溶液に添加した。媒体を還流下に8時間攪拌し、次に20程度の温度に戻した。蒸留水600mlを添加した後、水相を酢酸エチル600mlおよび300mlで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール(100/0~98/2体積)混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして3-メチル-5-ニトロ-1H-インダゾール1.9gを融点220の黄土色の固体の形態で得た。

2-プロモ-5-ニトロアセトフェノンは特許WO9322287に記載の通り得るこ

10

20

30

40

50

とができた。

【0174】

〔実施例10〕

2 - メチルスルホニル - N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例6に記載の通り、N - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 1 . 45 g、クロロホルム 12 . 6 ml およびヨードトリメチルシラン 0 . 44 ml から得ることができた。このようにして2 - メチルスルホニル - N - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 35 g を融点 260 超の白色固体の形態で得た。

10

(分析: $C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ % 計算値 C: 49.30, H: 4.14, N: 11.50, O: 17.51, S: 17.55 % 実測値 C: 48.99, H: 4.45, N: 11.67, S: 17.23)。

N - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例1に記載の通り5 - アミノ - N - t - ブトキシカルボニル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール 0 . 9 g、テトラヒドロフラン 55 ml、トリエチルアミン 1 ml および2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 1 . 02 g から得ることができた。このようにしてN - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 1 . 5 g を融点 228 の桃色固体として得た。

20

【0175】

〔実施例11〕

N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド

N - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち: 3 - フルオロアニリン 0 . 98 ml をピリジン 40 ml 中の (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホニルクロリド 2 . 57 g の 0 程度の温度に冷却した溶液に滴加した。0 程度の温度で2時間、次に20 程度の温度で18時間、攪拌を維持した。媒体を減圧下に蒸発させることにより濃縮し、得られた残存物を酢酸エチル 50 ml および水 40 ml に溶解した。有機相を水 20 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。得られた残存物を溶離剤として酢酸エチル/シクロヘキサン (1 / 3 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにしてN - (3 - フルオロフェニル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホンアミド 8 mg をオレンジ色の固体の形態で得た。

30

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 CD3C00D d4を数滴添加, ppmの : 6.79 (ddd, J=9~8 および2.5 Hz: 1H); 6.90~7.00 (mt: 2H); 7.23 (td, J=8および7.5Hz: 1H); 7.71 (mt: 2H); 8.27 (s: 1H); 8.34 (幅広い s : 1H)。

(1 H - インダゾール - 5 - イル) スルホニルクロリドは以下の通り得ることができた。即ち: 蒸留水 1 . 2 ml 中の亜硝酸ナトリウム 762 mg の溶液を100%酢酸 7 ml および塩酸 (d = 1 . 18) 8 ml 中の5 - アミノ - 1 H - インダゾール 1 . 37 g の約 - 5 に冷却した溶液に滴加し、攪拌を - 10 程度の温度で20分間維持した。反応媒体を二酸化硫黄で飽和させ、二酸化硫黄の導入を継続しながら、蒸留水 1 ml 中の塩化銅 (II) の溶液を添加した。反応媒体を20 程度の温度に戻し、次に二酸化硫黄が発生しなくなるまで30 程度の温度で加温した。媒体を減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このように煉瓦赤色の固体 2 . 57 g が得られ、この固体はそのままその後の工程において使用した。

40

【0176】

〔実施例12〕

3 - フルオロ - N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンア

50

ミド

3 - フルオロ - N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り、5 - アミノ - 3 - インド - 1 H - インダゾール 230 mg、ピリジン 5 ml および 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 173 mg から得ることができた。このようにして 3 - フルオロ - N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 40 mg を融点 189 のクリーム色の固体の形態で得た。

¹H N.M.R. (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, ppm) : 7.05 (d, J=2 Hz: 1H); 7.17 (dd, J=9および 2 Hz: 1H); 7.40~7.70 (mt: 5H); 10.40 ((幅広い分解不能なピーク: 1H); 13.50 (幅広い s: 1H)。

5 - アミノ - 3 - インド - 1 H - インダゾールは実施例 4 に記載の通り 3 - ヨード - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 1 g、エタノール 20 ml、硫酸第一鉄 6.9 g、蒸留水 10.8 ml および 32% アンモニア水 8.2 ml から得ることができた。このようにして 5 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール 230 mg を黄色泡状物の形態で得た (Rf = 0.12、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤: 酢酸エチル/ジクロロメタン (2/8 体積))。

3 - ヨード - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾールは U. WRZECIONO et al., Pharmazie, 34 (1), 20 (1979) に記載の通り得ることができた。

【0177】

[実施例 13]

2 - メチルスルホニル - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 - メチルスルホニル - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り、5 - アミノ - 1 H - インダゾール 1 g、ピリジン 20 ml および 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 1.91 g から得ることができた。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0.64 g を融点 245 の白色固体の形態で得た。

(分析 C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ % 計算値 C: 47.85, H: 3.73, N: 11.96, O: 18.21; S: 18.25 % 実測値 C: 47.42, H: 3.72, N: 11.64, S: 17.97)。

【0178】

[実施例 14]

3, 4 - ジクロロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 3, 4 - ジクロロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り、5 - アミノ - 1 H - インダゾール 1 g、ピリジン 20 ml および 3, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド 1.84 g から得ることができた。このようにして 3, 4 - ジクロロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0.55 g を融点 209 の緑色固体の形態で得た。

(分析 C₁₃H₉Cl₂N₃O₂S % 計算値 C: 45.63, H: 2.65, Cl: 20.72, N: 12.28, O: 9.35; S: 9.37 % 実測値 C: 45.87, H: 2.72, Cl: 21.10, N: 12.27, S: 9.21 %)。

【0179】

[実施例 15]

3 - フルオロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 3 - フルオロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 1 に記載の通り、5 - アミノ - 1 H - インダゾール 0.4 g、テトラヒドロフラン 20 ml、トリエチルアミン 0.83 ml および 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 0.88 g から得ることができた。このようにして 3 - フルオロ - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0.32 g をクリーム色の固体の形態で得た。

¹H N.M.R. (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, ppm) : 7.08 (dd, J=9および 2 Hz: 1H); 7.40~7.70 (mt: 6H); 8.02 (s: 1H); 10.20 (幅広い s: 1H); 13.06 (幅広い s: 1H)。

【0180】

10

20

30

40

50

〔実施例 16〕

3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り、5 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール 51 mg、ピリジン 1.5 ml および 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 69 mg から得ることができた。このようにして 3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 6 mg を白色固体の形態で得た。

$^1\text{H N.M.R.}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, ppm) : 7.03 (dd, $J=9$ および 2 Hz: 1H); 7.19 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7.30 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.40~7.70 (mt: 4H); 10.07 (分解不能なピーク: 1H); 10.50 (非常に幅広い分解不能なピーク 1H); 11.43 (非常に幅広い分解不能なピーク: 1H)。 10

5 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾールは実施例 4 に記載の通り、3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 360 mg、エタノール 20 ml、硫酸第一鉄 4.25 g、32% アンモニア水 5 ml および蒸留水 6.7 ml から製造することができた。このようにして 5 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール 40 mg を緑色味を帯びたペースト状物の形態で得た。

【0181】

〔実施例 17〕

1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート 20

1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネートは以下の通り得ることができた。即ち：蒸留水 1.65 ml 中の 1 - アセチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート 193 mg および塩酸 ($d = 1.18$) 0.19 ml の懸濁液を 16 時間還流させた。20 程度の温度に戻した後、反応媒体を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で 8 程度の pH まで塩基性化し、ジクロロメタン 10 ml で 2 回抽出した。合わせた有機抽出液を塩化カルシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。得られた透明な油状物をジイソプロピルエーテル 2 ml に溶解し、磨砕により濃縮した。得られた固体を濾過して分離し、ジイソプロピルエーテル 1 ml で 2 回洗浄し、減圧下に乾燥した。このようにして 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート 100 mg を融点 104 の白色味を帯びた固体の形態で得た 30

(分析 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$, % 計算値 C: 53.42, H: 3.10, F: 6.50, N: 9.58, O: 16.42, S: 10.97, % 実測値 C: 53.5, H: 2.9, F: 6.2, N: 9.6)。

【0182】

1 - アセチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネートは以下の通り得ることができた。即ち：テトラヒドロフラン 2 ml 中の 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 0.15 g の溶液を無水テトラヒドロフラン 5 ml およびトリエチルアミン 0.2 ml 中の 1 - アセチル - 5 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール 132 mg の 0 程度の温度に冷却した溶液に滴加混合した。反応媒体を 0 程度の温度で 3 時間攪拌しながら維持し、次に 20 程度の温度に戻し、蒸留水 15 ml で加水分解し、そして、酢酸エチル 15 ml で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。このようにして白色粉末が得られ、この粉末をジイソプロピルエーテルに再懸濁し、濾過して分離し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧下に乾燥した。このようにして 1 - アセチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル 3 - フルオロベンゼンスルホネート 193 mg を白色固体の形態で得た ($R_f = 0.50$ 、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン/ジクロロメタン (1/9 体積))。 40

【0183】

1 - アセチル - 5 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：1 - アセチル - 5 - ベンジルオキシ - 1 H - インダゾール 467 mg、ギ酸アンモニウム 525 mg、10% Pd/C 1 g およびアセトン 50 ml の懸濁液を 3 時間還流し 50

た。20 程度の温度に戻した後、反応媒体をセライト 535 のベッドを通して濾過した。濾液を減圧下に蒸発させることにより濃縮し、得られた油状物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール(98/2体積)混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして1-アセチル-5-ヒドロキシ-1H-インダゾール 132 mg を白色固体の形態で得た(Rf = 0.32、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤:メタノール/ジクロロメタン(2/98体積))。

【0184】

1-アセチル-5-ベンジルオキシ-1H-インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち:無水酢酸 0.8 ml をトルエン 3 ml 中の4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン 500 mg の溶液中に混合し、反応媒体を1時間90 程度の温度に加熱した。この溶液に垂硝酸 t-ブチル 0.55 ml を約90 で滴加した。加熱を1時間30分継続し、次に、反応媒体を20 程度の温度に冷却し、減圧下に濃縮乾固した。固体の残存物をクロロホルム 5 ml に溶解し、有機相を5%炭酸カリウム水溶液 4 ml で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた固体を溶離剤としてジクロロメタン/シクロヘキサン(9/1体積)混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして1-アセチル-5-ベンジルオキシ-1H-インダゾール 467 mg を茶色粉末の形態で得た(Rf = 0.54、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤:シクロヘキサン/ジクロロメタン(1/9体積))。

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリンは T. GRAYBILL et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(4), 387(1995) に記載の通り製造することができた。

【0185】

〔実施例18〕

N-フェニル-5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド

N-フェニル-5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミドは実施例2に記載の通り、N-フェニル-5-アミノ-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド 40 mg、ピリジン 4 ml および2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 40 mg から得ることができた。このようにして N-フェニル-5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド 50 mg を融点 258 の淡黄色固体として得た。

(分析 $C_{21}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 0.48H_2O$, % 計算値 C: 53.61, H: 3.86, N: 11.91, O: 17.00, S: 13.63, % 実測値 C: 53.17, H: 3.48, N: 11.58, S: 14.08)。

N-フェニル-5-アミノ-1H-インダゾール-3-カルボキシアミドは以下の通り得ることができた。即ち:O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 1.18 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.1 ml およびアニリン 0.28 ml をジメチルホルムアミド 24 ml 中の5-アミノ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 0.5 g の溶液に添加した。媒体を18時間20 程度の温度で攪拌しながら維持した。蒸留水 100 ml を反応媒体に添加し、これを酢酸エチル 100 ml および50 ml で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール(99/1体積)混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにしてN-フェニル-5-アミノ-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド 40 mg を融点 242 の緑色固体の形態で得た。

5-アミノ-1H-インダゾール-3-カルボン酸は G. BISTOCCHI et al., Farmaco., 36(5), 315(1981) に記載の通り製造することができた。

【0186】

10

20

30

40

50

〔実施例 19〕

N - メチル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - メチル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドは実施例 2 に記載の通り N - メチル - 5 - アミノ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 40 mg、ピリジン 1.2 ml および 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 40 mg から得ることができた。このようにして N - メチル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 20 mg を融点 260 超のオフホワイトの固体の形態で得た。

(分析 $C_{15}H_{13}N_4O_3S \cdot 0.74H_2O$ % 計算値 C: 51.72, H: 3.76, F: 5.45, N: 16.08, O: 13.78, S: 9.20, % 実測値 C: 51.74, H: 3.31, N: 15.71, S: 8.36)。

N - メチル - 5 - アミノ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドは実施例 18 に記載の通り、5 - アミノ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 0.5 g、ジメチルホルムアミド 24 ml、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 1.18 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.6 ml およびメチルアミン塩酸塩 0.2 g から製造することができた。このようにして N - メチル - 5 - アミノ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 60 mg を融点 173 の茶色固体の形態で得た。

【0187】

〔実施例 20〕

5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドおよびナトリウム 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシレート

5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドは以下の通り得ることができた。即ち：10%水酸化ナトリウム 6 ml および N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 0.23 g の溶液を 100 程度の温度で 3 時間加熱した。反応媒体に氷を添加し、これを 2 N 塩酸溶液で約 5 において約 3 の pH まで酸性化し、そして次に酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を濾過し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、再度濾過し、そして減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール (97.5 / 2.5 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。黄色結晶 200 mg の第 1 の収量分が得られ、この結晶を、ジイソプロピルエーテル 5 ml に溶解し、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、ジイソプロピルエーテル 2 x 2 ml で洗浄し、減圧下に 50 で乾燥し、融点 260 超の黄色固体の形態の 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 100 mg を得た。

(分析 $C_{15}H_{14}N_4O_5S_2 \cdot 0.52H_2O$, % 計算値 C: 45.68, H: 3.58, N: 14.20, O: 20.28, S: 16.26, % 実測値 C: 45.67, H: 3.39, N: 13.79, S: 16.06)。

溶離剤としてジクロロメタン/メタノール (9 / 1 体積) 混合物を用いたクロマトグラフィーを継続することにより、白色結晶 100 mg の第 2 の収量分が得られ、この結晶を、還流下のメタノール (5 ml) とジクロロメタン (2.5 ml) の混合物中に溶解し、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、メタノール 2 x 2.5 ml で洗浄し、減圧下に 50 で乾燥し、融点 260 超のオフホワイトの固体の形態のナトリウム 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシレート 30 mg を得た。

(分析 $C_{15}H_{12}N_3NaO_6S_2 \cdot 0.36MeOH$, % 計算値 C: 43.16, H: 2.90, N: 10.07, Na: 5.51, O: 23.00, S: 15.36, % 実測値 C: 40.80, H: 2.30, N: 9.39, S: 15.41)。

【0188】

〔実施例 21〕

5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシ

アミドおよび 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸

5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドは実施例 20 に記載の通り、10% 水酸化ナトリウム 6 ml および N - (3 - シアノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド 0.4 g から得ることができた。このようにして 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 0.2 g を融点 272 の黄色固体の形態で得た。

(分析 $C_{14}H_{11}FN_4O_3S \cdot 0.23H_2O \cdot 0.48CH_3CO_2C_2H_5$ % 計算値 C: 50.29, H: 3.32, F: 5.68, N: 16.76, O: 14.36, S: 9.59, % 実測値 C: 50.42, H: 3.25, F: 5.57, N: 16.31, S: 9.14)。

5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 0.21 g もまた融点 260 超の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{14}H_{10}FN_3O_4S \cdot 0.71CH_2Cl_2$ % 計算値 C: 50.14, H: 3.01, F: 5.67, N: 12.53, O: 19.96, S: 9.56 % 実測値 C: 50.13, H: 2.66, F: 4.85, N: 12.96, S: 9.65)。

【 0 1 8 9 】

[実施例 2 2]

N - フェニル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - フェニル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドは実施例 18 に記載の通り、5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 0.45 g、ジメチルホルムアミド 11 ml、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 0.56 g、ジイソプロピルエチルアミン 0.38 g およびアニリン 0.14 g から得ることができた。このようにして N - フェニル - 5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 70 mg を融点 260 超の茶色固体として得た。

(分析: $C_{20}H_{15}FN_4O_3S \cdot 0.73H_2O$ % 計算値 C: 58.54, H: 3.68, F: 4.63, N: 13.65, O: 11.69, S: 7.81, % 実測値 C: 58.09, H: 3.18, N: 13.58, S: 7.43)。

【 0 1 9 0 】

[実施例 2 3]

N - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - ベンズアミド

N - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - ベンズアミドは実施例 2 に記載の通り、N - (5 - アミノ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンズアミド 0.45 g、ピリジン 10 ml および 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 0.35 g から得ることができた。このようにして N - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - ベンズアミド 0.6 g を融点 225 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{20}H_{15}FN_4O_3S$, % 計算値 C: 58.53, H: 3.68, F: 4.63, N: 13.65, O: 11.69, S: 7.81, % 実測値 C: 58.38, H: 3.42, N: 13.56, S: 7.44)。

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, ppm) : 7.10 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.39 (d, J=9 Hz: 1H); 7.40~7.70 (mt: 7H); 7.42 (幅広い s: 1H); 8.07 (幅広い d, J=7.5 Hz: 2H); 10.20 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 10.72 (幅広い s: 1H); 12.77 (幅広い s: 1H)。

【 0 1 9 1 】

N - (5 - アミノ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンズアミドは実施例 4 に記載の通り、N - (5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンズアミド 0.6 g、エタノール 21 ml、硫酸第一鉄 4.2 g、水 6.6 ml および 32% アンモニア水 5.1 ml から得ることができた。このようにして N - (5 - アミノ - 1 H - インダゾール - 3 -

10

20

30

40

50

イル)ベンズアミド 0.4 g を融点 116 の黄色粉末の形態で得た。

N-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドは以下の通り得ることができた。即ち：ベンゾイルクロリド 0.39 ml を 3-アミノ-5-ニトロ-1H-インダゾール 0.6 g およびピリジン 5 ml の 0 に冷却した溶液に滴加した。媒体を 20 程度の温度に戻し、18 時間攪拌しながら維持した。蒸留水 20 ml を添加した後、媒体を酢酸エチル 20 ml および 10 ml で抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール(99/1 体積)混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして N-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド 0.9 g を融点 231 のオレンジ色の固体の形態で得た。 10

【0192】

〔実施例 24〕

N-(1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは実施例 1 に記載の通り 5-アミノ-1H-インダゾール 0.5 g、テトラヒドロフラン 25 ml、トリエチルアミン 1.05 ml およびベンゼンスルホニルクロリド 0.73 g から得ることができた。このようにして N-(1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 0.6 g を融点 179 のクリーム色の固体の形態で得た。

(分析 $C_{13}H_{11}N_3O_2S$ % 計算値 C: 57.13, H: 4.06, N: 15.37, O: 11.71; S: 11.73 % 実測値 C: 56.90, H: 4.24, N: 14.21, S: 10.67)。 20

【0193】

〔実施例 25〕

3,4-ジクロロ-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

3,4-ジクロロ-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは実施例 6 に記載の通り N-(N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド 0.8 g、クロロホルム 7.1 ml およびヨードトリメチルシラン 0.25 ml から得ることができた。このようにして 3,4-ジクロロ-N-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 0.5 g を融点 184 の白色固体の形態で得た。 30

(分析: $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_2S \cdot 0.04CH_2Cl_2$ % 計算値, C: 47.21, H: 3.11, Cl: 19.90, N: 11.80, O: 8.98, S: 9.00 % 実測値 C: 47.65, H: 2.56, Cl: 19.97, N: 11.89, S: 8.92)。

N-(N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミドは実施例 1 に記載の通り、5-アミノ-N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール 1 g、テトラヒドロフラン 50 ml、トリエチルアミン 1.15 ml および 3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド 1.1 g から得ることができた。このようにして N-(N-t-ブトキシカルボニル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド 0.8 g を融点 171 の白色固体の形態で得た。 40

【0194】

〔実施例 26〕

N-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

N-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：N-[5-(3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]ベンズアミド 0.3 g、エタノール 24 ml および 37% 塩酸 1.08 ml の溶液を 30 時間 100 程度の温度で加熱した。冷 50

却した反応媒体を減圧下に濃縮した。このようにして得られた残存物に水 20 ml、および pH を 11 の程度とする水性水酸化ナトリウムを添加し、次にこれを酢酸エチル 25 ml で 3 回で抽出した。合わせた有機相を濾過し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、再度濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール (99/1 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして得られた固体をイソプロパノール 5 ml から再結晶させた。60 で減圧下に乾燥した後、N-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド 0.1 g を融点 216 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{13}H_{11}FN_4O_2S$ % 計算値 C: 50.97, H: 3.62, F: 6.20, N: 18.29, O: 10.45, S: 10.47; % 実測値 C: 50.80, H: 3.72, N: 18.14, S: 10.21)。

【0195】

〔実施例 27〕

3-フルオロ-N-(3-メチルスルホニルアミノ-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

3-フルオロ-N-(3-メチルスルホニルアミノ-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り、5-アミノ-3-メチルスルホニルアミノ-1H-インダゾール 0.1 g、ピリジン 5 ml および 3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド 83 mg から得ることができた。このようにして 3-フルオロ-N-(3-メチルスルホニルアミノ-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 30 mg を融点 230 のベージュ色の固体の形態で得た。

(分析 $C_{14}H_{13}FN_4O_4S_2 \cdot 0.57H_2O$ % 計算値 C: 43.75, H: 3.41, F: 4.94, N: 14.57, O: 16.65, S: 16.68; % 実測値 C: 43.75, H: 2.86, N: 14.77, S: 15.93)。

5-アミノ-3-メチルスルホニルアミノ-1H-インダゾールは実施例 4 に記載の通り 3-メチルスルホニルアミノ-5-ニトロ-1H-インダゾール 256 mg、エタノール 10 ml、硫酸第一鉄 2 g、水 3.2 ml および 32% アンモニア水 2.4 ml から得ることができた。このようにして 5-アミノ-3-メチルスルホニルアミノ-1H-インダゾール 0.1 g が油状物の形態で得られ、これはそのままその後の工程で使用した。

3-メチルスルホニルアミノ-5-ニトロ-1H-インダゾールは実施例 2 に記載の通り、3-アミノ-5-ニトロ-1H-インダゾール 0.7 g、ピリジン 23 ml およびメチルスルホニルクロリド 0.455 g から得ることができた。このようにして 3-メチルスルホニルアミノ-5-ニトロ-1H-インダゾール 0.85 g がオレンジ色の粉末の形態で得られ、これはそのままその後の工程で使用した。

3-アミノ-5-ニトロ-1H-インダゾールは E. PARMELL, Journal of Chemical Society, 2363 (1959) に記載のとおり製造した。

【0196】

〔実施例 28〕

N-[5-(3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]-アセトアミド

N-[5-(3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]-アセトアミドは以下の通り得ることができた。即ち：アセチルクロリド 0.037 ml を 3-フルオロ-N-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 0.16 g およびピリジン 3.2 ml の 0 に冷却した溶液に滴加した。次に反応媒体を一夜 25 程度の温度で攪拌しながら維持した。水 20 ml を添加した後、媒体を酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール (97.5/2.5 体積) を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。得られた固体をイソプロパノール 6 ml から再結晶した。このようにして、60 で減圧下に乾燥した後、N-[5-(3-フルオロベ

ンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アセトアミド 0.1 g
を融点 246 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{15}H_{13}FN_4O_3S \cdot 0.2H_2O$ % 計算値 C: 51.73, H: 3.76, F: 5.45, N: 16.08, O: 13.78, S: 9.20; % 実測値 C: 51.75, H: 2.82, F: 5.07, N: 16.04, S: 8.13)。

【0197】

〔実施例 29〕

N - シクロヘキシル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H -
インダゾール - 3 - カルボキシアミド

N - シクロヘキシル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H
- インダゾール - 3 - カルボキシアミドは実施例 2 に記載の通り 5 - アミノ - N - シクロ
ヘキシル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 0.25 g、ピリジン 5 ml およ
び 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 246 mg から製造することができ
た。このようにして N - シクロヘキシル - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホ
ニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 38 mg を融点 260 超のオ
フホワイトの固体の形態で得た。

(分析 $C_{21}H_{24}N_4O_5S_2$ % 計算値 C: 52.93, H: 5.08, N: 11.76, O: 16.79, S: 13.46,
% 実測値 C: 52.62, H: 5.05, N: 11.19, S: 12.44)。

5 - アミノ - N - シクロヘキシル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドは以下
の通り得ることができた。即ち: N - シクロヘキシル - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール
- 3 - カルボキシアミド 1.57 g、メタノール 80 ml、ギ酸アンモニウム 1.37 g
および水酸化パラジウム 0.314 g の懸濁液を 2 時間還流した。次に反応媒体を 25
程度の温度に戻し、焼結ガラス漏斗を通してセライト^(R)で濾過した。得られた固体をメ
タノールで洗浄し、濾液を減圧下に蒸発させることにより濃縮した。得られた油状物をジ
クロロメタン 80 ml および水 80 ml に溶解した。有機相を蒸留水 60 ml で 2 回洗浄
し、このようにして得られた水相をジクロロメタン 80 ml で抽出した。合わせた有機相
を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。この
ようにして 5 - アミノ - N - シクロヘキシル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミ
ド 1.17 g を淡桃色の固体の形態で得た (Rf = 0.40、シリカゲル薄層クロマトグ
ラフィー、溶離剤: ジクロロメタン/メタノール (9/1 体積))。

【0198】

N - シクロヘキシル - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミドは以下
の通り得ることができた。即ち: 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 2.
5 g、ジクロロメタン 150 ml、ジメチルホルムアミド 75 ml、1 - ヒドロキシベン
ゾトリアゾール 0.16 g および塩酸 1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピ
ル] カルボジイミド 2.75 g の溶液を 25 の温度で 15 分間攪拌した。次にシクロヘ
キシルアミン 1.7 ml およびトリエチルアミン 1.7 ml を添加した。反応媒体を 70
時間攪拌しながら維持し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得ら
れた残存物をジクロロメタン 50 ml およびジイソプロピルエーテル 50 ml に溶解した
。濾過後、得られたペースト状物を蒸留水 80 ml に溶解し、固体形態を焼結ガラス漏斗
を通して濾過し、水 50 ml で 2 回洗浄し、次に減圧下に乾燥した。得られた固体を酢酸
エチル 50 ml に溶解し、焼結ガラスフィルターを通して濾過し、酢酸エチル 25 ml で
2 回洗浄し、減圧下に 50 で乾燥した。このようにして N - シクロヘキシル - 5 - ニト
ロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド 1.57 g をベージュ色の固体の形態で
得た (Rf = 0.90、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤: クロロホルム/メ
タノール/20% アンモニア水 (12/3/0.5 体積))。

5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸は G. B I S T O C C H I 等、F a
r m a c o、36 (5)、315 (1981) に記載の通り製造することができた。

【0199】

〔実施例 30〕

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスル 50

ホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホンベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：テトラヒドロフラン 3 m l 中の塩化 2 - メチルスルホンベンゼンスルホン 0 . 5 1 5 g の溶液を 5 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール 0 . 4 5 g、テトラヒドロフラン 1 5 m l およびピリジン 0 . 1 6 5 m l の 0 に冷却した溶液に滴加した。0 程度の温度で 3 0 分間および 2 0 程度の温度で 2 時間反応後、蒸留水 5 0 m l を反応媒体に添加した。媒体を酢酸エチル 3 0 m l で抽出した。次に有機相を蒸留水 2 0 m l で 3 回洗浄し、水相を酢酸エチル 3 0 m l で再び抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮乾固した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン / 酢酸エチル (9 9 / 1 体積) を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホンベンゼンスルホンアミド 0 . 7 9 g を融点 2 4 2 の白色粉末の形態で得た。

(分析 $C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2 \cdot 0.65CH_3OH$ % 計算値 C: 52.01, H: 3.49, Cl: 7.67, N: 9.10, O: 13.85, S: 13.88 ; % 実測値 C: 52.02, H: 3.78, Cl: 7.91, N: 9.21, S: 13.45)。

【 0 2 0 0 】

5 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾールは実施例 4 に記載の通り 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 1 g、エタノール 1 5 m l、硫酸第一鉄 1 3 . 5 g、蒸留水 1 3 m l および 3 2 % アンモニア水 1 0 m l から製造することができた。このようにして 5 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール 0 . 4 5 g を融点 1 6 3 のサーモンピンクの粉末の形態で得た。

3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾールは以下の通り製造することができた。即ち：2 , 4 ' - ジクロロ - 5 - ニトロベンゾフェノン 5 . 9 g、ヒドラジン水和物 4 . 8 m l およびエタノール 1 4 0 m l の溶液を 2 0 時間還流した。次に反応媒体を 2 0 程度の温度に戻し、形成した沈殿物を焼結ガラス漏斗を通して濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。このようにして得られた粉末を溶離剤としてジクロロメタンを用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 3 . 5 g を融点 2 1 2 の黄色粉末の形態で得た。

2 , 4 ' - ジクロロ - 5 - ニトロベンゾフェノンは F . D . B E L L A M Y e t . a l . , J . M e d . C h e m . , 1 9 9 1 , 3 4 (5) , 1 5 4 5 に記載の通り得ることができた。

【 0 2 0 1 】

〔 実施例 3 1 〕

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドは実施例 2 の通り、5 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール 3 . 4 7 g、ピリジン 1 . 2 9 m l および塩化ベンゼンスルホン 2 . 0 3 m l から製造することができた。このようにして N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 1 . 7 g を融点 1 7 2 の白色固体の形状で得た。

(分析 $C_{20}H_{17}N_3O_3S \cdot 0.2CH_2Cl_2$ % 計算値 C: 63.31, H: 4.52, N: 11.07, O: 12.65; S: 8.45 % 実測値 C: 62.90, H: 4.40, N: 11.00, S: 8.02)。

5 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾールは特許 W O 0 2 1 0 1 3 7 に記載の通り製造することができた。

【 0 2 0 2 】

〔 実施例 3 2 〕

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルス

ルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルベンゼンスルホンアミドは実施例 2 の通り、5 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール 2 . 3 g、ピリジン 0 . 9 4 m l、テトラヒドロフラン 5 0 m l および塩化 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル 2 . 9 3 g から製造することができた。このようにして、N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 1 . 6 2 g を融点 2 4 4 の淡黄色固体の形状で得た。

(分析 $C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$ % 計算値 C: 55.13, H: 4.19, N: 9.18, O: 17.48; S: 14.02 % 実測値 C: 54.71, H: 4.19, N: 9.18, S: 13.87)。

10

【 0 2 0 3 】

〔 実施例 3 3 〕

N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルベンゼンスルホンアミドを実施例 2 の通り、5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール 0 . 7 g、ピリジン 0 . 2 7 m l、テトラヒドロフラン 1 8 m l および塩化 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル 8 6 6 m g から製造することができた。このようにして N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 0 . 5 4 g を融点 2 0 9 の桃色固体の形状で得た。

20

(分析 $C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2 \cdot 0.62CH_2Cl_2$ % 計算値 C: 53.93, H: 3.62, F: 4.26, N: 9.43, O: 14.37; S: 14.39 % 実測値 C: 53.93, H: 3.65, N: 9.44, S: 14.39)。

5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾールは特許 W O 0 2 1 0 1 3 7 に記載の通り製造することができた。

【 0 2 0 4 】

〔 実施例 3 4 〕

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼン - スルホンアミド

30

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：三臭化ホウ素 6 . 5 6 m l を N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 0 . 8 g およびジクロロメタン 1 5 0 m l の - 6 0 に冷却した懸濁液に添加した。次に反応混合物を 1 時間 - 6 0 程度の温度で、次に 2 5 程度の温度で 1 夜攪拌した。このようにして得られた溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液 3 0 0 m l に注ぎ込んだ。有機相を蒸留水 2 0 0 m l で 3 回洗浄した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮乾固した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン / 酢酸エチル (6 / 4 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 2 0 m g を 1 9 0 で分解する白色固体の形態で得た。

40

1H N.M.R. (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, ppm) : 6.91 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.11 (dd, J=9 および 1.5 Hz: 1H); 7.43 (d, J=9 Hz: 1H); 7.50~7.70 (mt: 6H); 7.72 (d, J=8.5 Hz: 2H); 9.64 (s: 1H); 10.05 (分解不能なピーク: 1H); 13.01 (幅広い s : 1H)。

【 0 2 0 5 】

〔 実施例 3 5 〕

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチ

50

ルスルホニルベンゼンスルホン - アミドは実施例 3 4 に記載の通り N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 2 g、ジクロロメタン 1 l および三臭化ホウ素 2 1 m l から製造することができた。このようにして N - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 3 9 5 m g を 1 5 0 で分解する白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{20}H_{17}N_3O_5S_2 \cdot 0.26CH_2Cl_2$ % 計算値 C: 54.17 H: 3.86, N: 9.47, O: 18.04; S: 14.46 % 実測値 C: 54.20, H: 3.76, N: 9.47, S: 14.26)。

【 0 2 0 6 】

〔実施例 3 6〕

N - (3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - (3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例 2 の通り 5 - アミノ - 3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾール 0 . 1 2 g、ピリジン 1 0 m l および塩化 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル 0 . 1 3 g から製造することができた。このようにして N - (3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミドを融点 2 2 6 の黄色固体の形態で得た。

(分析 $C_{21}H_{20}N_4O_4S_2 \cdot 0.62CH_2Cl_2$ % 計算値 C: 55.25, H: 4.42, N: 12.27, O: 14.02; S:

14.05 % 実測値 C: 55.35, H: 4.22, N: 12.12, S: 14.10)。

5 - アミノ - 3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾールは実施例 4 に記載の通り 3 - ベンジルアミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 0 . 6 g、エタノール 2 2 m l、硫酸第一鉄 4 . 5 g、水 7 m l および 3 2 % アンモニア水 5 . 4 m l から製造することができた。このようにして 5 - アミノ - 3 - ベンジルアミノ - 1 H - インダゾールを融点 1 9 6 の茶色粉末の形態で得た。

【 0 2 0 7 】

3 - ベンジルアミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾールは以下の通り製造することができた。即ち： 3 - アミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 0 . 5 g、メタノール 1 0 m l、ベンズアルデヒド 0 . 3 3 m l およびナトリウムシアノボロハイドライド 0 . 2 4 g の溶液を 4 時間還流した。蒸留水 3 0 m l を 2 5 程度の温度に冷却した反応媒体に添加し、酢酸エチル 1 5 m l で 3 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物をメタノール 2 5 m l に溶解し、ナトリウムシアノボロハイドライド 0 . 2 4 g を添加した。塩酸性メタノールの添加によりこの溶液の pH を約 2 に調整し、2 5 程度の温度で 2 4 時間攪拌した。このようにして得られた懸濁液を減圧下に蒸発させることにより濃縮し、得られた残存物に水 3 0 m l を添加した。この水相をアンモニア水 0 . 5 m l で pH 1 0 に中和し、酢酸エチル 2 5 m l で 3 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン / メタノール (9 9 / 1 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして 3 - ベンジルアミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 2 5 0 m g を融点 2 2 2 の橙色固体の形態で得た。

【 0 2 0 8 】

〔実施例 3 7〕

N - (3 - メチルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - (3 - メチルアミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例 2 の通り 5 - アミノ - 3 - メチルアミノ - 1 H - インダゾール 0 . 2 1 g、ピリジン 2 5 m l および塩化 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル 0 . 3 3 g から製造することができた。このようにして N - (3 - メチルアミノ - 1 H -

10

20

30

40

50

インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミドを融点 220 のクリーム色固体の形態で得た。

(分析 $C_{15}H_{16}N_4O_4S_2$ % 計算値 C: 47.36, H: 4.24, N: 14.73, O: 16.82; S: 16.86 % 実測値 C: 47.58, H: 4.35, N: 14.34, S: 16.52)。

5 - アミノ - 3 - メチルアミノ - 1 H - インダゾールは実施例 4 に記載の通り 3 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 0.5 g、エタノール 25 ml、硫酸第一鉄 5.2 g、水 8 ml および 32% アンモニア水 6.2 ml から得ることができた。このようにして 5 - アミノ - 3 - メチルアミノ - 1 H - インダゾール 0.1 g を融点 215 のクリーム色粉末の形態で得た。

【0209】

3 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：ギ酸 2.4 ml を無水酢酸 5 ml の 0 に冷却した溶液に滴加した。次に溶液を 1 時間 50 とし、次に -20 に再び冷却した。次にテトラヒドロフラン 150 ml 中の 3 - アミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 3.5 g の溶液を添加し、1 時間 -20 で攪拌を維持した。反応媒体を減圧下に蒸発させることにより濃縮し、このようにして得られた残存物をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このようにして得られた溶液を 0 に冷却し、ボラン - 硫化ジメチル複合体 (テトラヒドロフラン中の 2 M 溶液) 25 ml を滴加した。反応媒体をゆっくり 25 程度の温度とし、次に 3 時間還流し、再び 0 程度の温度とした。メタノール 100 ml を添加後、3 M 塩酸性メタノール 50 ml を滴加し、混合物を 1 時間還流した。媒体を 25 程度の温度とし、蒸発させることにより減圧下に濃縮した。このようにして得られた残存物を水 100 ml に溶解し、アンモニア水の添加により pH 11 に中和し、次に酢酸エチル 100 ml で 3 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてジクロロメタン / メタノール (99 / 1 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして 3 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール 1.1 g を融点 252 の橙色固体の形態で得た。

【0210】

〔実施例 38〕

N - (3 - プロモ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - プロモ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例 2 の通り 5 - アミノ - 3 - プロモ - 1 H - インダゾール 3.7 g、ピリジン 75 ml および塩化 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル 4.54 g から製造することができた。このようにして N - (3 - プロモ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 0.88 g を融点 260 超のベージュ色固体の形態で得た。

(分析 $C_{14}H_{12}BrN_3O_4S_2$ % 計算値 C: 39.08, H: 2.81, Br: 18.57, N: 9.77, O: 14.87; S: 14.9 % 実測値 C: 39.58, H: 2.87, Br: 18.23, N: 9.38, S: 14.53)。

5 - アミノ - 3 - プロモ - 1 H - インダゾールは M. BENCHIDMI 等、Journal of Heterocyclic Chemistry、16 (8)、1599 (1979) に記載の通り製造することができた。

【0211】

〔実施例 39〕

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：塩化 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル 391 mg を 3, 5 - ジアミノ - 1 H - インダゾール 240 mg、ピリジン 2 ml およびテトラヒドロフラン 3 ml の 0 に冷却した溶液に少しずつ添加した。媒体

10

20

30

40

50

を - 10 程度の温度で 2 時間攪拌を継続し、次に 25 程度の温度に戻した。水 60 ml、アンモニア水 (32%) および酢酸エチル 30 ml を添加し安定化した後、水相を酢酸エチル 30 ml で 3 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させることにより濃縮した。このようにして得られた残存物を溶離剤としてクロロホルム/メタノール/20%アンモニア水 (12/3/0.5 体積) 混合物を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして得られた泡状物 150 mg を酢酸エチル 5 ml に溶解し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。このようにして N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホンベンゼンスルホンアミド 40 mg を融点 246 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{14}H_{14}N_4O_4S_2 \cdot 0.21AcOEt$ % 計算値 C: 45.89, H: 3.85, N: 15.29, O: 17.47, S: 17.50; % 実測値 C: 46.00, H: 3.79, N: 15.28, S: 17.68)。

3, 5 - ジアミノ - 1 H - インダゾールは特許 DE 1301319 に記載の通り得ることができた。

【0212】

〔実施例 40〕

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンゼン - スルホンアミド

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドは実施例 39 に記載の通り 3, 5 - ジアミノ - 1 H - インダゾール 1 g、ピリジン 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml および塩化 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホン 1.4 g から得ることができた。このように N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンゼン - スルホンアミド 179 mg を融点 241 の灰色固体の形態で得た。

(分析 $C_{13}H_{10}F_2N_4O_2S$ % 計算値 C: 48.15, H: 3.11, F: 11.72, N: 17.28, O: 9.87, S: 9.89; % 実測値 C: 47.81, H: 3.18, F: 11.64, N: 17.00, S: 9.67)。

【0213】

〔実施例 41〕

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジクロロベンゼン - スルホンアミド

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジクロロベンゼンスルホンアミドは実施例 39 に記載の通り 3, 5 - ジアミノ - 1 H - インダゾール 0.8 g、ピリジン 8 ml、テトラヒドロフラン 8 ml および塩化 2, 6 - ジクロロベンゼン - スルホン 1.29 g から得ることができた。このようにして N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジクロロ - ベンゼンスルホンアミド 350 mg を融点 250 の淡黄色固体の形態で得た。

(分析 $C_{13}H_{10}Cl_2N_4O_2S$ % 計算値 C: 43.71, H: 2.82, Cl: 19.85, N: 15.68, O: 8.96, S: 8.98; % 実測値 C: 43.39, H: 2.92, Cl: 19.45, N: 15.31, S: 8.73)。

【0214】

〔実施例 42〕

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3, 5 - ジフルオロベンゼン - スルホンアミド

N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3, 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドは実施例 39 に記載の通り 3, 5 - ジアミノ - 1 H - インダゾール 2.1 g、ピリジン 20 ml、テトラヒドロフラン 20 ml および塩化 3, 5 - ジフルオロベンゼンスルホン 1.47 g から得ることができた。このようにして N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3, 5 - ジフルオロベンゼンスルホン - アミド 0.727 g を融点 232 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{13}H_{10}F_2N_4O_2S$ % 計算値 C: 48.15, H: 3.11, F: 11.72, N: 17.28, O: 9.87, S: 9.89; % 実測値 C: 47.95, H: 3.14, F: 11.79, N: 17.06, S: 9.52)。

【0215】

〔実施例 43〕

N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アセトアミド

N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アセトアミドは実施例 28 に記載の通り N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 0.5 g、ピリジン 3 ml および塩化アセチル 98 μ l から得ることができた。このようにして N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アセトアミド 338 mg を約 145 で分解する白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{16}H_{16}N_4O_5S_2$ % 計算値 C: 47.05, H: 3.95, N: 13.72, O: 19.59, S: 15.7; % 実測値 C: 46.96, H: 4.27, N: 13.23, S: 14.91)。

【0216】

〔実施例 44〕

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アセトアミド

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アセトアミドは実施例 28 に記載の通り N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド 0.1 g、ピリジン 9 ml、および塩化アセチル 0.024 ml から得ることができた。このようにして N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アセトアミド 338 mg を融点 268 のクリーム色固体の形態で得た。

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, ppm) : 2.10 (s: 3H); 7.05 (幅広い dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.25~7.45 (mt: 3H); 7.54 (幅広い s: 1H); 7.60 (tt, J=9 および 2.5 Hz: 1H); 10.10~10.40 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 10.36 (幅広い s: 1H); 12.67 (幅広い s: 1H)。

【0217】

〔実施例 45〕

N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド

N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミドは実施例 28 に記載の通り N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 0.5 g、ピリジン 3 ml、および塩化ベンゾイル 0.158 ml から得ることができた。このようにして N - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド 435 mg を約 200 で分解する桃色固体の形態で得た。

(分析 $C_{21}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 0.22CH_2Cl_2$ % 計算値 C: 53.60, H: 3.86, N: 11.91, O: 17.00, S: 13.63; % 実測値 C: 53.59, H: 3.89, N: 12.10, S: 13.53)。

【0218】

〔実施例 46〕

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド

N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミドは実施例 28 に記載の通り N - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド 0.15 g、ピリジン 13.5 ml、および塩化ベンゾイル 0.06 ml から得ることができた。このようにして N - [5 - (3 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンズアミド 30 mg を融点 246 のクリーム色固体の形態で得た。

(分析 $C_{20}H_{14}F_2N_4O_3S \cdot 1.33H_2O$ % 計算値 C: 56.08, H: 3.29, F: 8.87, N: 13.08, O: 11.20, S: 7.48; % 実測値 C: 56.49, H: 3.38, N: 11.90, S: 6.95)。

【0219】

〔実施例47〕

N - { 2 - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - フェニル } アセトアミド

N - { 2 - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - フェニル } アセトアミドは以下の通り製造することができた。即ち：炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 1.86 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 29.7 mg を順に、アルゴン雰囲気下を維持しながら、ジメチルホルムアミド 15 ml 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 528 mg および 2 - (アセチルアミノフェニル) ボロン酸 200 mg の懸濁液に添加し、混合物を 4 時間還流を維持した。20 程度の温度に戻した後、反応媒体を減圧下に濃縮した。このようにして得られた茶色泡状物をジクロロメタンおよびメタノールの混合物に溶解し、残存する不溶性物質を濾去した。濾液を減圧下に蒸発させることにより濃縮乾固し、このようにして単離した残存物を溶離剤としてジクロロメタン/酢酸エチル (80 / 20 体積) を用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして得られた泡状物をジイソプロピルエーテルで磨砕、濾過し、乾燥した後、N - { 2 - [5 - (3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - フェニル } アセトアミド 83.4 mg を融点 135 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{21}H_{17}FN_4O_3S \cdot 0.5H_2O$ % 計算値 C: 58.18, H: 4.19, F: 4.38, N: 12.93, O: 12.92, S: 7.40 % 実測値 C: 58.26, H: 4.18, F: 4.60, N: 12.90, S: 7.25)。

【0220】

t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - インダゾール - 1 - カルボキシレートは以下の通り製造することができた。即ち：トリエチルアミン 2.45 ml、次に 4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン 269 mg をアルゴン下にジクロロメタン 140 ml 中の 3 - フルオロ - N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 3.9 g の混合物に添加した。混合物を 0 程度の温度に冷却し、次にジクロロメタン 20 ml 中のジ - t - ブチルジカーボネート 4.55 g の溶液を 10 分間かけて滴加した。反応混合物を 0.5 時間 0 程度の温度で、5 時間 20 程度の温度で攪拌した。蒸留水 40 ml を添加し、安定化した後、有機相を蒸留水 20 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、3 S ブラックで脱色し、濾過し、次に 40 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。蒸発残存物をジイソプロピルエーテルに溶解し、磨砕し、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、次に部分的に乾燥し、40 程度の温度で減圧下 (3 k P a) に乾燥した。このようにして t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - インダゾール - 1 - カルボキシレート 3.6 g を淡黄色固体の形態で得た。

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, ppm の : 1.29 (s: 9H); 1.69 (s: 9H); 7.61 (d, J=2 Hz : 1H); 7.70 (dd, J=9 および 2 Hz: 1H); 7.70 ~ 7.95 (mt: 4H); 8.19 (d, J=9 Hz: 1H)。

【0221】

〔実施例48〕

N - { 2 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - フェニル } アセトアミド

N - { 2 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - フェニル } アセトアミドは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - インダゾール - 1 - カルボキシレート 1.35 g、2 - (アセチルアミノフェニル) ボロン酸 467 mg、ジメチルホルムアミド 40 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 4.34 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 69 m

g から得ることができた。このように N - { 2 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼン
スルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - フェニル } アセトアミド 3 6 0
m g を融点 2 4 5 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{22}H_{20}N_4O_5S_2$ % 計算値 C: 54.53, H: 4.16, N: 11.56, O: 16.51, S: 13.24 %
実測値 C: 54.54, H: 4.15, N: 11.34, S: 13.14)。

【 0 2 2 2 】

t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベン
ゼンスルホニル - アミノ) - インダゾール - 1 - カルボキシレートは以下の通り製造す
ることができた。即ち：トリエチルアミン 3 7 m l、次に 4 - (ジメチルアミノ) ピリジ
ン 3 . 9 g をアルゴン下にジクロロメタン 1 . 8 l 中の N - (3 - ヨード - 1 H - インダ
ゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 6 3 . 6 g の混合物
に添加した。混合物を 0 程度の温度に冷却し、次にジクロロメタン 7 4 0 m l 中のジ
t - ブチルジカーボネート 6 9 . 6 g の溶液を 1 時間かけて滴加した。反応混合物を 0 .
5 時間 0 程度の温度で、次に 1 8 時間 2 0 程度の温度で攪拌した。水 1 l を添加し、
安定化した後、有機相を蒸留水 7 0 0 m l で 3 回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、
濾過し、次に 4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得
られた残存物をシリカカラム (粒径 4 0 ~ 6 3 μ m) 上のクロマトグラフィーにより精製
し、シクロヘキサン / 酢酸エチル (7 0 / 3 0 体積) 混合物で溶離した。期待される生成
物を含有する画分を合わせ、4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。残
存物をジイソプロピルエーテルに溶解し、磨砕し、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、次に
部分的に乾燥し、4 0 程度の温度で減圧下 (3 k P a) に乾燥した。このようにして t
- ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼ
ンスルホニルアミノ) - インダゾール - 1 - カルボキシレートを桃色粉末 (質量分析 : E
I : m / z 6 7 7 (M⁺)、m / z 4 7 7、m / z 3 0 3、m / z 2 5 8) の形態で得た
。

10

20

【 0 2 2 3 】

N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼ
ンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り 5 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール 2
5 . 7 g、ピリジン 4 4 0 m l および塩化 2 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニル
2 5 . 3 g から得ることができた。このようにして N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾ
ール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 3 9 g を茶色固体 (質量
分析 : C I : m / z 4 7 8 (M + H)⁺、m / z 4 9 5 (M + N H₄)⁺、m / z 2 6 0 (
ベースピーク)) の形態で得た。

30

【 0 2 2 4 】

[実施例 4 9]

N - [3 - (2 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスル
ホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (2 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルス
ルホニル - ベンゼンスルホンアミドは以下の通り製造することができた。即ち：鉄粉 5 9
m g を還流下に N - [3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] -
2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 2 8 0 m g、エタノール 1 0 m l、蒸留水
8 2 μ l および 1 2 N 塩酸 5 1 μ l の溶液に少しずつ添加し、次に反応媒体を 3 時間還流
した。2 0 程度の温度に戻した後、懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を水
で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム溶液で pH を 1 0 程度にした。濾液を酢酸エチルで抽出
し、残存する不溶性物質を濾去した。有機相を蒸留水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
し、3 S ブラックで処理し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。このようにして得られた泡
状物をジイソプロピルエーテルで磨砕し、濾過し乾燥した。このようにして N - [3 - (2
- アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼ
ンスルホンアミド 4 0 m g をジイソプロピルエーテル 1 モルに溶解した白色不定形固体の
形態で得た。

40

50

(分析 $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2C_6H_{14}O$ % 計算値 C: 57.33, H: 5.92, N: 10.29, O: 14.69, S: 11.77 % 実測値 C: 57.41, H: 5.96, N: 10.01, S: 11.26)。

【0225】

N - [3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 620 mg、2 - ニトロフェニルボロン酸 202 mg、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 2 ml、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 31.7 mg およびジメチルホルムアミド 20 ml から得ることができた。このようにして N - [3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - 10
メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 70 mg を黄色固体の形態で得た (R f = 0.53 シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤 : ジクロロメタン / 酢酸エチル (80 - 20 体積)) 。

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, ppm) : 3.54 (s: 3H); 7.15 (dd, J=9および2 Hz: 1H); 7.35 (幅広い s: 1H); 7.51 (d, J=9 Hz: 1H); 7.60~8.10 (mt: 7H); 8.25 (dd, J=7.5および1.5 Hz: 1H); 9.45 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 13.42 (分解不能なピーク: 1H)。

【0226】

[実施例 50]

2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンゼンスルホンアミド 20

2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンゼンスルホンアミドは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1.5 g、2 - チオフェンボロン酸 339 mg、ジメチルホルムアミド 50 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 4.8 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 64 mg から得ることができた。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンゼンスルホンアミド 350 mg を融点 246 の黄土色固体の形態で得た 30

(分析 $C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$ % 計算値 C: 49.87, H: 3.49, N: 9.69, O: 14.76, S: 22.19 % 実測値 C: 49.82, H: 3.67, N: 9.08, S: 20.42)。

【0227】

[実施例 51]

2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g、3 - チオフェンボロン酸 376 mg、ジメチルホルムアミド 40 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.2 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 42.7 mg から得ることができた。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - (3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 108 mg を融点 249 の白色固体の形態で得た。 40

(分析 $C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$ % 計算値 C: 49.87, H: 3.49, N: 9.69, O: 14.76, S: 22.19 % 実測値 C: 49.76, H: 3.53, N: 10.03, S: 21.78)。

【0228】

[実施例 52]

N - (3 - フラン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 50

N - (3 - フラン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 2 g、3 - フランボロン酸 660 mg、ジメチルホルムアミド 80 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 6.4 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 85.4 mg から得ることができた。このようにして N - (3 - フラン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 440 mg を融点 249 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{18}H_{15}N_3O_5S_2$ % 計算値 C: 51.79, H: 3.62, N: 10.07, O: 19.16, S: 15.36 %
実測値 C: 51.63, H: 3.55, N: 10.00, S: 15.13)。

10

【 0 2 2 9 】

〔 実施例 5 3 〕

N - (3 - フラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - フラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g、2 - フランボロン酸 330 mg、ジメチルホルムアミド 40 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.2 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 42.7 mg から得ることができた。このようにして N - (3 - フラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 200 mg を融点 248 の白色固体の形態で得た。

20

(分析 $C_{18}H_{15}N_3O_5S_2$ % 計算値 C: 51.79, H: 3.62, N: 10.07, O: 19.16, S: 15.36 %
実測値 C: 51.95, H: 3.75, N: 9.68, S: 14.75)。

【 0 2 3 0 】

〔 実施例 5 4 〕

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g、4 - ピリジルボロン酸 380 mg、ジメチルホルムアミド 40 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.2 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 42.7 mg から得ることができた。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼン - スルホンアミド 100 mg を融点 265 の白色固体の形態で得た。

30

(分析 $C_{19}H_{16}N_4O_4S_2$ % 計算値 C: 53.26, H: 3.76, N: 13.08, O: 14.94, S: 14.97 %
実測値 C: 52.59, H: 3.30, N: 12.89, S: 15.14)。

【 0 2 3 1 】

〔 実施例 5 5 〕

メチル 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート

メチル 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエートは実施例 47 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g、3 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 530 mg、ジメチルホルムアミド 30 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.2 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 42 mg から得ることができた。このようにしてメチル 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート 239 mg を融点 202 のオフホワイトの

40

50

固体の形態で得た（質量分析：EI：m/z 485 (M⁺)、m/z 266 (ベースピーク)）。

【0232】

〔実施例56〕

3-[5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]安息香酸

3-[5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]安息香酸は以下の通り製造することができた。即ち：水酸化リチウム1水和物64.7mgおよび蒸留水2mlを順にメチル3-[5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]ベンゾエート220mg、テトラヒドロフラン2mlおよびメタノール2mlの懸濁液に添加し、反応媒体を20程度の温度で16時間攪拌した。次に媒体を減圧下に濃縮乾固し、蒸発した残存物を蒸留水に溶解し、中性の物質をジエチルエーテル次に酢酸エチルで抽出した。水相を1N塩酸で酸性化し、pHを2程度にした。形成した沈殿物を濾過により単離し、蒸留水次にジエチルエーテルで洗浄し、2時間50程度の温度でインキュベータ中に減圧下に乾燥した。このようにして3-[5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]安息香酸153mgを融点260超の白色がかった桃色固体の形態で得た。

(分析 C₂₁H₁₇N₃O₆S₂ % 計算値 C: 53.50, H: 3.63, N: 8.91, O: 20.36, S: 13.60 %
実測値 C: 52.59, H: 3.74, N: 8.68, O: 18.20, S: 13.02)。

【0233】

〔実施例57〕

2-メチルスルホニル-N-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド

2-メチルスルホニル-N-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミドは実施例47に記載の通りt-ブチル3-ヨード-5-(N-t-プトキシカルボニル-2-メチルスルホニルベンゼンスルホニル-アミノ)インダゾール-1-カルボキシレート157.7mg、1-(t-プトキシカルボニル)-7-アザインドール-2-ボロン酸122mg、ジメチルホルムアミド7ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液500μlおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0]6.7mgから得ることができた。このようにして2-メチルスルホニル-N-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド50mgを約200で分解するクリーム色味を帯びた黄色固体の形態で得た(LC/MS分析: Tr 2.88分 M H⁺ = 468)。

1-(t-プトキシカルボニル)-7-アザインドール-2-ボロン酸はE. Vazquez等、Journal of Organic Chemistry、67、7551~7552(2002)に記載の通り製造することができた。

【0234】

〔実施例58〕

2-メチルスルホニル-N-[3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド

2-メチルスルホニル-N-[3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミドは実施例47に記載の通りt-ブチル3-ヨード-5-(N-t-プトキシカルボニル-2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)インダゾール-1-カルボキシレート1.77g、1-(t-プトキシカルボニル)-5-メトキシ-インドール-2-ボロン酸1.52g、ジメチルホルムアミド70ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液5.65mlおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0]151mgから得ることができた。このようにして2-メチルスルホニル-N-[3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1

H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 250 mg を不定形のクリーム色固体の形態で得た (LC / MS 分析 : Tr 3 . 52 分 MH⁺ = 497) 。

【 0235 】

5 - メトキシ - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 7 - アザインドール - 2 - ボロン酸は以下の通り得ることができた。即ち：リチウムジイソプロピルアミド - テトラヒドロフラン複合体 1 . 5 M 溶液 2 . 85 ml をシクロヘキサン中に 1 時間かけて 5 未満の温度を維持しながら、アルゴン雰囲気下に維持し、アイスバス中に 0 と 5 の間に冷却して、テトラヒドロフラン 10 ml 中の 5 - メトキシ - 1 - t - ブトキシ - 7 - アザインドール 2 g およびホウ酸トリイソプロピル 2 . 85 ml の溶液に混合した。温度を 30 分間 0 程度に維持した。次に 2 M 塩酸 1 . 5 ml を添加することにより反応混合物を pH 2 から 3 の間にした。次に反応混合物を安定化し、水相を酢酸エチル 5 ml で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。5 - メトキシ - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 7 - アザインドール - 2 - ボロン酸二量体 1 . 95 g を不定形のクリーム色固体の形態で得た (LC / MS 分析 : Tr 3 . 29 分 MH⁺ = 435 UV % = 95 (ボロン酸二量体に相当)) 。

10

【 0236 】

[実施例 59]

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼン - スルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3 . 75 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 49 mg をアルゴン雰囲気下に維持しながらジメチルホルムアミド 40 ml 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g および 3 - ピリジルボロン酸 200 mg の懸濁液に順に添加し、混合物を 5 時間還流下に維持した。20 程度の温度に戻した後、反応媒体を蒸留水 30 ml 上に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を蒸留水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、3S ブラックで処理し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。得られた茶色油状物を溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして得られた泡状物を還流下にアセトニトリル 4 ml から再結晶した。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホン - アミド 120 mg を融点 260 超のベージュ色固体の形態で得た。

20

30

(分析 C₁₉H₁₆N₄O₄S₂ % 計算値 C: 53.26, H: 3.76, N: 13.08, O: 14.94, S: 14.97 % 実測値 C: 52.31, H: 3.76, N: 12.94, S: 14.35) 。

【 0237 】

t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレートは以下の通り得ることができた。即ち：トリエチルアミン 22 . 6 ml 次に 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン 2 . 4 g をアルゴン下にジクロロメタン 1 . 1 l 中の N - (3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 38 . 8 g の懸濁液に添加した。混合物を 0 程度の温度に冷却し、次にジクロロメタン 450 ml 中のジ - t - ブチルジカーボネート 42 . 5 g の溶液を 45 分間かけて滴加した。反応混合物を 30 分間 0 程度の温度で次に 16 時間 20 程度の温度で攪拌した。蒸留水 500 ml を添加し、安定化した後、有機相を蒸留水 300 ml で 3 回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に 25 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をジイソプロピルエーテルで磨砕し、次に焼結ガラス漏斗を通して濾過した。固体を部分的に乾燥し、乾燥し、次にシリカゲル (粒径 40 ~ 63 μm) 1 . 2 kg カラム上のクロマトグラフィーにより精製し、順次シクロヘキサン / 酢酸エチル (80 / 20 ; 70 / 30 ; 50 / 50 体積) 混合物および純粋な酢酸エチルで溶離した。期待される生成物を含有する画分を合

40

50

わせ、35 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。残存物をジイソプロピルエーテルに溶解し、磨砕し、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、次に部分的に乾燥し、乾燥した。このようにして t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 31 g をオフホワイト固体の形態で得た (R f = 0 . 46、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル (60 ~ 40 体積))。

【 0 2 3 8 】

〔 実施例 6 0 〕

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドを実施例 59 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 0 . 5 g、1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロール - 2 - ボロン酸 365 mg、ジメチルホルムアミド 20 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 1 . 87 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 24 . 5 mg から得ることができた。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - [3 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 108 mg を融点 255 の淡緑色固体の形態で得た。

(分析 $C_{18}H_{16}N_4O_4S_2$ % 計算値 : C: 51.91, H: 3.87, N: 13.45, O: 15.37, S: 15.40 % 実測値 C: 51.63, H: 3.87, N: 13.27, S: 15.21)。

【 0 2 3 9 】

〔 実施例 6 1 〕

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドを実施例 59 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g、1 - (t - ブチルオキシカルボニル) インドール - 2 - ボロン酸 900 mg、ジメチルホルムアミド 40 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3 . 2 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 50 mg から得ることができた。このようにして N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 330 mg を融点 260 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{22}H_{18}N_4O_4S_2$ % 計算値 C: 56.63, H: 3.89, N: 12.01, O: 13.72, S: 13.75 % 実測値 C: 56.87 H: 4.10 : N: 13.81, S: 12.65)。

【 0 2 4 0 】

〔 実施例 6 2 〕

N - [3 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミドを実施例 59 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 0 . 5 g、3 - アミノフェニルボロン酸 276 mg、ジメチルホルムアミド 20 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 1 . 6 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 25 mg から得ることができた。このようにして N - [3 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド 102 mg を融点 220 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$ % 計算値 C: 54.29, H: 4.10, N: 12.66, O: 14.46, S: 14.49 実測値 C: 53.48 H: 4.11: N: 12.50, S: 13.95)。

【0241】

〔実施例63〕

N - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼン - スルホンアミドを実施例59に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g、4 - ジメチルアミノフェニルボロン酸 570 mg、ジメチルホルムアミド 40 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.2 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 50 mg から得ることができた。このようにして N - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド 200 mg を融点 260 超の黄色固体の形態で得た。

10

(分析 $C_{22}H_{22}N_4O_4S_2$ % 計算値 C: 56.15, H: 4.71, N: 11.91, O: 13.60, S: 13.63 実測値 C: 55.74, H: 4.81, N: 12.03, S: 13.34)。

【0242】

〔実施例64〕

N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 0.5 g、チアナフテン - 3 - ボロン酸 300 mg、ジメチルホルムアミド 20 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 1.9 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 25 mg から得ることができた。このようにして N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミド 150 mg を融点 235 の白色固体の形態で得た。

20

(分析 $C_{22}H_{17}N_3O_4S_3$ % 計算値 C: 54.64, H: 3.54, N: 8.69, O: 13.23, S: 19.89 実測値 C: 54.35 H: 3.68: N: 8.68, S: 20.12)。

【0243】

〔実施例65〕

N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミド

N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 0.5 g、チアナフテン - 2 - ボロン酸 300 mg、ジメチルホルムアミド 20 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 1.9 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 25 mg から得ることができた。このようにして N - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミド 150 mg を融点 270 の白色固体の形態で得た。

30

40

(分析 $C_{22}H_{17}N_3O_4S_3$ % 計算値 C: 54.64, H: 3.54, N: 8.69, O: 13.23, S: 19.89 実測値 C: 54.59 H: 3.47: N: 8.79, S: 19.98)。

【0244】

〔実施例66〕

N - [3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレー

50

ト 5 g、4 - ニトロフェニルボロン酸 2.9 g、ジメチルホルムアミド 200 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 19 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0] 250 mg から得ることができた。このようにして黄色粉末 2.5 g を得た。この粉末 100 mg をアセトニトリル 20 ml から再結晶した。得られた粉末をアセトニトリル 1 ml で 2 回、ジイソプロピルエーテル 5 ml で洗浄した。減圧下に 50 で乾燥後、N - [3 - (4 - ニトロフェニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 80 mg を融点 260 超の淡黄色固体の形態で得た。

(分析 $C_{20}H_{16}N_4O_6S_2$ % 計算値 C: 50.84, H: 3.41, N: 11.86, O: 20.32, S: 13.57; % 実測値 C: 50.11 H: 3.35: N: 11.69, S: 13.14)。

10

【0245】

〔実施例 67〕

2 - メチルスルホニル - N - (3 - キノリン - 8 - イル - 1H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - キノリン - 8 - イル - 1H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドを実施例 59 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 2 g、8 - キノリンボロン酸 1.17 g、ジメチルホルムアミド 80 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 7.5 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0] 98 mg から得ることができた。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - (3 - キノリン - 8 - イル - 1H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 30 mg を融点 219 の淡黄色固体の形態で得た。

20

(分析 $C_{23}H_{18}N_4O_4S_2$ % 計算値 C: 57.73, H: 3.79, N: 11.71, O: 13.37, S: 13.4 実測値 C: 57.10, H: 4.11: N: 11.19, S: 11.94)。

【0246】

〔実施例 68〕

メチル 4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート

メチル 4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエートを実施例 59 に記載の通り t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 1 g、4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 631 mg、ジメチルホルムアミド 40 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.75 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0] 49 mg から得ることができた。このようにしてメチル 4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート 190 mg を融点 244 の白色固体の形態で得た。

30

(分析 $C_{22}H_{19}N_3O_6S_2$ % 計算値 C: 54.42, H: 3.94, N: 8.65, O: 19.77, S: 13.21 実測値 C: 54.48, H: 3.63: N: 8.83, S: 13.17)。

【0247】

〔実施例 69〕

4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸

4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸を実施例 56 に記載の通りメチル 4 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミノ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] ベンゾエート 166 mg、テトラヒドロフラン 2 ml、メタノール 2 ml、水酸化リチウム一水和物 48.7 mg および蒸留水 2 ml から得ることができた。このようにして 4 - [5 - (2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミノ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸六水和物 52.5 mg を融点 199 の白色固体の形態で得た。

40

(分析 $C_{21}H_{17}N_3O_6S_2 \cdot 6H_2O$ % 計算値 C: 43.52, H: 5.04, N: 7.25, O: 33.12, S: 11.0

50

6 % 実測値 C: 42.86, H: 4.62, N: 7.04, S: 10.97)。

【0248】

〔実施例70〕

N - [3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドを実施例49に記載の通りN - [3 - (3 - ニトロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド200mg、エタノール6ml、鉄粉73mg、蒸留水100mlおよび12N塩酸40μlから得ることができた。このようにしてN - [3 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド70mgを融点154の明黄色結晶の形態で得た。

10

(分析 $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$ % 計算値 C: 54.29, H: 4.10, N: 12.66, O: 14.46, S: 14.49 % 実測値 C: 53.03, H: 4.26, N: 11.63, S: 13.22)。

【0249】

〔実施例71〕

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通りt - ブチル3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート0.75g、3 - シアノフェニルボロン酸380mg、ジメチルホルムアミド30ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液2.85mlおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0]37mgから得ることができた。このようにしてN - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド20mgを融点240の白色固体の形態で得た。

20

(分析 $C_{21}H_{16}N_4O_4S_2 \cdot H_2O$ % 計算値 C: 53.61, H: 3.86, N: 11.91, O: 17.00, S: 13.63 実測値 C: 53.95, H: 3.85, N: 11.68, S: 13.18)。

【0250】

〔実施例72〕

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通りt - ブチル3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート0.5g、1 - ナフタレンボロン酸298mg、ジメチルホルムアミド20ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液1.9mlおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0]24.5mgから得ることができた。このようにして2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド240mgを融点186の白色固体の形態で得た。

30

40

(分析 $C_{24}H_{19}N_3O_4S_2$ % 計算値 C: 60.36, H: 4.01, N: 8.80, O: 13.40, S: 13.43 実測値 C: 59.78, H: 4.05, N: 8.76, S: 13.34)。

【0251】

〔実施例73〕

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通りt - ブチル3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート0.5g、2 - ナフタレンボロン酸298mg、ジメチルホルムアミド20ml、炭酸水

50

素ナトリウム飽和水溶液 1.88 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 24.5 mg から得ることができた。このようにして 2-メチルスルホニル-N-(3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 120 mg を融点 221 の白色固体の形態で得た。

(分析 $C_{24}H_{19}N_3O_4S_2$ % 計算値 C: 60.36, H: 4.01, N: 8.80, O: 13.40, S: 13.43 実測値 C: 60.09, H: 4.06, N: 8.55, S: 13.51)。

【0252】

〔実施例74〕

N-{3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

10

N-{3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチルスルホニル-ベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通り t-ブチル 3-ヨード-5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-インダゾール-1-カルボキシレート 1 g、トランス-2-(4-フルオロフェニル)ビニル硼酸 575 mg、ジメチルホルムアミド 28 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.25 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 41 mg から得ることができた。このようにして N-{3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチルスルホニル-ベンゼンスルホンアミド 240 mg を融点 248 のオフホワイトの固体の形態で得た。

(分析 $C_{22}H_{18}FN_3O_4S_2$ % 計算値 C: 56.04, H: 3.85, F: 4.03, N: 8.91, O: 13.57, S: 13.60 % 実測値 C: 56.21, H: 4.09, F: 3.95, N: 8.64, S: 13.31)。

20

【0253】

〔実施例75〕

N-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチル-スルホニルベンゼンスルホンアミド

N-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチル-スルホニルベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち: N-{3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチルスルホニルベンゼン-スルホンアミド 300 mg、10% Pd/C 30 mg およびジメチルホルムアミド 8 ml の混合物を水素 10 バールの圧力下にオートクレーブし、混合物を水素吸収が完了するまで 1 時間 20 程度の温度で攪拌した。次に媒体をセライト^(R) 535 のベッドを通して濾過し、これをジメチルホルムアミドで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮乾固した。固体の残存物をジクロロメタンに溶解し、不溶性の物質を濾過により単離し、ジクロロメタンで洗浄し、次に減圧下に乾燥した。このようにして N-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチル-スルホニルベンゼンスルホンアミド 220 mg を融点 234 のオフホワイトの固体の形態で得た。

30

(分析 $C_{22}H_{20}FN_3O_4S_2$ % 計算値 C: 55.81, H: 4.26, F: 4.01, N: 8.87, O: 13.51, S: 13.54 % 実測値 C: 55.80, H: 4.45, F: 3.85, N: 8.97, S: 12.80)。

【0254】

〔実施例76〕

N-{3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド

N-{3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-メチルスルホニル-ベンゼンスルホンアミドを実施例59に記載の通り t-ブチル 3-ヨード-5-(2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-インダゾール-1-カルボキシレート 1 g、トランス-2-(4-クロロフェニル)ビニル硼酸 631 mg、ジメチルホルムアミド 28 ml、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 3.25 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0] 48 mg から得ることができた。このようにして N-{3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル

50

] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニル - ベンゼンスルホンアミド
556 mg を融点 247 の淡黄色固体の形態で得た。

(分析 $C_{22}H_{18}ClN_3O_4S_2$ % 計算値 C: 54.15, H: 3.72, Cl: 7.27, N: 8.61, O: 13.11, S: 13.14 % 実測値 C: 54.32, H: 4.40, Cl: 5.65, N: 7.83, S: 11.93)。

【0255】

〔実施例77〕

N - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } -
2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミド

N - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル }
- 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミドは N - { 3 - [(E) - 2 - (4 - ク
クロロフェニル) ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルスルホニルベン
ゼンスルホンアミド 465 mg、10% Pd / C 47 mg およびジメチルホルムアミド 8
ml から実施例75の [sic] として記載されることができた。このようにして N - {
3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - 2 - メ
チル - スルホニルベンゼンスルホンアミド 145 mg を融点 215 の白色固体として得
た。

(分析 $C_{22}H_{20}ClN_3O_4S_2$ % 計算値 C: 53.92, H: 4.11, Cl: 7.24, N: 8.58, O: 13.06, S: 13.09 % 実測値 C: 52.86, H: 4.26, Cl: 7.72, N: 8.49, S: 12.52)。

【0256】

〔実施例78〕

2 - メチルスルホニル - N - [3 - ((E) - スチリル) - 1 H - インダゾール - 5 - イ
ル] ベンゼン - スルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - [3 - ((E) - スチリル) - 1 H - インダゾール - 5 -
イル] ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：炭酸水素ナトリウ
ム飽和水溶液 1.6 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [0]
21.35 mg をアルゴン雰囲気下に維持しながらジメチルホルムアミド 20 ml 中の t
- ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼ
ンスルホニルアミノ) - インダゾール - 1 - カルボキシレート 500 mg およびトランス
- 2 - フェニルビニルボロン酸 220 mg の懸濁液に順に添加した。反応媒体を 5 時間還
流下に維持した。20 程度の温度に戻した後、反応媒体を蒸留水 20 ml で希釈し、酢
酸エチルで抽出を実行した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に
乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。このようにして得られた茶色油状物を溶離剤として
純粋なジクロロメタン、次にジクロロメタン/メタノール (99/1 体積) 混合物を用い
たシリカカートリッジ (粒径 20 ~ 40 μ m) 上のクロマトグラフィーにより精製した。
得られた黄色ペースト状物を溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル (80/20 次に
70/30 体積) 混合物を用いたシリカカートリッジ (粒径 20 ~ 40 μ m) 上の 2 度目
のクロマトグラフィーに付した。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - [3 - ((E) -
スチリル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼン - スルホンアミド 206 mg
を融点 200 の白色固体の形態で得た。

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, ppm) : 3.56 (s: 3H); 7.09 (dd, J=8.5および1.5
Hz: 1H); 7.24 (d, J= 16.5 Hz: 1H); 7.33 (幅広い t, J=7.5 Hz: 1H); 7.40~7.50 (m
t: 3H); 7.48 (d, J=16.5 Hz: 1H); 7.67 (d, J=7.5 Hz: 2H); 7.75~7.85 (mt: 2H); 7.
88 (スピリット t, J=7.5および1.5 Hz: 1H); 7.96 (dd, J=7.5および1.5 Hz: 1H); 8.26
(dd, J=7.5および1.5 Hz: 1H); 9.20~9.60 (幅広い分解不能なピーク: 1H); 13.18 (幅
広い s: 1H)。

【0257】

〔実施例79〕

アクリル酸メチル (E) - 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)
- 1 H - インダゾール - 3 - イル]

アクリル酸メチル (E) - 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミ

ノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] は以下の通り得ることができた。即ち：ヨードトリメチルシラン 40 μ l をアルゴン雰囲気下に維持しながらクロロホルム 10 ml 中のアクリル酸メチル (E) - 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 - t - ブトキシカルボニルインダゾール - 3 - イル] 150 mg の溶液に滴加し、混合物を 16 時間 20 程度の温度で攪拌した。次に 5 % アンモニア水を含む水溶液 5 ml を添加し、媒体をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を蒸留水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。このようにして単離した白色泡状物をアセトニトリル 8 ml から再結晶した。このようにしてアクリル酸メチル (E) - 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 19 mg を融点 253 の白色固体の形態で得た。

10

(分析 $C_{18}H_{17}N_3O_6S_2$ % 計算値 C: 49.65, H: 3.93, N: 9.65, O: 22.04, S: 14.73 % 実測値 C: 49.14, H: 3.92, N: 9.47, S: 14.23)。

アクリル酸メチル (E) - 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 - t - ブトキシカルボニルインダゾール - 3 - イル] は以下の通り得ることができた。即ち：アクリル酸メチル 74 μ l をアルゴン雰囲気下に 20 程度の温度で維持しながら無水ジメチルホルムアミド 15 ml 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 500 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.2 ml、塩化リチウム 121 mg、酢酸パラジウム 11.6 mg の溶液に滴加し、次に反応媒体を 60 で 1 時間次に 80 で 1 時間加熱した。20 程度の温度に戻した後、蒸留水 15 ml を添加し、反応媒体を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を蒸留水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。このようにして単離した油状物を溶離剤としてシクロヘキサン / 酢酸エチル (80 / 20 体積) 混合物を用いたシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにしてアクリル酸メチル (E) - 3 - [5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 - t - ブトキシカルボニルインダゾール - 3 - イル] 90 mg を白色固体の形態で得た (R f = 0.90、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル (50 / 50 体積))。

20

1H N.M.R. (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, ppm) : 1.64 (s: 9H); 3.55 (s: 3H); 3.82 (s: 3H); 6.73 (d, J=16.5 Hz: 1H); 7.42 (幅広い dd, J=9および2.5 Hz: 1H); 7.80 (d, J=16.5 Hz: 1H); 7.80~7.95 (mt: 3H); 8.00 (d, J=9 Hz: 1H); 8.07 (dd, J=7.5および1.5 Hz: 1H); 8.25 (dd, J=7.5および1.5 Hz: 1H); 9.80~10.10 (幅広い分解不能なピーク: 1H)。

30

【 0 2 5 8 】

〔 実施例 8 0 〕

(E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - アクリル酸

(E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アクリル酸は以下の通り得ることができた。即ち：水酸化リチウム水和物 36 mg および蒸留水 0.5 ml を順にアクリル酸メチル (E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼン - スルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 72 mg、テトラヒドロフラン 0.5 ml およびメタノール 0.5 ml の懸濁液に添加し、反応混合物を 20 程度の温度で 72 時間攪拌した。次に媒体を蒸留水 5 ml で希釈し、1 N 塩酸で pH 2 程度に酸性化した。形成した沈殿物を濾過により単離し、蒸留水で洗浄し、16 時間換気フード下に乾燥した。このようにして (E) - 3 - [5 (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - アクリル酸セスキ - 塩酸を融点 170 の白色固体の形態で得た。

40

(分析 $C_{17}H_{15}N_3O_6S_2 \cdot 1.5HCl$ % 計算値 C: 42.88, H: 3.49, Cl: 11.17, N: 8.83, O: 20.16, S: 13.47 % 実測値 C: 42.41, H: 3.74, N: 8.56, S: 12.83)

【 0 2 5 9 】

〔 実施例 8 1 〕

50

N - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
- 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
] - 2 - メチル - スルホニルベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即
ち：N - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (2 - トリメチルシラニ
ルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼン
スルホンアミド 175 mg、エタノール 7 ml および 2 N 塩酸 42 ml の溶液を 24 時間
50 とした。20 程度の温度に戻した後、反応媒体を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液
で pH 9 程度にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マ
グネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。このようにして単離したペー
スト状物をエタノール 5 ml 中に磨砕し、不溶性の物質を濾過により単離し、次にアセトニ
トリル 3 ml 中に磨砕し、部分的に乾燥し、乾燥した。このようにして N - [3 - (1 H
- ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - ス
ルホニルベンゼンスルホンアミド 49 mg を融点 260 超の黄土色固体の形態で得た。
(分析 $C_{21}H_{17}N_5O_4S_2$ % 計算値 C: 53.95, H: 3.66, N: 14.98, O: 13.69, S: 13.72 %
実測値 C: 52.45, H: 4.01, N: 14.65, S: 11.74)。

N - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル
エトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンス
ルホンアミドを実施例 2 に記載の通り 3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1
- (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミン
130 mg、ピリジン 5 ml および塩化 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル 87 m
g から得ることができた。このようにして N - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 -
イル) - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イ
ル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 192 mg を橙色ラック状物 (R f
= 0.53、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル
(50 / 50 体積)、質量分析：C I : m / z 598 (M + H)⁺) の形態で得た。

【 0 2 6 0 】

3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エト
キシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミンは以下の通り得ることができた。即
ち：鉄粉 485 mg を少しずつ還流下に 3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) -
5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 35
0 mg、エタノール 15 ml、蒸留水 200 μ l および 12 N 塩酸 320 μ l の溶液に添
加し、混合物を 16 時間還流下に維持した。20 程度の温度に戻した後、媒体をエタノ
ール 60 ml で希釈し、次にセライト^(R) 535 のベッドを通して濾過し、次にエタノ
ールで洗浄した。濾液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で pH 9 程度に塩基性化した。この
ようにして形成した沈殿物を濾去し、エタノールで洗浄し、次に濾液を減圧下に濃縮乾固
した。蒸発残存物は、蒸留水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫
酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。このようにして 3 - (1 H
- ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル)
- 1 H - インダゾール - 5 - イルアミン 130 mg を橙色ラック状物の形態で得た (R f
= 0.34、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル
(50 / 50 体積) ; 質量分析：E I : m / z 379 (M⁺) (ベースピーク)、m / z
306)。

【 0 2 6 1 】

3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシ
ラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：無
水ジメチルホルムアミド 70 ml 中の 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキ
シメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシアルデヒド 720 mg、1, 2 - フェ
ニレンジアミン 216 mg およびイオウ (0) 77 mg の懸濁液を 16 時間 95 で加熱
した。20 程度の温度に戻した後、反応媒体を減圧下に濃縮乾固し、蒸発残存物を蒸留

10

20

30

40

50

水 20 ml および酢酸エチル 20 ml に溶解した。表面に浮揚した不溶性の物質を濾過により単離し、洗浄し、乾燥し、黄色固体 (R_f = 0.22、シリカゲル薄層クロマトグラフィ、溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル (75/25 体積)) の形態で 3 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1H - インダゾール 160 mg の最初の収量を得ることができた。濾液を減圧下に濃縮乾固し、固体の残存物をシクロヘキサン/酢酸エチル (80/20 体積) 混合物に再懸濁し、濾過により単離し、洗浄し、乾燥した。このようにして 3 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1H - インダゾール 200 mg の 2 番目の収量分を最初の収量分と同様の R_f を有する橙色がかった固体の形態で得た (質量分析：C I : m / z 410 (M + H)⁺ (ベースピーク))

【0262】

5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキシアルデヒドは以下の通り得ることができた。即ち：トルエン中の 20 重量 % 水素化ジイソブチルアルミニウム 3.33 ml を 15 分間かけてアルゴン雰囲気下に 0 程度の温度を維持しながら無水テトラヒドロフラン 25 ml 中の 3 - (N - メトキシ - N - メチル) - 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ - メチル) - 1H - インダゾールカルボキシアミド 760 mg の溶液に混合した。次に反応媒体を 0 程度で 4 時間攪拌した。次にこの温度で蒸留水 16 ml 中の酢酸 2 ml の混合物をゆっくり混合した。5 分間攪拌後、不溶性の物質をセライト^(R) 535 のベッドを通して濾去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を安定化し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を蒸留水次に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過しそして減圧下に濃縮乾固した。このようにして得られた 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキシアルデヒド 725 mg (R_f = 0.41、シリカゲル薄層クロマトグラフィ、溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル (75/25 体積)) を即座に次工程に使用した。

¹H N.M.R. (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, ppm) : -0.08 (s: 9H); 0.86 (t, J=8 Hz: 2H); 3.63 (t, J=8 Hz: 2H); 6.03 (s: 2H); 8.19 (d, J=9 Hz: 1H); 8.46 (dd, J=9および3Hz: 1H); 8.99 (d, J=3 Hz: 1H); 10.29 (s: 1H)。

【0263】

3 - (N - メトキシ - N - メチル) - 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ - メチル) - 1H - インダゾールカルボキシアミドは以下の通り製造することができた。即ち：塩酸 N - メトキシメチルアミン 390 mg 次にトリエチルアミン 0.56 ml を順にジクロロメタン 20 ml 中の 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 674 mg、1 - ヒドロキシベンゾ - トリアゾール - 水和物 170 mg および塩酸 1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - カルボジイミド 240 mg の溶液に添加した。反応媒体を 20 程度の温度で 16 時間攪拌し、次に順に 5 % 炭酸ナトリウム水溶液、1 N 塩酸総量 80 ml で 2 回、蒸留水総量 80 ml で 2 回洗浄した。有機相を塩化カルシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。このようにして 3 - (N - メトキシ - N - メチル) - 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ - メチル) - 1H - インダゾールカルボキシアミド 280 mg を黄色油状物の形態で得た (R_f = 0.76、シリカゲル薄層クロマトグラフィ、溶離剤：酢酸エチル/シクロヘキサン (60/40 体積))。

【0264】

5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸は以下の通り製造することができた。即ち：無水ジメチルホルムアミド 23 ml に溶解した 5 - ニトロ - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 2.07 g の溶液を 10 分間かけて、アルゴン雰囲気下に 0 程度で維持しながら液体石油ゼリー中に分散した 80 % 水素化ナトリウム 690 mg および無水ジメチルホルムアミド 12 ml の懸濁液に混合した。次に温度を上昇させ総時間 2 時間かけて 20 程度で攪拌を実行した。次に

媒体を氷と塩化ナトリウムの冷却混合物を使用して - 10 程度の温度に冷却し、次に塩化 2 - (トリメチル - シリル) エトキシメチル 2 . 8 ml を 10 分間かけて混合した。次にこの媒体を 20 程度の温度で 48 時間攪拌後、減圧下に濃縮乾固した。残存物を蒸留水に溶解し、1 N 塩酸で pH 2 程度にし、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を蒸留水次に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および塩水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過しそして減圧下に濃縮乾固した。このようにして単離した油状物を溶離剤として酢酸エチル / メタノール (95 / 5 体積) 混合物を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。このようにして 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 2 . 21 g を黄色結晶の形態で得た (Rf = 0 . 66、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：酢酸エチル / メタノール (90 / 10 体積) ; 質量分析：IC : m / z 338 (M + H)⁺、m / z 355 (M + NH₄)⁺ (ベースピーク))。

10

【0265】

〔実施例 82〕

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：N - t - ブトキシカルボニルインドール - 2 - ボロン酸 158 . 1 mg および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 360 μl および次にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 48 . 2 mg をジメチルホルムアミド 4 . 5 ml 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニルベンゼン - スルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 101 . 9 mg の溶液に添加した。懸濁液を 16 時間 122 程度に加熱した。20 程度の温度に冷却後、触媒をセライト^(R) 535 のベッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮乾固した。反応粗製物を質量検知器 (LC / MS、条件 A) と連結された分取 HPLS クロマトグラフィーにより精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、濃縮した。N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 43 . 8 mg をトリフルオロ酢酸塩の形態で得た (LC / MS 分析：Tr = 3 . 49 分 ; [M + H]⁺ = 389 . 13)。

20

【0266】

30

2 量体形態の N - t - ブトキシカルボニルインドール - 2 - ボロン酸は E . V A S Q U E Z 等、Journal of Organic Chemistry、67、7551 ~ 52 (2002) に記載の操作法に従って製造することができた。

【0267】

t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレートは以下の通り得ることができた。即ち：5 - アミノ - 3 - インド - 1 H - インダゾール 2 g をジクロロメタン 40 ml 中に溶解し、ピリジン 3 . 11 ml を添加し、次に温度を 0 に下げた。次に塩化ベンゼンスルホニル 1 . 08 ml を滴加した。媒体を 0 で 30 分間次に周囲温度で 16 時間攪拌した。媒体を蒸留水 40 ml で処理し、次に不溶性の物質を濾去し、水相をジクロロメタン 50 ml で抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥した。溶媒を蒸発させた後、反応粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤：98 / 2 ジクロロメタン / メタノール ; Rf = 0 . 33) により精製した。収集した白色固体 2 g をジクロロメタン 50 ml 中に溶解し、次にトリエチルアミン 2 . 08 ml および 4 - ジメチルアミノピリジン 153 mg を添加した。溶媒の温度を 0 に下げた。次にジクロロメタン 15 ml 中のジ - t - ブチルジカーボネート 3 . 27 g の溶液を滴加した。媒体を 0 で 10 分間次に周囲温度で 5 時間攪拌した。溶媒を蒸去し、粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 = ジクロロメタン ; Rf = 0 . 26) により精製した。t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 3 g を融点 166 ~ 168 の白色固体の形態で収集

40

50

した (LC/MS 分析: Tr = 4.39 分; [M+H]⁺ = 600.01; [M+H]⁺ - t-ブチル = 543.97)。

【0268】

〔実施例 83〕

2-メチルスルホニル-N-(3-フェニルアミノ-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド

2-メチルスルホニル-N-(3-フェニルアミノ-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち: 化合物を Personal Chemistry Emrys Optimizer 装置上マイクロ波照射下に反応させることにより製造した。4つの同一反応が実行された。各反応物は以下のように製造された: t-ブチル 3-ヨード-5-(N-t-ブトキシカルボニル-2-メチルスルホニル-ベンゼンスルホニルアミノ)インダゾール-1-カルボキシレート 60 mg を最大体積 5 ml の Personal Chemistry Smith Process VialTM 試験管中に置いた。次に炭酸セシウム 404 mg、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N,N-ジメチル-アミノ)ピフェニル 35.9 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[0] 12.1 mg およびアニリン 29 μl を添加した。次に 1,2-ジメトキシエタン 4 ml を添加した。試験管をこの目的のために用意されたストッパーで密封し、反応物を 120 で 5 分間マイクロ波照射に付した。他のパラメータは製造者により推奨されたものであった。触媒をセライト^(R) 535 を通して濾過し、4つの反応粗製物を合わせ、ロータリーエバポレータ中に減圧下に濃縮乾固し、分取 LC/MS (条件 A) により精製した。保護中間体化合物を含有する画分を合わせ、減圧下に濃縮した。得られた黄色油状物をジクロロメタン 2 ml に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 500 μl を添加した。出発生成物が消失するまで溶液を周囲温度で 2 時間攪拌した。次にジクロロメタン 10 ml および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 10 ml を添加した。これ以上ガスが放出しなくなった時点で、有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、溶媒を減圧下にロータリーエバポレータで濃縮乾固した。2-メチルスルホニル-N-(3-フェニルアミノ-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド 18.6 mg を黄色油状物の形態で得た (LC/MS 分析測定値: Tr = 3.49 分; [M+H]⁺ = 443.09)。

【0269】

〔実施例 84〕

N-[3-(1H-インドール-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

N-[3-(1H-インドール-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち: 2 量体形態の N-t-ブトキシカルボニルインドール-2-ボロン酸 213.3 mg および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 243 μl、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0] 63.4 mg をジメチルホルムアミド 4.5 ml 中の t-ブチル 3-ヨード-5-(N-t-ブトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)インダゾールカルボキシレート 150 mg の溶液に添加した。懸濁液を 18 時間 120 程度に加熱した。20 程度の温度に冷却した後、触媒をセライト^(R) 535 の入った焼結ガラスを通して濾過し、濾液をロータリーエバポレータ中で減圧下に濃縮乾固した。反応粗製物を質量検出器に連結した分取 HPLC クロマトグラフィーにより精製した (LC/MS、条件 A)。期待される生成物を含有する画分を合わせて濃縮し、次にジクロロメタン 10 ml に溶解することによりトリフルオロ酢酸塩から塩基を遊離させ、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 10 ml で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させた。このようにして N-[3-(1H-インドール-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド 60.5 mg を融点 172 ~ 174 の白色固体の形態で得た (LC/MS 分析測定値: Tr = 3.73 分; [M+H]⁺ = 473.07)。

【0270】

t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ) インダゾールカルボキシレートは実施例 8 2 に記載の通り、5 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール 2 g および 3 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド 2 . 2 1 g から得ることができた。中間体化合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した (溶離剤 9 9 / 1 ジクロロメタン / メタノール ; R f = 0 . 5) 。得られた淡黄色の粉末 (1 . 8 5 g) を次に記載した方法に従ってジ - t - ブチルジカーボネート 2 . 5 g で処理した。フラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 = ジクロロメタン ; R f = 0 . 3) で精製した後、t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ) インダゾールカルボキシレート 2 . 3 1 g を融点 1 1 0 の白色固体の形態で収集した (L C / M S 分析 : T r = 4 . 5 2 分 ; [M + H] ⁺ = 6 8 3 . 9 7 ; [M + H] ⁺ - t - ブチル = 6 2 7 . 9 3) 。

10

【0271】

〔実施例 8 5〕

3 - フルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

3 - フルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドは以下の通り製造することができた。即ち：2 量体形態の N - t - ブトキシカルボニルインドール - 2 - ボロン酸 2 3 6 m g 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 7 0 . 2 m g および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 2 9 0 μ l をジメチルホルムアミド 5 m l 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1 H - インダゾールカルボキシレート 1 5 0 m g の溶液に添加した。媒体を 1 5 時間 1 2 0 程度の温度で加熱した。触媒をセライト^(R) 5 3 5 を通して濾過し、溶媒を蒸発させた後、粗製物を分取 L C / M S (条件 A) により精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮し、次に得られた生成物をジクロロメタン 3 m l に溶解し、次に炭酸水素ナトリウム飽和溶液 3 m l で中和した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。3 - フルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 4 5 . 9 m g を 1 3 4 で分解する黒色固体の形態で収集した (L C / M S 分析 : T r = 3 . 5 6 分 ; [M + H] ⁺ = 4 0 7 . 1 3) 。

20

30

【0272】

〔実施例 8 6〕

4 - ジメチルアミノ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

4 - ジメチルアミノ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドは以下の通り製造することができた。即ち：2 量体形態の N - t - ブトキシカルボニルインドール - 2 - ボロン酸 2 1 1 . 5 m g 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 6 2 . 8 m g および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 2 4 0 μ l をジメチルホルムアミド 4 . 5 m l 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - インダゾールカルボキシレート 1 5 0 m g の溶液に添加した。媒体を 1 5 時間 1 2 0 程度の温度で加熱した。触媒をセライト^(R) 5 3 5 を通して濾過し、溶媒を蒸発させた後、粗製物を分取 L C / M S (条件 A) により精製した。期待される生成物を含有する画分を濃縮し、次に得られた生成物をジクロロメタン 3 m l に溶解し、次に炭酸水素ナトリウム飽和溶液 3 m l で中和した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。4 - ジメチルアミノ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 1 0 . 6 m g を黄色油状物の形態で収集した (L C / M S 分析 : T r = 3 . 8 0 分 ; [M + H] ⁺ = 5 0 4 . 0 9) 。

40

50

【0273】

t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - インダゾールカルボキシレートは実施例 8 5 に記載の通り 5 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール 2 g およびペンタフルオロベンゼンスルホニルクロリド 1 . 1 3 m l から製造することができた。フラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 9 8 / 2 体積ジクロロメタン / メタノール) による精製によりオレンジ色の固体 1 . 7 7 g を得た。次にこの化合物をジ - t - ブチルジカーボネート 1 . 8 9 g で実施例 8 2 に記載の操作法に従って処理した。反応粗製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した (ジクロロメタン ; R f = 0 . 6 3) 。 t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロベンゼンスルホニルアミノ) - インダゾールカルボキシレート 8 0 0 m g をピンク色味を帯びた固体の形態で収集した。

¹H N.M.R. (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, ppm) : 1.36 (s: 9H); 1.69 (s: 9H); 7.61 (d, J = 2 Hz: 1H); 7.70 (dd, J=9および2Hz: 1H); 8.20 (d, J=9 Hz: 1H)。

【0274】

[実施例 8 7]

{ N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] } チオフェン - 2 - スルホンアミド
 { N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] } チオフェン - 2 - スルホンアミドは以下の通り製造することができた。即ち：2 量体形態の N - t - ブトキシカルボニルインドール - 2 - ボロン酸 2 5 0 . 3 m g 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 7 4 . 3 m g および炭酸水素ナトリウム飽和溶液 2 9 0 μ l をジメチルホルムアミド 5 m l 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - チオフェンスルホニルアミノ) インダゾールカルボキシレート 1 5 5 . 8 m g の溶液に添加した。媒体を 1 5 時間 1 2 0 程度の温度で加熱した。触媒をセライト^(R) 5 3 5 を通して濾過し、溶媒を蒸発させた後、粗製物を分取 LC / MS (条件 A) により精製した。期待される生成物を含有する画分を減圧下に濃縮乾固し、次に得られた生成物をジクロロメタン 3 m l に溶解し、次に炭酸水素ナトリウム飽和溶液 3 m l で中和した。有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、溶媒を蒸発除去した。{ N - [3 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] } チオフェン - 2 - スルホンアミド 2 4 . 3 m g を 1 3 0 で分解するベージュ色の固体の形態で収集した (分析 : LC / MS Tr = 3 . 4 6 分 ; [M + H] ⁺ = 3 9 5 . 0 9) 。

【0275】

t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - チオフェンスルホニルアミノ) インダゾールカルボキシレートは実施例 8 5 に記載の通り、5 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール 2 g およびチオフェン - 2 - スルホニルクロリド 1 . 6 1 g から製造することができた。中間体粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (9 8 / 2 体積ジクロロメタン / メタノール) で精製し、得られたオレンジ色の固体 2 . 3 0 g を次にジ - t - ブチルジカーボネート 3 . 7 1 g で操作法に従って処理した。フラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン) で精製した後、t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - チオフェンスルホニルアミノ) インダゾールカルボキシレート 3 . 1 5 g を融点 1 6 3 の白色固体の形態で得た (LC / MS 分析 : Tr = 4 . 3 4 分 ; [M + H] ⁺ = 6 0 5 . 9 3 ; [M + H] ⁺ - t - ブチル = 5 4 9 . 9 0) 。

【0276】

[実施例 8 8]

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルスルファニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
 2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルスルファニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：5 N の塩酸水溶液 3 . 8 m l を無水エタノール 1 1 . 5 m l 中の 2 - メチルスルホニル - N - [3 - フェニ

ルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 0 . 3 8 g の懸濁液に滴加した。次に反応混合物を 3 0 分間還流し、次に 2 0 程度の温度に冷却した。5 N の水酸化ナトリウム水溶液 4 . 6 m l を添加し、混合物を攪拌した。次に混合物を 4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固し、残存物を酢酸エチル 3 0 m l および水 2 5 m l の混合物に溶解した。安定化した後、水相を酢酸エチル 3 0 m l で 2 回抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、3 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ (粒径 2 0 ~ 4 0 μ m) 2 5 g のカートリッジ上のアルゴン圧力下 (5 0 k P a) のクロマトグラフィーにより精製し、順次、純粋なジクロロメタン、次いでジクロロメタン / メタノール (9 9 / 1 体積) 混合物で溶離した。期待される生成物を含む画分を合わせ、3 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた固体を 3 S ブラックの存在下イソプロパノール 2 m l に溶解し、熱条件下に溶解させ、混合物を濾紙を通して濾過した。2 0 程度の温度に冷却した後、混合物を 3 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルスルファニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 9 8 m g を融点 1 9 5 の白色泡状物の形態で得た。

(分析 $C_{20}H_{17}N_3O_4S_3$ % 計算値 C: 52.27, H: 3.73, N: 9.14, O: 13.93, S: 20.93 ; % 実測値 C: 56.52, H: 5.54, N: 7.54, S: 16.89) 。

【 0 2 7 7 】

2 - メチルスルホニル - N - [3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 0 . 4 4 g をピリジン 1 0 m l 中の 5 - アミノ - 3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0 . 6 1 g の溶液にアルゴン下 0 程度の温度で添加した。次に反応混合物を 0 程度の温度で 1 時間、そして次に 2 0 程度の温度で 2 時間攪拌した。焼結ガラスを通して濾過した後、濾液を酢酸エチル 4 5 m l および水 3 0 m l の混合物で希釈した。安定化した後、有機相を水 3 0 m l で 2 回洗浄した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、2 5 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ (粒径 2 0 ~ 4 0 μ m) 1 5 0 g のカートリッジ上のアルゴン圧力下 (5 0 k P a) のクロマトグラフィーにより精製し、順次、シクロヘキサン / 酢酸エチル (9 0 / 1 0 ; 8 5 / 1 5 ; 7 0 / 3 0 体積) 混合物で溶離した。期待される生成物を含む画分を合わせ、2 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - [3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 0 . 6 8 g をバーガンディー色のペースト状物の形態で得た (R f = 0 . 3 5 、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル (7 0 / 3 0 体積)) 。

【 0 2 7 8 】

5 - アミノ - 3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：1 0 % P d / C 4 0 m g を含有する酢酸エチル 1 6 m l 中の 5 - ニトロ - 3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0 . 4 g の溶液を 1 8 時間 2 5 程度の温度で 2 0 0 k P a の圧力下に水素添加した。アルゴン下にセライト^(R)を通して触媒を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、濾液を 2 5 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして粗製の 5 - アミノ - 3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0 . 3 3 g をバーガンディー色の油状物の形態で得た。5 - ニトロ - 3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 1 . 1 g を用いた 2 回目の試みにより、同様にして粗製の 5 - アミノ - 3 - フェニルスルファニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0 . 9 9 g をバーガンディー色の

油状物の形態で得た。2回分の粗生成物を合わせ、シリカ（粒径40～63 μm ）53gのカラム上のアルゴン圧力下（50kPa）のクロマトグラフィーにより精製し、順次、純粋なシクロヘキサン、次いでシクロヘキサン/酢酸エチル（97/3；95/5；90/10；80/20体積）混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、30程度の温度で減圧下（2kPa）に濃縮乾固した。このようにして5-アミノ-3-フェニルスルファニル-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾール0.78gをパーガンディー色の油状物の形態で得た（EI質量分析： m/z 371（ M^+ ）（ベースピーク））。

【0279】

5-ニトロ-3-フェニルスルファニル-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：3-ヨード-5-ニトロ-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾール2g、次いでナトリウムチオフェネート0.88gをアルゴン下、トルエン40ml中の酢酸パラジウム0.11g、（R）-（+）-2,2'-ビス（ジ-p-トリルホスフィノ）-1,1'-ピナフチル0.36gおよびナトリウムt-ブトキシド0.64gの溶液に添加した。反応混合物を21時間80程度の温度で加熱し、次に20程度の温度に冷却した。酢酸エチル100mlおよび水80mlで希釈し、安定化した後、水相を酢酸エチル100mlで抽出した。有機抽出液を合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液60mlで洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、そして次に25程度の温度で減圧下（2kPa）に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ（粒径15～35 μm ）を通して濾過し、純粋なジクロロメタンで溶離した。濾液を20程度の温度で減圧下（2kPa）に濃縮乾固した。残存物をシリカ（粒径40～63 μm ）80gのカラム上のアルゴン圧力下（50kPa）のクロマトグラフィーで精製し、順次、純粋なシクロヘキサン、次いでシクロヘキサン/酢酸エチル（95/5；90/10体積）混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、25程度の温度で減圧下（2kPa）に濃縮乾固した。このようにして5-ニトロ-3-フェニルスルファニル-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾール1.08gをオレンジ色の油状物の形態で得た（ $R_f = 0.35$ 、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル（80/20体積））。

【0280】

3-ヨード-5-ニトロ-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：水酸化カリウムペレット30gを0程度の温度で水30mlに添加した。完全に溶解した後、3-ヨード-5-ニトロ-1H-インダゾール7g、ジクロロメタン50mlそして次に臭化テトラブチルアンモニウム82mgを添加した。反応混合物を0程度の温度で攪拌し、15分間かけて2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド5mlを添加した。反応混合物を1.5時間0程度の温度で攪拌し、次に水150mlを添加し、そして混合物を20程度の温度で再加熱した。安定化した後、水相をジクロロメタン70mlで2回抽出した。有機抽出液を合わせ、水70mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に25程度の温度で減圧下（2kPa）に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をジイソプロピルエーテル40mlに溶解し、濾紙を通して熱条件下に濾過し、次に再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、ジイソプロピルエーテル10mlで2回洗浄し、次に20程度の温度で減圧下（2kPa）に乾燥した。このようにして3-ヨード-5-ニトロ-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾール4.6gを黄色固体の形態で得た（ $R_f = 0.4$ 、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル（80/20体積））。

【0281】

〔実施例89〕

2-メチルスルホニル-N-（3-フェニルエチニル-1H-インダゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルエチニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 0 . 2 3 g をアルゴン下 0 程度の温度で、ピリジン 3 . 5 m l 中の 5 - アミノ - 3 - フェニルエチニル - 1 H - インダゾール 0 . 2 g の溶液に添加した。次に反応混合物を 0 程度の温度で 1 . 5 時間、次に 2 0 程度の温度で 2 時間攪拌し、次に水 1 0 m l で希釈した。安定化した後、水相を酢酸エチル 1 5 m l で 3 回洗浄した。有機抽出液を合わせ、水 5 m l で 3 回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に、2 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ (粒径 2 0 ~ 4 0 μ m) 2 5 g のカートリッジ上のアルゴン圧力下 (5 0 k P a) のクロマトグラフィーにより精製し、純粋なジクロロメタン、次いで順次、ジクロロメタン / メタノール (9 9 . 5 / 0 . 5 ; 9 9 / 1 体積) 混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、2 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。残存物を 3 S ブラックの存在下イソプロパノール 5 m l から再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、部分的に乾燥し、次に 2 時間 5 0 程度の温度で減圧下 (3 k P a) に乾燥した。2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニルエチニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 6 6 m g を融点 1 9 8 のオフホワイトの粉末の形態で得た。

(分析 $C_{22}H_{17}N_3O_4S_2$ % 計算値 C: 58.52, H: 3.79, N: 9.31, O: 14.17, S: 14.20; % 実測値 C: 58.37, H: 3.88, N: 9.11, S: 13.73)。

【 0 2 8 2 】

5 - アミノ - 3 - フェニルエチニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：水 1 8 m l 、 1 2 N の塩酸水溶液 0 . 2 m l 、 および、鉄粉 0 . 3 6 g を溶媒還流温度の無水エタノール 1 5 m l 中の 5 - ニトロ - 3 - フェニルエチニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0 . 8 4 g の溶液に添加した。次に反応混合物を 4 時間溶媒の還流温度で攪拌し、次に 2 0 程度の温度に冷却した。セライト^(R)を通して濾過し、無水エタノールで洗浄した後、濾液を 3 5 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ (粒径 4 0 ~ 6 3 μ m) 6 0 g のカラム上のアルゴン圧力下 (5 0 k P a) のクロマトグラフィーで精製し、順次シクロヘキサン / 酢酸エチル (9 5 / 5 ; 9 0 / 1 0 ; 8 0 / 2 0 ; 7 0 / 3 0 ; 6 0 / 4 0 ; 5 0 / 5 0 ; 3 0 / 7 0 体積) 混合物で、次に純粋な酢酸エチルで、そして最後に純粋なエタノールで溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、3 5 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして 5 - アミノ - 3 - フェニルエチニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0 . 1 1 g を茶色油状物の形態で得た (R f = 0 . 4 7 、 シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル (6 0 / 4 0 体積)) 。 5 - アミノ - 3 - フェニルエチニル - 1 H - インダゾール 0 . 2 g は茶色油状物の形態で得られた (R f = 0 . 1 7 、 シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル (6 0 / 4 0 体積)) 。

【 0 2 8 3 】

5 - ニトロ - 3 - フェニルエチニル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：トリフェニルホスフィン 0 . 1 6 g 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 0 . 5 4 g およびヨウ化銅 0 . 2 7 g を、アルゴン下、アセトニトリル 2 0 0 m l 中の 3 - ヨード - 5 - ニトロ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 3 g の溶液に添加した。1 0 分間攪拌した後、フェニルアセチレン 1 . 5 7 m l およびトリエチルアミン 2 m l を添加し、次に反応混合物を 1 6 時間還流した。2 0 程度の温度に冷却した後、反応混合物を 3 5 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。残存物をジクロロメタン 1 5 0 m l に溶解し、次に水 1 2 0 m l で 2 回洗浄した。水相を合わせ、ジクロロメタン 1 0 0 m l で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に 3 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。残存物をシリカ (粒

10

20

30

40

50

径40～63 μm)200gのカラム上のアルゴン圧力下(50kPa)のクロマトグラフィで精製し、順次、純粋なシクロヘキサン、次いでシクロヘキサン/酢酸エチル(98/2;97/3;95/5;90/10体積)混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、35程度の温度で減圧下(2kPa)に濃縮乾固した。このようにして5-ニトロ-3-フェニルエチニル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-インダゾール2.31gを融点88の茶色固体の形態で得た。

【0284】

〔実施例90〕

2-メチルスルホニル-N-(3-フェネチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

2-メチルスルホニル-N-(3-フェネチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：5Nの塩酸水溶液5.6mlを無水エタノール17ml中の2-メチルスルホニル-N-[3-フェネチル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド0.56gの懸濁液に滴加した。次に反応混合物を30分間還流し、次に20程度の温度に冷却した。次に5Nの水酸化ナトリウム水溶液6.8mlを添加し、混合物を攪拌した。次に混合物を40程度の温度で減圧下(2kPa)に濃縮乾固し、そして残存物を酢酸エチル35mlおよび水50mlの混合物に溶解した。安定化の後、水相を酢酸エチル30mlで2回抽出した。有機抽出液を合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液20mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、30程度の温度で減圧下(2kPa)に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ(粒径40～63 μm)75gのカラム上のアルゴン圧力下(50kPa)のクロマトグラフィで精製し、ジクロロメタン/メタノール(98/2体積)混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、30程度の温度で減圧下(2kPa)に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ(粒径40～63 μm)のカラム上のアルゴン圧力下(50kPa)のクロマトグラフィで再精製し、シクロヘキサン/酢酸エチル(70/30体積)混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、30程度の温度で減圧下(2kPa)に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をジイソプロピルエーテル15mlに溶解し、磨砕し、濾過し、次に乾燥した。このようにして2-メチルスルホニル-N-(3-フェネチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド130mgを融点192の白色固体の形態で得た(CI質量分析： m/z 456(M+H)⁺)。

20

30

【0285】

2-メチルスルホニル-N-[3-フェネチル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド0.6gをアルゴン下0程度の温度で、ピリジン13ml中の5-アミノ-3-フェネチル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-インダゾール0.83gの溶液に少しずつ添加した。次に反応混合物を0程度の温度で0.5時間、次いで20程度の温度で2時間攪拌し、次に水13mlで希釈した。安定化の後、水相を酢酸エチル30mlで3回抽出した。有機抽出液を合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液15mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に40程度の温度で減圧下(2kPa)に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ(粒径20～40 μm)70gのカートリッジ上のアルゴン圧力下(50kPa)のクロマトグラフィにより精製し、順次、純粋なシクロヘキサン、次いでシクロヘキサン/酢酸エチル(80/20体積)混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、25程度の温度で減圧下(2kPa)に濃縮乾固した。このようにして2-メチルスルホニル-N-[3-フェネチル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド0.56gを茶色ペースト状物の形態で得た(Rf=0.32、シリカゲル薄層クロマトグラフィ、溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル(70/30体積

40

50

))。

【0286】

5 - アミノ - 3 - フェネチル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：10% Pd / C 100 mg を含有する無水エタノール 50 ml および水 2 ml の混合物中の 5 - アミノ - 3 - フェニルエチル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0.9 g の溶液を 21.5 時間 25 程度の温度で 1000 kPa の圧力下に水素化した。アルゴン下セライト^(R)を通して触媒を濾過し、エタノールで洗浄した後、濾液を 40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。このようにして粗製の 5 - アミノ - 3 - フェネチル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1 H - インダゾール 0.83 g を茶色油状物の形態で得た (CI 質量分析：m / z 368 (M + H)⁺)。

【0287】

[実施例 91]

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (3 - トリメチルシラニルエチニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

2 - メチルスルホニル - N - [3 - (3 - トリメチルシラニルエチニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：トリメチルシリルアセチレン 0.28 g、ヨウ化銅 0.06 g、トリフェニルホスフィン 0.03 g、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.11 g およびトリエチルアミン 0.29 g を順次、アルゴン下、アセトニトリル 45 ml 中の N - [3 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド 0.73 g の溶液に添加した。反応混合物を 16 時間還流した。20 程度の温度に冷却した後、水 100 ml を反応混合物に添加し、これを安定化させた。水相を酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に 40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。残存物をシリカ (粒径 40 ~ 63 μm) カラム上のクロマトグラフィーにより精製し、純粋なジクロロメタンで溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。残存物を X TerraTM 型の C₁₈ グラフトシリカカラム (粒径 5 μm ; 長さ x 直径 = 100 x 30 mm) 上の HPLC クロマトグラフィー / MS で再精製し、20 ml / 分の流量でアセトニトリル / 水 (65 / 35 体積) 混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。残存物を酢酸エチル 20 ml に溶解し、3S ブラックおよび硫酸マグネシウムの存在下に再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、洗浄し、部分的に乾燥し、次に乾燥した。このようにして 2 - メチルスルホニル - N - [3 - (3 - トリメチルシラニルエチニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド 0.05 g を融点 110 の白色結晶性固体の形態で得た (分析 LC / MS Tr : 4.25 分 ; [M⁺] = 523)。

【0288】

N - [3 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：(3 - プロモフェニル) ボロン酸 1.6 g、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 8.7 ml およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [0] 0.11 g を順次、アルゴン雰囲気下に維持した、ジメチルホルムアミド 90 ml 中の t - ブチル 3 - ヨード - 5 - (2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレート 2.3 g の懸濁液に添加した。反応混合物を 5 時間還流した。20 程度の温度に冷却した後、反応混合物を水 200 ml で加水分解し、酢酸エチル 200 ml、次いで 100 ml で抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に 40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。このようにして得られた茶色油状物をシリカカラム (粒径 63 ~ 200 μm) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン / メタノール (99 / 1 体積) 混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、

40 程度の温度で減圧下(2 kPa)に濃縮乾固した。このようにしてN-[3-(3-プロモフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド1.4 gを黄色ラック状物の形態で得た。この生成物を溶離剤として純粋なジクロロメタンを用いるシリカカラム(粒径63~200 μm)上のクロマトグラフィーにより再精製した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下(2 kPa)に濃縮乾固した。N-[3-(3-プロモフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド0.73 gを融点104 の白色泡状物の形態で得た。

【0289】

〔実施例92〕

2-メチルスルホニル-N-(6-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

2-メチルスルホニル-N-(6-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド0.45 gをアルゴン下0 程度の温度でピリジン35 ml中の5-アミノ-6-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール0.4 gの溶液に添加した。次に反応混合物を0 程度の温度で10分間、次いで20 程度の温度で16時間攪拌し、次に水50 mlで希釈した。安定化させた後、水相を酢酸エチル50 ml、次いで25 mlで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に40 程度の温度で減圧下(2 kPa)に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカカラム(粒径63~200 μm)上のクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール(99/1体積)混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下(2 kPa)に濃縮乾固した。残存物を溶解し、ジエチルエーテル20 mlから再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、ジイソプロピルエーテル10 mlで2回洗浄し、部分的に乾燥し、次に50 程度の温度で減圧下(3 kPa)に乾燥した。2-メチルスルホニル-N-(6-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド0.27 gを融点239 のベージュ色の粉末の形態で得た。

(分析 $C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$ % 計算値 C: 57.13, H: 4.34, N: 9.52, O: 14.49, S: 14.52; % 実測値 C: 56.66, H: 4.52, N: 9.41, S: 14.15)。

【0290】

5-アミノ-6-メチル-3-フェニル-1H-インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：水0.5 mlおよび12 Nの塩酸水溶液0.18 mlをエタノール30 ml中の6-メチル-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インダゾール0.53 gの溶液に添加した。次に反応混合物を溶媒還流温度で加熱し、鉄粉0.36 gを2工程で添加した。次に反応混合物を4.5時間溶媒還流温度で攪拌し、次に20 程度の温度に冷却し、氷冷水50 mlで処理した。次に混合物を32%水酸化アンモニア水溶液で11程度のpHまで塩基性化した。安定化した後、水相を酢酸エチル50 mlで1回、次いで25 mlで2回抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、40 程度の温度で減圧下(2 kPa)に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカカラム(粒径63~200 μm)上のクロマトグラフィーにより精製し、シクロヘキサン/酢酸エチル(75/25体積)混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下(2 kPa)に濃縮乾固した。このようにして5-アミノ-6-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール0.4 gを融点133 のベージュ色の結晶性固体の形態で得た。

【0291】

6-メチル-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インダゾールは以下の通り得ることができた。即ち：硝酸カリウム0.43 gを0 程度の温度に冷却した98%硫酸水溶液8 ml中の6-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール0.8 gの溶液に5分間かけて添加した。反応混合物を5分間0 程度の温度で攪拌し、次に10分間35~40 程度

10

20

30

40

50

の温度で加熱し、再度 0 程度の温度に冷却し、1 時間攪拌した。次に混合物を氷 50 g に注ぎ込み、1 時間 0 程度の温度で攪拌し、次に焼結ガラスを通して濾過した。得られた固体を水 30 ml で 3 回洗浄し、部分的に乾燥し、次に酢酸エチル 100 ml に再溶解し、混合物を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に 40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカカラム (粒径 40 ~ 63 μm) 上のクロマトグラフィーにより精製し、順次、シクロヘキサン / 酢酸エチル (90 / 10 ; 80 / 20 体積) 混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。このようにして 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 0.46 g を融点 164 の黄色結晶性固体の形態で得た。

10

6 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - インダゾールは実施例 1 に記載の通り、6 - メチル - 1 H - インダゾールのヨウ素化、次いで、実施例 4 に記載の Suzuki 型の反応により得ることができた。6 - メチル - 1 H - インダゾールは J. Heterocycl. Chem. 1984, 21 (4), 1063 に記載の通り製造することができた。

【0292】

〔実施例 93〕

5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは実施例 2 に記載の通り、5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 0.52 g、ピリジン 5 ml および 5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 0.68 g から製造することができた。得られた残存物をシリカ (粒径 40 ~ 63 μm) 50 g のカラム上のクロマトグラフィーにより精製し、純粋なジクロロメタンで溶離した。アセトニトリル 5 ml から再結晶し、アセトニトリル、次いでジソプロピルエーテルで洗浄した後、5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニル - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 5 ml を融点 224 の白色固体の形態で得た。

20

(分析: $C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$, % 計算値 C: 53.92, H: 3.62, F: 4.26, N: 9.43, O: 14.37, S: 14.40 % 実測値 C: 53.74, H: 3.31, N: 9.35, S: 14.10)。

【0293】

5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリドは以下の通り得ることができた。即ち: 濃塩酸水溶液 4.2 ml を 100% 酢酸 3.7 ml 中の 5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニルフェニルアミン 1 g の溶液に添加した。反応混合物を -5 程度の温度に冷却し、次に水 0.63 ml 中の硝酸ナトリウム 0.4 g の溶液を滴加した。反応混合物を 20 分間 -10 程度の温度で攪拌し、次に 1 時間二酸化イオウでパージした。次に水 0.6 ml 中の塩化銅 (II) 0.53 g の溶液を -5 程度の温度で添加し、2 分後に、100% 酢酸 6.9 ml を添加し、次いで二酸化イオウによるパージを再開した。40 分後、パージを停止し、混合物を 20 程度の温度で再度加熱したままとし、次に 1.5 時間攪拌した。次に反応混合物をウォーターバス中で加温することにより過剰な二酸化イオウを除去し、次にこれを 40 程度の温度で減圧下 (2 kPa) に濃縮乾固した。粗製の 5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロリド 2 g が黄土色固体の形態で得られ、これはその後の工程に直接使用した (Rf = 0.5、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤: ジクロロメタン)。

30

40

【0294】

5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニルフェニルアミンは以下の通り得ることができた。即ち: 水 1.25 ml および 12 N の塩酸水溶液 0.47 ml をエタノール 80 ml 中の 4 - フルオロ - 1 - メチルスルホニル - 2 - ニトロベンゼン 1.2 g の溶液に添加した。次に反応混合物を溶媒還流温度で加熱し、鉄粉 0.92 g を少しずつ添加した。次に反応混合物を 2 時間溶媒還流温度で、次に 16 時間 20 程度の温度で攪拌した。次に焼結ガラスを通して濾過し、固体をエタノールで洗浄した。濾液を 40 程度の温度で減圧下 (

50

2 k P a) に濃縮乾固した。残存物を水および酢酸エチルの混合物に溶解し、次に炭酸水素ナトリウム水溶液で 1 0 程度の p H まで塩基性化し、安定化させた。水相を酢酸エチル 5 0 m l で 4 回抽出した。有機抽出液を合わせ、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、3 S ブラックで処理し、濾過し、次に 4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして 5 - フルオロ - 2 - メチルスルホニルフェニルアミン 1 g を結晶化するベージュ色の固体の形態で得た (R f = 0 . 3 3 、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：ジクロロメタン) 。

【 0 2 9 5 】

4 - フルオロ - 1 - メチルスルホニル - 2 - ニトロベンゼンは以下の通り得ることができた。即ち：ジクロロメタン 1 5 m l 中の 4 - フルオロ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - ニトロベンゼン 1 . 3 g をアルゴン下 - 5 程度の温度で攪拌したジクロロメタン 1 5 m l 中の 3 - クロロ - パーオキシ安息香酸 1 . 5 g の懸濁液に滴加した。次に反応混合物を 3 0 分間 0 程度の温度で攪拌し、次に 2 0 程度の温度で再加熱した。次に焼結ガラスを通して濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、3 S ブラックで処理し、濾過し、次に 4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ (粒径 4 0 ~ 6 3 μ m) 1 2 5 g のカラム上のクロマトグラフィーで精製し、純粋なジクロロメタンで溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして 4 - フルオロ - 1 - メチルスルホニル - 2 - ニトロベンゼン 1 . 2 g を黄色泡状物の形態で得た (R f = 0 . 4 3 、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：ジクロロメタン) 。

10

20

【 0 2 9 6 】

4 - フルオロ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - ニトロベンゼンは以下の通り得ることができた。即ち：モノパーオキシフタル酸マグネシウム 4 . 7 g をアルゴン下、メタノール 6 m l およびジクロロメタン 3 0 m l 中の 4 - フルオロ - 1 - メチルスルファニル - 2 - ニトロベンゼン 1 . 9 g の溶液に少しずつ添加した。次に反応混合物を 3 時間 2 0 程度の温度で攪拌し、次に焼結ガラスを通して濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、3 S ブラックで処理し、濾過し、4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカ (粒径 4 0 ~ 6 3 μ m) 1 2 5 g のカラム上のクロマトグラフィーにより精製し、純粋なジクロロメタンで溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして 4 - フルオロ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - ニトロベンゼン 1 . 3 g を黄色泡状物の形態で得た (R f = 0 . 2 3 、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、溶離剤：ジクロロメタン / 酢酸エチル 9 0 / 1 0) 。

30

4 - フルオロ - 1 - メチルスルファニル - 2 - ニトロベンゼンは J . F l u o r i n e C h e m . 1 9 8 1 , 1 7 , 2 3 3 に従って製造することができた。

【 0 2 9 7 】

〔 実施例 9 4 〕

4 - アミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

4 - アミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：5 N の塩酸水溶液 1 . 5 m l を 9 5 % エタノール 6 m l 中の N - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) スルファモイル] フェニル] アセトアミド 0 . 3 g の懸濁液に添加した。次に反応混合物を 3 0 分間還流し、次に 3 2 % 水酸化アンモニウム水溶液 1 m l を反応混合物に添加し、次にこれを順次、酢酸エチル 3 0 m l および 1 5 m l で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、4 0 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカカラム (粒径 4 0 ~ 6 3 μ m) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン / メタノール (9 5 / 5 体積) 混合物で溶離した。期

50

待される生成物を含有する画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下(2 k P a)に濃縮乾固した。このようにして得られた固体を3 Sブラックの存在下エタノール9 m lに溶解し、熱条件下に溶解し、混合物を焼結ガラスを通して熱条件下に濾過し、次に再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、95%エタノール0.5 m lで、次いでジイソプロピルエーテル2 m lで2回洗浄し、部分的に乾燥し、次に50 程度の温度で減圧下(3 k P a)に乾燥した。このようにして4 - アミノ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミド70 m gを融点249 の薄いベージュ色の粉末の形態で得た(CI質量分析:m/z 365 (M + H)⁺)。

【0298】

〔実施例95〕

N - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)スルファモイル]フェニル]アセトアミド

N - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)スルファモイル]フェニル]アセトアミドは実施例2に記載の通り、5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール0.45 g、ピリジン42 m lおよび4 - アセチルアミノベンゼンスルホニルクロリド0.5 gから製造することができた。得られた残存物をシリカカラム(粒径63 ~ 200 μ m)上のクロマトグラフィーにより精製し、順次、ジクロロメタン/メタノール(98.5 / 1.5; 95 / 5体積)混合物で溶離した。このようにしてN - [4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)スルファモイル]フェニル]アセトアミド0.45 gを融点167 の紫色結晶性固体の形態で得た(EI質量分析:m/z 406 (M⁺), m/z 208 (ベースピーク))。

【0299】

〔実施例96〕

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミドは実施例2に記載の通り5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール0.5 g、ピリジン45 m lおよびピリジン - 3 - スルホニルクロリド0.46 gから製造することができた。得られた残存物をシリカカラム(粒径40 ~ 63 μ m)上のクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール(97.5 / 2.5体積)混合物で溶離した。このようにして得られた固体を3 Sブラックの存在下アセトニトリル20 m lに溶解し、熱条件下に溶解し、混合物を焼結ガラスを通して熱条件下に濾過し、次に再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、アセトニトリル2.5 m lで2回、次いでジイソプロピルエーテル5 m lで洗浄し、部分的に乾燥し、次に50 程度の温度で減圧下(3 k P a)に乾燥した。このようにしてN - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド0.35 gを融点225 の白色結晶性固体の形態で得た。

(分析: C₁₈H₁₄N₄O₂S, % 計算値 C: 61.7, H: 4.03 N: 15.99, O: 9.13, S: 9.15 % 実測値 C: 61.58, H: 4.01, N: 16.16, S: 9.18)。

【0300】

〔実施例97〕

3 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミド

3 - ニトロ - N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち: 3 - ニチロベンゼンスルホニルクロリド0.89 gをアルゴン下0 程度の温度で、THF 15 m l中の5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール0.7 gの溶液に添加した。反応混合物を0 程度の温度に冷却し、次にTHF 4 m l中のピリジン0.33 m lの溶液を10分間かけて添加した。反応混合物を0.5時間0 程度の温度で、次に3時間20 程度の温度で攪拌した。次に水70 m lおよび酢酸エチル30 m lで希釈した。安定化の後、有機相を水50 m lで3回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に40 程度の温度で減圧下(2 k P a

10

20

30

40

50

に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカカラム（粒径63～200 μm）上のクロマトグラフィーにより精製し、純粋なジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール（98/2体積）混合物で溶離した。期待される生成物を含有する画分を合わせ、40程度の温度で減圧下（2kPa）に濃縮乾固した。残存物をイソプロパノール20mlに溶解し、焼結ガラスを通して濾過した。固体をジイソプロピルエーテル10mlで洗浄し、部分的に乾燥し、次に乾燥した。このようにして3-ニトロ-N-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド0.41gを融点228の白色粉末の形態で得た。

（分析：C₁₉H₁₄N₄O₄S（0.44CH₂Cl₂）, % 計算値 C: 57.85, H: 3.58 N: 14.21, O: 16.23 S: 8.13 % 実測値 C: 57.84, H: 3.19, N: 14.22, S: 7.81）。

10

【0301】

〔実施例98〕

3-アミノ-N-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド

3-アミノ-N-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：塩酸水溶液0.06mlを無水エタノール15mlおよび水0.3ml中の3-ニトロ-N-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド0.28gの溶液に添加した。反応混合物を還流し、次に鉄粉0.12gを少しずつ添加した。反応混合物を2時間還流し、次に20程度の温度に冷却した。水30mlを混合物に添加し、これをセライト^(R)を通して濾過し、固体を水、次いで酢酸エチルで洗浄した。濾液を12程度のpHとなるまで32%水酸化アンモニウム水溶液で塩基性化し、次に酢酸エチル20mlで3回抽出した。有機抽出液を合わせ、水10mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に40程度の温度で減圧下（2kPa）に濃縮乾固した。固体残存物を順次、ジイソプロピルエーテル、次いでジクロロメタンで洗浄し、部分的に乾燥し、そして乾燥した。このようにして3-アミノ-N-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド0.12gを融点205のオフホワイトの粉末の形態で得た。

20

¹H N.M.R. (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, ppm) : 5.57 (幅広い s: 2H); 6.72 (幅広い dd, J=8.5および2 Hz: 1H); 6.85 (幅広い d, J=8.5 Hz: 1H); 6.95 (mt: 1H); 7.15 (mt: 2H); 7.43 (幅広い t, J=7.5 Hz: 1H); 7.49 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.55 (t, J=7.5 Hz: 2H); 7.61 (幅広い d, J=2 Hz: 1H); 7.78 (d, J=7.5 Hz: 2H); 9.95 (分解不能なピーク: 1H)。

30

【0302】

〔実施例99〕

N-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）シクロヘキサンスルホンアミド

N-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）シクロヘキサンスルホンアミドは実施例2に記載の通り、5-アミノ-3-フェニル-1H-インダゾール0.5g、ピリジン45mlおよびシクロヘキシルスルホニルクロリド0.43gから製造することができた。得られた残存物をシリカカラム（粒径40～63 μm）上のクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール（97.5/2.5体積）混合物で溶離した。このようにして得られた固体を3Sブラックの存在下ジクロロメタン40mlに溶解し、熱条件下に溶解し、混合物を焼結ガラスを通して熱条件下に濾過し、次に再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、ジクロロメタン5mlで2回、次いでジイソプロピルエーテル10mlで洗浄し、部分的に乾燥し、次に50程度の温度で減圧下（3kPa）に乾燥した。このようにしてN-（3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）シクロヘキサンスルホンアミド0.2gを融点160の白色結晶性固体の形態で得た（EI質量分析：m/z 355（M⁺）、m/z 208（ベースピーク））。

40

シクロヘキシルスルホニルクロリドはEP0788796A1に従って製造することができた。

【0303】

50

〔実施例 100〕

N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - スルホンアミド
 N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - スルホンアミドは以下の通り得ることができた。即ち：エタンチオール 1.89 g、次いで三フッ化ホウ素エーテレート 1.45 g をアルゴン下、ジクロロメタン 5 ml 中のベンジル 4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) スルファモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 0.5 g の溶液に滴加した。反応混合物を 16 時間 20 程度の温度で攪拌し、次に 40 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。残存物を水 10 ml に溶解し、32% 水酸化アンモニウム水溶液 5 ml で塩基性化し、次に順次、酢酸エチル 30 ml および 15 ml で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、次に 40 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。このようにして得られた残存物をシリカカラム (粒径 40 ~ 63 μ m) 上のクロマトグラフィーにより精製し、順次、ジクロロメタン / メタノール (99 / 1 ; 95 / 5 体積) 混合物で溶離した。期待される生成物を含む画分を合わせ、40 程度の温度で減圧下 (2 k P a) に濃縮乾固した。残存物を 3 S ブラックの存在下アセトニトリル 6 ml に溶解し、熱条件下に溶解し、混合物を焼結ガラスを通して熱条件下に濾過し、次に再結晶させた。結晶を焼結ガラスを通して濾過し、2 回 0.5 ml 次いで 1 ml のアセトニトリルで洗浄し、部分的に乾燥し、次に 50 程度の温度で減圧下 (3 k P a) に乾燥した。このようにして N - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - スルホンアミド 0.04 g を融点 230 の白色結晶性固体の形態で得た。
 (分析 : C₁₈H₂₀N₄O₂S, % 計算値 C: 60.65, H: 5.66 N: 15.72, O: 8.98, S: 9 % 実測値 C : 60.62, H: 5.85, N: 15.39, S: 8.72)。

【0304】

ベンジル 4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) スルファモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートは実施例 2 に記載の通り 5 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール 0.7 g、ピリジン 63 ml およびベンジル 4 - クロロスルホニル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート 1.2 g から製造することができた。得られた残存物をシリカカラム (粒径 40 ~ 63 μ m) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン / メタノール (98.5 / 1.5 体積) 混合物で溶離した。このようにしてベンジル 4 - (3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) スルファモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 0.5 g が黄土色の結晶性固体として得られ、これはその後の工程に直接使用した。

ベンジル 4 - クロロスルホニル - ピペリジン - 1 - カルボキシレートは WO 00 / 46221 に従って製造することができた。

【0305】

〔実施例 101 ~ 104〕

下記物質：

- 4 N - (3 - アリール - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド類；
- N - [3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- N - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；
- 2 - メチルスルホニル - N - [3 - (2 - メチルスルファニルフェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド；

のライブラリの製造。

【0306】

【表 1】

表 1：使用された試薬

MDL 番号	名 称	実験式	分子量
MFCD00051850	3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン ボロン酸	$C_8H_5BF_6O_2$	257,93
MFCD01318138	3,5-ジフルオロフェニルボロン酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157,91
MFCD01318165	(2-メチルチオ)フェニルボロン酸	$C_7H_9BO_2S$	168,02
MFCD01319013	5-インドリルボロン酸	$C_8H_8BNO_2$	160,97

10

【 0 3 0 7 】

上記したボロン酸 (295 μmol) を Bohdan 48 穴ミニブロックの 4 フィルター反応器内に分配し、次にジメチルホルムアミド 2 ml 中の t-ブチル 3-ヨード-5-(N-t-ブトキシカルボニル-2-メチルスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)-インダゾール-1-カルボキシレート 0.1 g の溶液、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 0.32 ml、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 4.3 mg を順次添加した。反応器を閉鎖した後、このようにして得られた反応混合物を 20 時間 105 程度の温度で攪拌した。20 程度の温度に冷却した後、反応混合物を濾過し、次に酢酸エチル 2 ml および水 2 ml で各々で希釈し、攪拌し、安定化させた。有機相を分離し (Myriad Alex 自動装置)、そして、このようにして得られた各試料につき、試料 15 μl を LC/MS で分析し、次にこれらを 40 程度の温度で減圧下 (Genevac HT8 遠心エバポレーター) に濃縮乾固した。残存物を濃度が 0.1 mg/ μl となるようにジメチルスルホキシドに溶解し、相当する溶液を LCMS (条件 B) で精製した。LC/MS で精製した後、期待される生成物を含有する画分を 40 程度の温度で減圧下 (Genevac HT8 遠心エバポレーター) に濃縮乾固し、残存物を計量 (Mettler Toledo Automated Workstation LA200) し、ジメチルスルホキシド中に 10 mM の濃度で溶解し (Zinsser)、次に LC/MS で分析した。満足できる純度の期待される生成物を含有する画分を合わせ、ジメチルスルホキシド 10 μl で希釈した試料 10 μl を LC/MS で分析した。以下の化合物を単離し、その保持時間 (Tr) および分子ピークを質量スペクトルにより定性した。

20

30

【 0 3 0 8 】

【表 2】

実施例	名称	PM	式	UV 純度	Tr(分)	検出した 分子イオン
101	N-[3-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド	563	$C_{22}H_{15}F_6N_3O_4S_2$	96	4,53	564
102	N-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド	463	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	90	4,08	464
103	2-メチルスルホニル-N-[3-(2-メチルスルファニルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	473	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_3$	91	3,87	474
104	N-[3-(1H-インドール-5-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド	466	$C_{22}H_{18}N_4O_4S_2$	93	3,66	467

10

20

【0309】

〔実施例105〕

2-メチルスルホニル-N-(3-オトリル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

2-メチルスルホニル-N-(3-オトリル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは実施例101~104に記載の通り、o-トリルボロン酸40.1mg(4時間加熱)から製造することができた。このようにして10mMのジメチルスルホキシド中の溶液としての2-メチルスルホニル-N-(3-オトリル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド9.3mgを得た($C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$; 分子量441.53; LC/MS分析: UV純度: 93%; Tr分析値: 3.93分; m/z理論値: 441; 検出された分子イオン: 442)。

30

【0310】

〔実施例106~159〕

N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ナフタレン-1-スルホンアミド類54種のライブラリの製造

種々のスルホニルクロリド RSO_2Cl の54溶液の製造:

54種の試薬(表2の1~54行)を計量し、次にテトラヒドロフラン(THF)中またはN-メチルピロリドン(NMP)中に希釈し、0.166モル/リットルの力価の即時使用可能な溶液を得た。

40

【0311】

【表 3】

表 2 : 使用された試薬

	名 称	式	分子量	溶媒
1	ナフタレン-1-スルホニルクロライド	$C_{10}H_7ClO_2S$	226.00	THF
2	ダンシルクロライド	$C_{12}H_{12}ClNO_2S$	269.75	NMP
3	ナフタレン-2-スルホニルクロライド	$C_{10}H_7ClO_2S$	226.68	THF
4	2-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_4ClF_3O_2S$	244.62	THF
5	チオフェン-2-スルホニルクロライド	$C_4H_3ClO_2S_2$	182.65	THF
6	キノリン-8-スルホニルクロライド	$C_9H_6ClNO_2S$	227.67	NMP
7	ベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_5ClO_2S$	176.62	THF
8	2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4ClNO_4S$	221.62	THF
9	2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロライド	$C_{15}H_{23}ClO_2S$	302.86	THF
10	2-メシチレンスルホニルクロライド	$C_9H_{11}ClO_2S$	218.70	THF
11	4-プロモベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4BrClO_2S$	255.52	THF
12	4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4ClFO_2S$	194.61	THF
13	N-アセチルスルファニリルクロライド	$C_8H_8ClNO_3S$	233.67	NMP
14	4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4ClNO_4S$	221.62	THF
15	4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_7ClO_3S$	206.65	THF
16	4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロライド	$C_{10}H_{13}ClO_2S$	232.73	THF
17	4-メチルベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_7ClO_2S$	190.65	THF
18	イソプロパンスルホニルクロライド	$C_3H_7ClO_2S$	142.60	THF
19	メタンスルホニルクロライド	CH_3ClO_2S	114.55	THF
20	フェニルメタンスルホニルクロライド	$C_7H_7ClO_2S$	190.65	THF
21	2-ビニルベンゼンスルホニルクロライド	$C_8H_7ClO_2S$	202.66	THF
22	エタンスルホニルクロライド	$C_2H_5ClO_2S$	128.58	THF
23	1-プロパンスルホニルクロライド	$C_3H_7ClO_2S$	142.60	THF
24	1-ブタンスルホニルクロライド	$C_4H_9ClO_2S$	156.63	THF
25	3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_4ClF_3O_2S$	244.62	THF
26	2,5-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド	$C_8H_9ClO_4S$	236.67	THF
27	2-メチルベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_7ClO_2S$	190.65	THF
28	3-(クロロスルホニル)安息香酸	$C_7H_5ClO_4S$	220.63	THF
29	2-フルオロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4ClFO_2S$	194.61	THF

10

20

30

40

【 0 3 1 2 】

【表 4】

30	5-クロロチオフェン-2-スルホニルクロライド	$C_4H_2Cl_2O_2S_2$	217.09	THF
31	3-クロロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4Cl_2O_2S$	211.07	THF
32	3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_3Cl_3O_2S$	245.51	THF
33	m-トルエンスルホニルクロライド	$C_7H_7ClO_2S$	190.65	THF
34	2-ブロモベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4BrClO_2S$	255.52	THF
35	2-(ベンゾイルアミノメチル)チオフェン-5-スルホニルクロライド	$C_{12}H_{10}ClNO_3S_2$	315.80	THF
36	3-ブロモベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_4BrClO_2S$	255.52	THF
37	2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_4ClF_3O_3S$	260.62	THF
38	4-シアノベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_4ClNO_2S$	201.63	THF
39	2-シアノベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_4ClNO_2S$	201.63	THF
40	4-(N-プトキシ)ベンゼンスルホニルクロライド	$C_{10}H_{13}ClO_3S$	248.73	THF
41	4-アセトアミド-3-クロロベンゼンスルホニルクロライド	$C_8H_7Cl_2NO_3S$	268.12	NMP
42	バンシルクロライド (BANSYL CHLORIDE)	$C_{18}H_{24}ClNO_2S$	353.91	THF
43	(-)-カンファー-10-スルホニルクロライド	$C_{10}H_{15}ClO_3S$	250.74	THF
44	ベンゾフラザン-4-スルホニルクロライド	$C_6H_3ClN_2O_3S$	218.62	THF
45	5-(イソキサゾール-3-イル)チオフェン-2-スルホニルクロライド	$C_7H_4ClNO_3S_2$	249.69	THF
46	2-ニトロ-アルファ-トルエンスルホニルクロライド	$C_7H_6ClNO_4S$	235.64	THF
47	3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_3ClF_2O_2S$	212.60	THF
48	5-クロロ-3-メチルベンゾ[B]チオフェン-2-スルホニルクロライド	$C_9H_6Cl_2O_2S_2$	281.18	THF
49	3-シアノベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_4ClNO_2S$	201.63	THF
50	4-メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_7ClO_4S_2$	254.71	THF
51	3-メトキシベンゼンスルホニルクロライド	$C_7H_7ClO_3S$	206.65	THF
52	3-フェニルベンゼンスルホニルクロライド	$C_{12}H_9ClO_2S$	252.72	THF
53	3,5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロライド	$C_6H_3ClF_2O_2S$	212.60	THF
54	2-アミノ-3,5-ジクロロフェニルスルホニルクロライド	$C_6H_4Cl_3NO_2S$	260.53	NMP

10

20

30

40

【 0 3 1 3 】

反応のセッティングアップ:

自動実験装置を用いて、ピリジン 336 μ l を各々 THF (1.5 ml) 中の 5 - アミノ - 3 - フェニル - 1H - インダゾール 50 μ mol の入った 71 フィルター反応器 (A

50

CT496, Advanced Chem Tech)内に分配した。このようにして得られた反応混合物を攪拌し、0 に冷却し、次に上記したスルホニル誘導体の溶液の各々301 μ lをそこに添加した。

【0314】

16時間攪拌を維持しながら、温度を20 に戻し、次に反応媒体を濾過した。濾液を蒸発乾固し、次に蒸発残存物を各々DMSO550 μ lに溶解し、1時間攪拌した。このようにして得られたDMSO中の溶液としての各試料につき、試料15 μ lをLC/MSで分析し、次に残存する溶液をLCMSで精製した(条件A)。LC/MSで精製した後、所望の化合物を含有する画分を(場合により合わせて)蒸発乾固(Savant AES 2000またはGenevacHT8遠心エバポレーター)し、計量(Mettler Toledo Automated Workstation LA200)し、DMSO中10mMに希釈(Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical)した。得られた各溶液をLC/MSで分析した。

10

【0315】

以下の化合物を単離し、その保持時間および分子ピークを質量スペクトルにより定性した。

【表 5】

実施例	名称	PM	式	UV 純度	Tr(分)	検出された分子イオン
106	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ナフタレン-1-スルホンアミド	399.47	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$	100	3.95	400.24
107	5-ジメチルアミノ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ナフタレン-1-スルホンアミド	442.54	$C_{25}H_{22}N_4O_2S$	92.35	3.75	443.29
108	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ナフタレン-2-スルホンアミド	399.47	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$	96.48	3.99	400.25
109	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチルベンゼン-スルホンアミド	417.41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_2S$	100	3.94	418.22
110	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-チオフェン-2-スルホンアミド	355.44	$C_{17}H_{13}N_3O_2S_2$	92.63	3.68	356.19
111	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)キノリン-8-スルホンアミド	400.46	$C_{22}H_{16}N_4O_2S$	90.41	3.75	401.24
112	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	349.41	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	92.84	3.72	350.25
113	2-ニトロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	394.41	$C_{19}H_{14}N_4O_4S$	92.19	3.81	395.22
114	2,4,6-トリイソプロピル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	475.65	$C_{28}H_{33}N_3O_2S$	73.77	4.8	476.35
115	2,4,6-トリメチル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	391.49	$C_{22}H_{21}N_3O_2S$	100	4.11	392.26
116	4-ブロモ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	428.31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	100	4.01	428.11
117	4-フルオロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	367.40	$C_{19}H_{14}FN_3O_2S$	100	3.8	368.23

10

20

30

40

【 0 3 1 6 】

【表 6】

118	N-[4-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イルスルファモイル)フェニル]アセトアミド	406.46	$C_{21}H_{18}N_4O_3S$	96.71	3.36	407.23
119	4-ニトロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	394.41	$C_{19}H_{14}N_4O_4S$	96.64	3.85	395.21
120	4-メトキシ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	379.44	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	100	3.72	380.23
121	4-tert-ブチル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	405.52	$C_{23}H_{23}N_3O_2S$	94.05	4.22	406.28
122	4-メチル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3.84	364.25
123	1-メチル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)エタンスルホンアミド	315.39	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	100	3.54	316.24
124	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-メタンスルホンアミド	287.34	$C_{14}H_{13}N_3O_2S$	100	3.29	288.20
125	1-フェニル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-メタンスルホンアミド	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	95.77	3.81	364.25
126	(E)-2-フェニル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-エチレンスルホンアミド	375.45	$C_{21}H_{17}N_3O_2S$	96.89	3.88	376.23
127	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-エタンスルホンアミド	301.37	$C_{15}H_{15}N_3O_2S$	100	3.4	302.21
128	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)プロパンスルホンアミド	315.39	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	100	3.58	316.25
129	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ブタンスルホンアミド	329.42	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	100	3.74	330.26
130	3-トリフルオロメチル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	417.41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_2S$	100	4.02	418.20
131	2,5-ジメトキシ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	409.46	$C_{21}H_{19}N_3O_4S$	100	3.73	410.24

10

20

30

40

【 0 3 1 7 】

【表 7】

132	2-メチル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼン スルホンアミド	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3.83	364.25
133	3-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イルスルファモイル)安息 香酸	393.42	$C_{20}H_{15}N_3O_4S$	93.37	3.42	394.21
134	2-フルオロ-N-(3-フェニル-1H- インダゾール-5-イル)-ベンゼ ンスルホンアミド	367.40	$C_{19}H_{14}FN_3O_2S$	100	3.75	368.23
135	5-クロロ-N-(3-フェニル-1H-イン ダゾール-5-イル)チオフェン- 2-スルホンアミド	389.88	$C_{17}H_{12}ClN_3O_2S_2$	100	3.98	390.15
136	3-クロロ-N-(3-フェニル-1H- インダゾール-5-イル)-ベンゼ ンスルホンアミド	383.86	$C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$	100	3.94	384.18
137	3,5-ジクロロ-N-(3-フェニル- 1H-インダゾール-5-イル)-ベン ゼンスルホンアミド	418.30	$C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2S$	100	4.21	418.13
138	3-メチル-N-(3-フェニル-1H-イン ダゾール-5-イル)-ベンゼン スルホンアミド	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3.84	364.25
139	2-ブロモ-N-(3-フェニル-1H- インダゾール-5-イル)-ベンゼ ンスルホンアミド	428.31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	100	3.87	428.11
140	N-[5-(3-フェニル-1H-インダゾ ール-5-イルスルファモイル)チ オフェン-2-イルメチル]ベンズ アミド	488.59	$C_{25}H_{20}N_4O_3S_2$	100	3.72	489.20
141	3-プロモ-N-(3-フェニル-1H-イン ダゾール-5-イル)-ベンゼン スルホンアミド	428.31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	96.49	3.97	428.12
142	N-(3-フェニル-1H-インダゾ ール-5-イル)-2-トリフルオロメト キシ-ベンゼンスルホンアミド	433.41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_3S$	96.55	3.99	434.20
143	4-シアノ-N-(3-フェニル-1H-イン ダゾール-5-イル)-ベンゼン スルホンアミド	374.42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	100	3.74	375.22

10

20

30

40

【表 8】

144	2-シアノ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼン スルホンアミド	374.42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	69.03	3.67	375.23
145	4-ブトキシ-N-(3-フェニル-1H- インダゾール-5-イル)-ベンゼ ンスルホンアミド	421.52	$C_{23}H_{23}N_3O_3S$	95.16	4.27	422.27
146	N-[2-クロロ-4-(3-フェニル- 1H-インダゾール-5-イルスル ファモイル)フェニル]-アセト アミド	440.91	$C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$	100	3.57	441.21
147	5-ジブチルアミノ-N-(3-フェニ ル-1H-インダゾール-5-イル)ナ フタレン-1-スルホンアミド	526.70	$C_{31}H_{34}N_4O_2S$	97	4.56	527.32
148	C-(7,7-ジメチル-2-オキソ-ビ シクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル)- N-(3-フェニル-1H-インダゾ ール-5-イル)-メタンスルホン アミド	423.53	$C_{23}H_{25}N_3O_3S$	94.77	3.95	424.29
149	N-(3-フェニル-1H-インダゾ ール-5-イル)-ベンゾ[1,2,5]オキ サジアゾール-4-スルホンアミド	391.41	$C_{19}H_{13}N_5O_3S$	96.86	3.77	392.20
150	N-(3-フェニル-1H-インダゾ ール-5-イル)-(5-イソキサゾ ール-3-イルチオフェン)-2-スル ホンアミド	422.48	$C_{20}H_{14}N_4O_3S_2$	93.42	3.78	423.16
151	C-(2-ニトロフェニル)-N-(3- フェニル-1H-インダゾール-5- イル)-メタンスルホンアミド	408.44	$C_{20}H_{16}N_4O_4S$	96.32	3.77	409.23
152	3,4-ジフルオロ-N-(3-フェニル- 1H-インダゾール-5-イル)-ベン ゼンスルホンアミド	385.39	$C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$	96.53	3.9	386.19
153	N-(3-フェニル-1H-インダゾ ール-5-イル)-(5-クロロ-3-メチ ル-ベンゾ[b]チオフェン)-2-ス ルホンアミド	453.97	$C_{22}H_{16}ClN_3O_2S_2$	96.36	4.33	454.15
154	3-シアノ-N-(3-フェニル-1H- インダゾール-5-イル)-ベンゼ ンスルホンアミド	374.42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	96.71	3.71	375.22

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

【表 9】

155	4-メタンスルホニル-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	427.50	$C_{20}H_{17}N_3O_4S_2$	100	3.55	428.18
156	3-メトキシ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	379.44	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	100	3.78	380.23
157	N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ピフェニル-3-スルホンアミド	425.51	$C_{25}H_{19}N_3O_2S$	94.46	4.16	426.23
158	3,5-ジフルオロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	385.39	$C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$	100	3.93	386.20
159	2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	433.32	$C_{19}H_{14}Cl_2N_4O_2S$	100	4.02	433.15

10

【0320】

〔実施例160〕

20

4-トリフルオロメトキシ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

4-トリフルオロメトキシ-N-(3-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは4-トリフルオロメトキシルホネートクロリドおよび5-アミノ-2-フェニル-1H-インダゾールを原料として実施例106~159のライブラリにおいて記載したとおり製造することができた。

【0321】

〔実施例161~225〕

30

N-(3-アリール-1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド類65種のライブラリの製造

試薬の製造:

ジメチルホルムアミド中のt-ブチル3-ヨード-5-(N-t-ブトキシカルボニル-2-メチルスルホニル-ベンゼンスルホニルアミノ)インダゾール-1-カルボキシレート溶液を99mMの濃度が得られるように製造した。

【0322】

以下の65種のボロン酸(表3)を計量し、1.47mMの濃度の溶液が得られるようにジメチルホルムアミド中に希釈した。

【表 10】

表 3

	認識記号	名称	式	分子量
1	MFCD00002104	4-ブロモフェニルボロン酸	$C_6H_5BBrO_2$	200.83
2	MFCD00007193	3-ニトロフェニルボロン酸	$C_6H_5BNO_4$	166.93
3	MFCD00013930	2,4-ジクロロフェニルボロン酸	$C_6H_3BCl_2O_2$	190.82
4	MFCD00039138	4-トリルボロン酸	$C_7H_9BO_2$	135.96
5	MFCD00040198	3-メチルフェニルボロン酸	$C_7H_9BO_2$	135.96
6	MFCD00042703	n-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル)- 3-アミノベンゼンボロン酸	$C_{16}H_{19}BN_2O_4S$	370.24
7	MFCD00051800	3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	$C_6H_3BClFO_2$	174.37
8	MFCD00051935	3,5-ジクロロフェニルボロン酸	$C_6H_3BCl_2O_2$	190.82
9	MFCD00092336	4-ジベンゾフランボロン酸	$C_{12}H_9BO_3$	212.01
10	MFCD00093311	4-ビフェニルボロン酸	$C_{12}H_{11}BO_2$	198.03
11	MFCD00093312	4-フェノキシフェニルボロン酸	$C_{12}H_{11}BO_3$	214.03
12	MFCD00093410	4-(メチルチオ)フェニルボロン酸	$C_7H_9BO_2S$	168.02
13	MFCD00136929	2-ビフェニルボロン酸	$C_{12}H_{11}BO_2$	198.03
14	MFCD00151850	2-チオフェンボロン酸	$C_4H_5BO_2S$	127.96
15	MFCD00151854	3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸	$C_7H_6BF_3O_2$	189.93
16	MFCD00151855	4-(トリフルオロメチル)ベンゼンボロン酸	$C_7H_6BF_3O_2$	189.93
17	MFCD00161354	3-クロロフェニルボロン酸	$C_6H_5BClO_2$	156.38
18	MFCD00161359	3-メトキシフェニルボロン酸	$C_7H_9BO_3$	151.96
19	MFCD00185689	3,5-ジメチルフェニルボロン酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
20	MFCD00236019	ベンゾ[b]フラン-2-ボロン酸	$C_8H_7BO_3$	161.95
21	MFCD00236030	5-クロロチオフェン-2-ボロン酸	$C_4H_4BClO_2S$	162.4
22	MFCD00236042	3-フルオロフェニルボロン酸	$C_6H_5BFO_2$	139.92
23	MFCD00236047	2-メトキシフェニルボロン酸	$C_7H_9BO_3$	151.96
24	MFCD00239386	3-ブロモフェニルボロン酸	$C_6H_5BBrO_2$	200.83
25	MFCD00239441	4-ビニルフェニルボロン酸	$C_8H_9BO_2$	147.97
26	MFCD00274219	3-エトキシフェニルボロン酸	$C_8H_{11}BO_3$	165.98
27	MFCD00674012	2-クロロフェニルボロン酸	$C_6H_5BClO_2$	156.38
28	MFCD00674013	2-フルオロフェニルボロン酸	$C_6H_5BFO_2$	139.92
29	MFCD00674027	2-エトキシフェニルボロン酸	$C_8H_{11}BO_3$	165.98

10

20

30

40

【 0 3 2 3 】

【表 1 1】

30	MFCD00674028	4-エトキシフェニルボロン酸	$C_8H_{11}BO_3$	165.98
31	MFCD00792672	4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸	$C_7H_9BO_3$	151.96
32	MFCD00807405	3,4-ジフルオロベンゼン-ボロン酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157.91
33	MFCD00859377	4-エチルフェニルボロン酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
34	MFCD00994627	(3-フルオロ-4-ベンジルオキシフェニル)ボロン酸	$C_{13}H_{12}BFO_3$	246.04
35	MFCD01009694	(3,4-ジメチルフェニル)ボロン酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
36	MFCD01009695	3,4-メチレンジオキシフェニルボロン酸	$C_7H_7BO_4$	165.94
37	MFCD01009697	4-tert-ブチルベンゼンボロン酸	$C_{10}H_{15}BO_2$	178.04
38	MFCD01074574	3,4-ジメトキシフェニルボロン酸	$C_8H_{11}BO_4$	181.98
39	MFCD01074590	2,4-ジメトキシフェニルボロン酸	$C_8H_{11}BO_4$	181.98
40	MFCD01074603	(3-ヒドロキシフェニル)ボロン酸	$C_6H_7BO_3$	137.93
41	MFCD01074614	(4-イソプロピルフェニル)ボロン酸	$C_9H_{13}BO_2$	164.01
42	MFCD01074628	4-ヒドロキシベンゼンボロン酸	$C_6H_7BO_3$	137.93
43	MFCD01074634	(3-イソプロピルフェニル)ボロン酸	$C_9H_{13}BO_2$	164.01
44	MFCD01074640	3-アミノ-4-メチルベンゼンボロン酸	$C_7H_{10}BNO_2$	150.97
45	MFCD01074646	3,4-ジクロロフェニルボロン酸	$C_6H_5BCl_2O_2$	190.82
46	MFCD01074648	4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンボロン酸	$C_7H_6BF_3O_3$	205.93
47	MFCD01074667	4-アセチルフェニルボロン酸	$C_8H_9BO_3$	163.97
48	MFCD01075703	2,3-ジクロロフェニルボロン酸	$C_6H_5BCl_2O_2$	190.82
49	MFCD01075705	(4-ベンジルオキシフェニル)ボロン酸	$C_{13}H_{13}BO_3$	228.05
50	MFCD01075707	2-フルオロピフェニル-4-ボロン酸	$C_{12}H_{10}BFO_2$	216.02
51	MFCD01075725	3,5-ジブロモフェニルボロン酸	$C_6H_5BBr_2O_2$	279.72
52	MFCD01318110	4-ブromo-2-フルオロベンゼンボロン酸	$C_6H_5BBrFO_2$	218.82
53	MFCD01318146	4-(エチルチオフェニル)ボロン酸	$C_8H_{11}BO_2S$	182.05
54	MFCD01318183	2,3,4-トリメトキシフェニルボロン酸	$C_9H_{13}BO_5$	212.01
55	MFCD01318966	5-クロロ-2-メトキシフェニルボロン酸	$C_7H_8BClO_3$	186.4
56	MFCD01318968	4-シアノフェニルボロン酸	$C_7H_6BNO_2$	146.94
57	MFCD01318998	2,4-ジフルオロフェニルボロン酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157.91
58	MFCD01319014	4-ヨードフェニルボロン酸	$C_6H_6BIO_2$	247.82
59	MFCD01320697	3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンボロン酸	$C_7H_6BF_3O_3$	205.93
60	MFCD01630820	[(4-メチルスルホニル)フェニル]ボロン酸	$C_7H_9BO_4S$	200.02
61	MFCD01863170	2,3-ジフルオロフェニルボロン酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157.91
62	MFCD01863524	2,3-ジメチルベンゼンボロン酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
63	MFCD01863527	(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ボロン酸	$C_7H_8BFO_2$	153.95
64	MFCD02683107	4-クロロ-o-トルエンボロン酸	$C_7H_8BClO_2$	170.4
65	MFCD02683115	3-フルオロ-4-メチルベンゼンボロン酸	$C_7H_8BFO_2$	153.95

10

20

30

40

【 0 3 2 4 】

反応のセッティングアップ :

焼結ガラス反応器 65 個を Miniblock 反応ブロック 2 個 (Mettler - T

50

oledo, Viroflay, France) 上に配置し、上記した通り製造した t -
ブチル 3 - ヨード - 5 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルスルホニルベンゼン
スルホニルアミノ) インダゾール - 1 - カルボキシレートの溶液 1 . 7 5 ml を Z i n s s e r
自動希釈装置 (Z i n s s e r A n a l y t i c a l , F r a n k f u r t , G e r m a n y) を用いて反応器の 1 個ずつに分配した。次に上記したボロン酸 (表 3) の
各溶液 2 0 0 μ l、次いで炭酸水素ナトリウム飽和溶液 3 2 0 μ l を添加した。次にジメ
チルホルムアミド中のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の懸濁液
を分配 (ウェルあたり 5 0 μ l) し、次に反応器を閉鎖し、適当な加熱ジャケット (M e t t l e r - T o l e d o , V i r o f l a y , F r a n c e) を用いて 1 0 5 程度
の温度に加熱した。この温度で 1 時間の後、7 5 x 1 0 0 mm の溶血チューブの装着された
適当な収集ラック (M e t t l e r - T o l e d o , V i r o f l a y , F r a n c e) 10
内で熱条件下に反応混合物を濾過し、次に、周囲温度に戻した後、各反応媒体を酢酸エチ
ル 2 ml で希釈し、液 - 液抽出のための 1 3 x 1 0 0 mm チューブ (Z i n s s e r W i n l i s s y , Z i n s s e r A n a l y t i c a l , F r a n k f u r t , G e r m a n y) 内に移した。以下の抽出手順、即ち蒸留水 2 ml の添加、混合、安定化、水相
を除去して元のチューブへ戻す手順を各反応媒体に 2 回適用した。この作業の終了時に、
有機抽出液を風袋測定されたチューブ (A W S L A 2 0 0 , M e t t l e r - T o l e d o , V i r o f l a y , F r a n c e) 内に移し (Z i n s s e r W i n l i s s y , Z i n s s e r A n a l y t i c a l , F r a n k f u r t , G e r m a n y) ; 蒸
発の前に、各有機抽出液 1 0 μ l をマイクロプレートに移し (Z i n s s e r W i n l i s s y , Z i n s s e r A n a l y t i c a l , F r a n k f u r t , G e r m a n y) ; 蒸
20
発の前に、各有機抽出液 1 0 μ l をマイクロプレートに移し (Z i n s s e r W i n l i s s y , Z i n s s e r A n a l y t i c a l , F r a n k f u r t , G e r m a n y)、そして、ジメチルスルホキシド 4 0 μ l で希釈し、これにより LC / MS 分析に使用
するための 6 5 種の粗製の試料を構成した。有機抽出液の入った風袋測定されたチュー
ブを最後に蒸発乾固 (G e n e v a c H T 8 または S a v a n t 遠心エバポレーター) し
、これにより、粗製の試料を得た。精製の前に、試料を以下の方法、即ち、試料をジメチ
ルスルホキシド 1 ml 中に可溶化し、濾過プレート中で濾過する操作により調整した。次
に濾液を各々 5 0 0 μ l のウェル 2 個に分配し、LC / MS による精製に付した (条件 B)
。

【 0 3 2 5 】

LC / MS で精製した後、所望の化合物を含有する画分を (場合により合わせて) 蒸発
乾固 (S a v a n t A E S 2 0 0 0 または G e n e v a c H T 8 遠心エバポレーター) 30
し、計量 (M e t t l e r T o l e d o A u t o m a t e d W o r k s t a t i o n L A 2 0 0) し、ジメチルスルホキシド中 1 0 mM に希釈 (Z i n s s e r W i n l i s s y , Z i n s s e r A n a l y t i c a l) した。得られた各溶液を LC /
MS で分析した。以下の化合物を単離し、その保持時間および分子ピークを質量スペクトルにより定性した。

【 0 3 2 6 】

【表 1 2】

実施例	名 称	分子量	式	UV 純度	Tr (分)	検出され た分子イ オン
161	N-[3-(4-ブロモフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	506.40	$C_{20}H_{16}BrN_3O_4S_2$	100	4.14	506.12
162	2-メタンスルホニル-N-[3-(3-ニトロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ベンゼンスルホンアミド	472.50	$C_{20}H_{16}N_4O_6S_2$	100	3.90	473.21
163	N-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	496.40	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	87	4.11	496.14
164	2-メタンスルホニル-N-(3-p-トリル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	441.53	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$	94.02	3.96	442.25
165	2-メタンスルホニル-N-(3-m-トリル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	441.53	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$	100	3.96	442.24
166	N-[3-[5-(2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホニルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル]フェニル]-5-ジメチルアミノナフタレン-1-スルホンアミド	675.80	$C_{32}H_{29}N_5O_6S_3$	93.74	3.80	676.2

10

20

30

【 0 3 2 7 】

【表 1 3】

167	N-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	479.93	$C_{20}H_{15}ClFN_3O_4S_2$	82.48	4.12	480.17
168	N-[3-(3,5-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4.43	496.14
169	N-(3-(ジベンゾフラン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	517.58	$C_{26}H_{19}N_3O_5S_2$	51.3	4.23	518.21
170	N-(3-ビフェニル-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	503.60	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4.32	504.25
171	2-メタンスルホニル-N-[3-(4-フェノキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	519.60	$C_{26}H_{21}N_3O_5S_2$	100	4.29	520.23
172	2-メタンスルホニル-N-[3-(4-メチルスルファニルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	473.60	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_3$	100	3.99	474.22
173	N-(3-ビフェニル-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	503.60	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4.07	504.25
174	2-メタンスルホニル-N-(3-チオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	433.53	$C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$	100	3.79	434.19
175	N-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	495.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_4S_2$	96.66	4.16	496.21

10

20

30

【 0 3 2 8 】

40

【表 1 4】

176	N-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	495.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_4S_2$	100	4.17	496.21
177	N-[3-(3-クロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	461.95	$C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$	100	4.06	462.19
178	2-メタンスルホニル-N-[3-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	457.53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	96.37	3.84	458.24
179	2-メタンスルホニル-N-[3-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	455.55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4.11	456.27
180	N-(3-ベンゾフラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	467.52	$C_{22}H_{17}N_3O_5S_2$	100	4.05	468.22
181	N-[3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	467.97	$C_{18}H_{14}ClN_3O_4S_3$	96.06	4.16	468.15
182	N-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	445.49	$C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$	100	3.90	446.22
183	2-メタンスルホニル-N-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	457.53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	88.85	3.75	458.24
184	N-[3-(3-ブロモフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	506.40	$C_{20}H_{16}BrN_3O_4S_2$	100	4.12	506.13
185	2-メタンスルホニル-N-[3-(4-ピニルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	453.54	$C_{22}H_{19}N_3O_4S_2$	100	4.05	454.25

10

20

30

40

【 0 3 2 9 】

【表 15】

186	N-[3-(3-エトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼン スルホンアミド	471.55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3.97	472.25
187	N-[3-(2-クロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼン スルホンアミド	461.95	$C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$	100	3.84	462.19
188	N-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼン スルホンアミド	445.49	$C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$	100	3.78	446.23
189	N-[3-(2-エトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼン スルホンアミド	471.55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3.86	472.25
190	N-[3-(4-エトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼン スルホンアミド	471.55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3.95	472.26
191	N-[3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル- ベンゼンスルホンアミド	457.53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	84.92	3.30	458.23
192	N-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼン スルホンアミド	463.48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	4.00	464.22
193	N-[3-(4-エチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼン スルホンアミド	455.55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	95.74	4.12	456.27
194	N-[3-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル- ベンゼンスルホンアミド	551.61	$C_{27}H_{22}FN_3O_5S_2$	100	4.29	552.22

10

20

30

40

【 0 3 3 0 】

【表 16】

195	2-メタンスルホニル-N-[3-(3,4-ジメチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	455.55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	94.09	4.08	456.27
196	N-[3-(ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	471.51	$C_{21}H_{17}N_3O_6S_2$	100	3.75	472.21
197	N-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	483.61	$C_{24}H_{25}N_3O_4S_2$	100	4.38	484.29
198	2-メタンスルホニル-N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	487.55	$C_{22}H_{21}N_3O_6S_2$	100	3.62	488.25
199	2-メタンスルホニル-N-[3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	487.55	$C_{22}H_{21}N_3O_6S_2$	96.96	3.74	488.25
200	N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	443.50	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_2$	96.2	3.48	444.22
201	N-[3-(4-イソプロピルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	469.58	$C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$	100	4.26	470.28
202	N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	443.50	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_2$	92.7	3.39	444.22
203	N-[3-(3-イソプロピルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	469.58	$C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$	100	4.24	470.28

10

20

30

40

【 0 3 3 1 】

【表 17】

204	N-[3-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	456.54	$C_{21}H_{20}N_4O_4S_2$	95.71	3.07	457.25
205	N-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4.33	496.15
206	N-[3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	511.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$	96.28	4.25	512.2
207	N-[3-(4-アセチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	469.54	$C_{22}H_{19}N_3O_5S_2$	67.65	3.68	470.23
208	N-[3-(2,3-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4.01	496.14
209	N-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	533.62	$C_{27}H_{23}N_3O_5S_2$	69.31	4.24	534.24
210	N-[3-(2-フルオロピフェニル-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	521.59	$C_{26}H_{20}FN_3O_4S_2$	100	4.38	522.23
211	N-[3-(3,5-ジブロモフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	585.30	$C_{20}H_{15}Br_2N_3O_4S_2$	96.31	4.53	584
212	N-[3-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	524.39	$C_{20}H_{15}BrFN_3O_4S_2$	95.83	4.10	524.11

10

20

30

40

【 0 3 3 2 】

【表 18】

213	N-[3-(4-エチルスルファニルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	487.62	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_3$	100	4.15	488.23
214	2-メタンスルホニル-N-[3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ベンゼンスルホンアミド	517.58	$C_{23}H_{23}N_3O_7S_2$	96.8	3.69	518.24
215	N-[3-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	491.97	$C_{21}H_{18}ClN_3O_5S_2$	96.88	4.01	492.18
216	N-[3-(4-シアノフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	452.51	$C_{21}H_{16}N_4O_4S_2$	91.57	3.78	453.23
217	N-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	463.48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	3.87	464.21
218	N-[3-(4-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	553.40	$C_{20}H_{16}IN_3O_4S_2$	64.54	4.24	554.08
219	N-[3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	511.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$	84.36	4.20	512.19
220	2-メタンスルホニル-N-[3-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ベンゼンスルホンアミド	505.59	$C_{21}H_{19}N_3O_6S_3$	100	3.51	506.19
221	N-[3-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	463.48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	3.85	464.21

10

20

30

40

【 0 3 3 3 】

【表 19】

222	N-[3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	459.52	$C_{21}H_{18}FN_3O_4S_2$	90.18	4.03	460.23
223	N-[3-(3-ベンジルオキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	533.62	$C_{27}H_{23}N_3O_5S_2$	100	4.29	534.24
224	N-[3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	459.52	$C_{21}H_{18}FN_3O_4S_2$	100	4.07	460.23
225	N-[3-(2,5-ジクロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メタンスルホニル-ベンゼンスルホンアミド	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	89.45	4.07	496.14

10

20

【0334】

LC/MSによる分析

LC/MS分析はHP1100装置に連結したMicromass装置LCT型において実施した。生成物の量は200~600nmの波長レンジにわたるHPG1315Aダイオードアレイ検出器およびSedex65光散乱検出器を用いて測定した。質量スペクトルの獲得は180~800のレンジにわたり実施した。データはMicromass Mass Lynxソフトウェアを用いて分析した。分離はHypersil BDS C18, 3 μ m (50 \times 4.6mm)カラム上で行い、1ml/分の流量で3.5分間にわたり、0.05% (v/v)トリフルオロ酢酸(TFA)を含有する水中のTFAを0.05%を含有するアセトニトリルの5~90%の直線勾配で溶離した。分析総時間はカラムの再平衡化時間を含めて7分であった。

30

【0335】

LC/MSによる精製：条件A：

生成物はWaters勾配ポンプ600型、Waters再生ポンプ515型、Waters Reagent Manager希釈ポンプ、Waters自動インジェクター2700型、2個のRheodyne弁LabPro型、Watersダイオードアレイ検出器996型、Waters質量スペクトル分析器ZMD型およびGilsonフラクションコレクター204型よりなるWaters Fraction Lynxシステムを用いてLC/MSにより精製した。このシステムはWaters Fraction Lynxソフトウェアにより制御される。分離は別法として、一方のカラムが0.07% (v/v)トリフルオロ酢酸を含有する95/5 (v/v)水/アセトニトリル混合物を用いて再生を行い、その間、他方が分離の工程にある、2種のWaters Symmetryカラム(C₁₈, 5 μ m, 19 \times 50mm、カタログ参照186000210)上でも行った。カラムは10ml/分の流量で、トリフルオロ酢酸0.07% (v/v)含有の水中トリフルオロ酢酸を0.07% (v/v)を含有するアセトニトリルの5~95%の直線勾配で溶離した。分離カラム吐出時に、溶出抽出の1/1000がLC Packing Accurateで分離され、0.5ml/分の流量でメチルアルコールで希釈され、そして、検出器へ送液され、ダイオードアレイには75%の比率、そして残余の25%は質量スペクトル分析器に送られた。溶出抽出の残余(999/1000)はフラクシ

40

50

ンコレクターに送られ、ここで期待される生成物の質量が Fraction Lynx ソフトウェアにより検出されない限り、流動物は排除された。Fraction Lynx ソフトウェアは期待される生成物の分子式を保有しており、検出された質量シグナルがイオン $[M + H]^+$ および / または $[M + Na]^+$ に相当する場合に、生成物の収集を開始する。特定の場合においては、アナリティカル LC / MS の結果に応じて、 $[M + 2H]^{++}$ に相当する強力なイオンが検出された場合は、Fraction Lynx ソフトウェアは計算された分子量の半分 ($MW / 2$) に相当する数値も与えられる。これらの条件下において、収集はイオン $[M + 2H]^{++}$ および / または $[M + Na + H]^{++}$ に相当する質量シグナルが検出された場合にも開始される。生成物は風袋測定されたガラスチューブに収集した。収集後、溶媒を Savant AES 2000 または Genevac HT8 遠心エバポレーターで蒸発除去し、溶媒の蒸発後にチューブを計量することにより、生成物の質量を求めた。

10

【0336】

LC / MS による精製：条件 B：

生成物は収集のための Fraction Lynx とともに検出のための Mass Lynx ソフトウェア（陽電子スプレーモード）により制御される Waters システム上の質量スペクトル分析による検出と組み合わせられた分取クロマトグラフィーにより精製した。精製は長さ 100 mm、直径 30 mm の Terra^(R) カラム (C_{18} グラフト相、5 μm) うえで実施した。溶離剤の流量は 20 ml / 分に固定した。0.05% (v/v) の勾配の水 / アセトニトリル / トリフルオロ酢酸いずれかを使用し、その組成は以下：

20

0分	水：50% (v/v)	アセトニトリル：50% (v/v)
6分	水：50% (v/v)	アセトニトリル：50% (v/v)
12分	水：5% (v/v)	アセトニトリル：95% (v/v)
15分	水：5% (v/v)	アセトニトリル：95% (v/v)

の通り経時的に直線的に変化させるか、または、60% (v/v) 水 / アセトニトリル：40% (v/v) / トリフルオロ酢酸 0.05% (v/v) よりなるアイソクラティックな系を用いた。

収集後、溶媒を Genevac HT8 遠心エバポレーターで蒸発させ、溶媒を除去した後にチューブを計量することにより生成物の質量を求めた。

30

【0337】

〔実施例 226〕

3 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル - 2 - メタンシルホニルベンゼンシルホネート

5 - ベンジルオキシ - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 200 mg を DMF 2.5 ml に溶解し、次に N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド 140 μl を添加した。懸濁液を周囲温度で 1 時間攪拌した。このようにして活性化された酸を DMF 0.5 ml 中の 1, 2 - フェニレンジアミン 80.4 mg の溶液に滴加した。懸濁液を 20 時間周囲温度で攪拌した。懸濁液を濾過し、DMF を回転エバポレーターで、蒸発除去した。反応粗製物はフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤シクロヘキサン / 酢酸エチル、60 : 40）で精製した。黄色固体 434.7 mg を収集し、この固体をエタノール 5 ml に懸濁した。次に 37% HCl 1 ml を添加した。媒体を 18 時間 80 に加熱した。溶媒を蒸発除去し、粗製物を酢酸エチル 20 ml および重炭酸ナトリウム飽和溶液 10 ml に溶解した。10 分間攪拌した後、有機相を硫酸マグネシウム上に乾燥し、溶媒を蒸発除去した。反応粗製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：1 / 1 酢酸エチル / シクロヘキサン；期待される生成物の $R_f = 0.29$ ）。淡黄色固体 101 mg を収集した。

40

分析：

LC / MS : Tr = 3.28 分 ; $[M + H]^+ = 341.26$

前述の通り製造した 3 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - ベンジルオキシ - 1H - インダゾール 82.5 mg をメタノール 4 ml に懸濁し、次にシクロヘキサン

50

1 ml および 10% Pd/C 82.5 mg を添加した。懸濁液を 8 時間還流した。触媒をセライトを充填した焼結ガラスを通して濾過し、次に溶媒を蒸発除去した。黄色油状物の形態で 3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-5-オール 59.5 mg を収集した。

分析：

LC/MS : Tr = 2.26 分 ; [M+H]⁺ = 251.19

3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-5-オール 59.5 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、次に 2-メチルスルホンベンゼンスルホンクロリド 35.1 mg および トリエチルアミン 99 μl を添加した。溶液を周囲温度で 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、反応粗製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した (溶離剤 : 60/40 酢酸エチル/シクロヘキサン)。白色固体の形態で 3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル 2-メタンズルホンベンゼンスルホネート 69.2 mg を収集した。

10

分析：

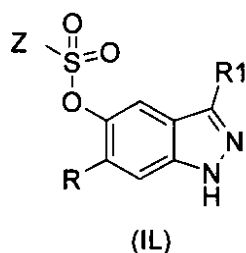
LC/MS : Tr = 2.82 分 ; [M+H]⁺ = 469.07

【0338】

〔実施例 227 ~ 232〕

Z および R1 が式 (I) の場合と同様の意味を有する下記式 (IL) :

【化 25】



20

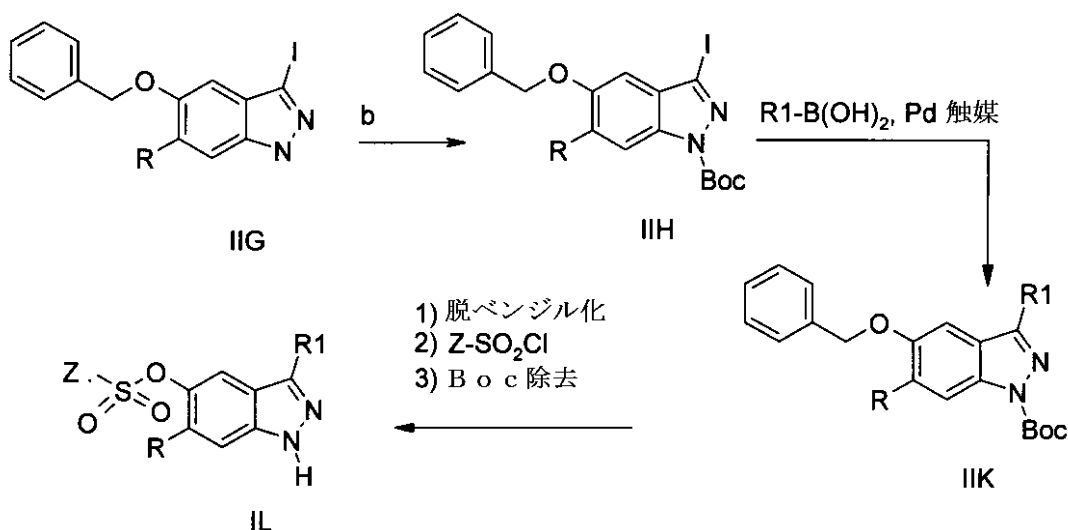
の化合物は、インダゾール (IIG) の 1 位の保護 (工程 b)、ヨウ素化誘導体 (IIH) とボロン酸 RI-B(OH)₂ との間のカップリング (実施例 227 ~ 232 : インドール-2-ボロン酸)、次いでカップリング生成物 (IIK) の脱ベンジル化、スルホンクロリド Z-SO₂Cl 上でのその縮合、および、インダゾール上の 1 位の NH の脱保護による期待される生成物 (IL) の形成、により製造することができた。

30

【0339】

【表 20】

[1) 脱ベンジル化、3) Boc除去]



実施例	Z	R1	分子質量 (g/mol)
227	2-スルホニルメチルフェニルスルホニル	インドール-2-イル	467,52
228	フェニルスルホニル	インドール-2-イル	389,43
229	2,6-ジクロロフェニルスルホニル	インドール-2-イル	458,32
230	2-トリフルオロメトキシフェニルスルホニル	インドール-2-イル	473,43
231	3-フルオロフェニルスルホニル	インドール-2-イル	407,42
232	2-チエニルスルホニル	インドール-2-イル	395,46

【0340】

化合物の活性の測定 - 実験プロトコル

1. FAK

FAKに対する化合物の阻害活性は時間分割蛍光(HTRF)試験を用いた酵素の自己ホスホリル化の抑制を測定することにより求めた。

【0341】

N末端をヒスチジン標識したヒトFAK完全cDNAをバキュロウィルス発現ベクターpFastBacHTc内にクローニングした。蛋白を発現させ、約70%の均質性となるまで精製した。

【0342】

キナーゼ活性は1時間37℃で10mM MgCl₂、100μM Na₃VO₄および15μM d'AMPを含有する50mM HEPES緩衝液pH=7.2中の種々の濃度の被験化合物とともに酵素(6.6μg/ml)をインキュベートすることにより測定した。酵素反応は0.4mM KF、133mM EDTAおよび0.1%BSAを含有するHEPES緩衝液pH7.0を添加することにより停止し、この緩衝液にXL665で標識した抗ヒスチジン抗体およびユーロピウムクリプテート(Eu-K)にコンジュゲートしたチロシンに対してホスホ特異的なモノクローナル抗体を添加することにより周囲温度で1~2時間にわたり標識を行った。2種の蛍光団の特性はG. Mathis et

a l . , A n t i c a n c e r R e s e a r c h , 1 9 9 7 , 1 7 , p . 3 0 1 1 - 3 0 1 4 に記載されている。X L 6 6 5 アクセプターへの励起ユーロピウムクリプテートからのエネルギーの転移はF A Kの自己ホスホリル化の程度に比例している。X L - 6 6 5 に対して特異的なロングライフのシグナルをP a c k a r d D i s c o v e r y プレートカウンターで測定した。試験は全て2連で行い、2回の試験の平均を計算した。本発明の化合物によるF A K自己ホスホリル化の抑制は被験化合物の非存在下に活性を測定した対照と比較した場合の%阻害として表示した。[6 6 5 n mにおけるシグナル / 6 2 0 n mにおけるシグナル] の比を%阻害の計算に用いた。

【 0 3 4 3 】

2 . K D R

10

化合物の阻害活性はシンチレーション手法(9 6 穴プレート、N E N) を用いたインビトロのK D R 酵素による基質のホスホリル化の試験において測定した。

【 0 3 4 4 】

ヒトK D R 酵素の原形質ドメインをバキュロウィルス発現ベクターp F a s t B a c 内にG S T 融合の形態でクローニングした。蛋白はS F 2 1 細胞内に発現させ、約6 0 % の均質性となるまで精製した。K D R キナーゼ活性は1 0 m M M g C l ₂、1 0 0 μ M N a ₃ V O ₄、1 m M N a F の存在下、2 0 m M M O P S、1 0 m M M g C l ₂、1 0 m M M n C l ₂、1 m M D T T、2 . 5 m M E G T A、1 0 m M - グリセロホスフェート、p H = 7 . 2 中で測定した。化合物1 0 μ l を4 でK D R 酵素1 0 0 n g を含有するキナーゼ緩衝液7 0 μ l に添加した。基質(G S T 融合蛋白の形態で発現されたP L C のS H 2 - S H 3 フラグメント) 2 μ g、2 μ C i ³³ P [A T P] および2 μ M 冷A T P を含有する溶液2 0 μ l を添加することにより反応を開始した。3 7 で1 時間インキュベートした後、1 容量(1 0 0 μ l) の2 0 0 m M E D T A を添加することにより反応を停止した。インキュベーション緩衝液を除去し、ウェルをP B S 3 0 0 μ l で3 回洗浄した。T o p C o u n t N X T 放射能カウンター(P a c k a r d) を用いて各ウェル中の放射能を測定した。

20

【 0 3 4 5 】

バックグラウンドノイズは放射性A T P および基質単独を含む4 つの異なるウェルの放射能を測定することにより求めた。

【 0 3 4 6 】

30

総活性の対照値は全ての試薬(³³ P - 「A T P」、K D R およびP L C 基質) を含むが化合物の非存在下の4 つの異なるウェルで測定した。

【 0 3 4 7 】

本発明の化合物によるK D R 活性の阻害は、化合物非存在下に測定した対照活性の%阻害として表示した。

【 0 3 4 8 】

化合物S U 5 6 1 4 (C a l b i o c h e m) (1 μ M) を阻害対照群として各プレートに設けた。

【 0 3 4 9 】

3 . A u r o r a 2

40

A u r o r a 2 キナーゼに対する化合物の阻害作用をニッケルキレートを用いた放射能シンチレーション試験により測定した。

【 0 3 5 0 】

N 末端をヒスチジン標識した完全組み換えA u r o r a 2 酵素をE . c o l i 内で発現させ、ほぼ均質な品質となるまで精製した。

【 0 3 5 1 】

E . c o l i 中に発現させ、N 末端をヒスチジン標識したN u M A (有糸分裂器官関連核蛋白: Nuclear protein that associates with the Mitotic Apparatus) のC 末端フラグメント(Q 1 6 8 7 - H 2 1 0 1) をニッケルキレートクロマトグラフィーで精製し、A u r o r a 2 キナー

50

ゼ試験において基質として使用した。キナーゼ活性を測定するために、10% (v/v) グリセロールおよび0.05% (w/v) NP40を添加した緩衝液(50mM Tris-HCl、pH7.5、50mM NaCl、10mM MgCl₂)中、Pharmacia PD10カラム上のクロマトグラフィーによりNuMA基質を平衡化した。

【0352】

Aurora2のキナーゼ活性はニッケルキレートを用いたシンチレーション(New England Nuclear, SMP107型)により測定した。各ウェルは0.5μCiのATP-[³³P]を添加した100μlの以下の溶液、即ち: 0.02μM Aurora2; 0.5μM NuMA基質; 1μM ATPを入れた。溶液を37で30分間インキュベートした。次に試験緩衝液を除去し、ウェルをキナーゼ緩衝液300μlで2回すすいだ。Packard Model Top Count NXT装置を用いて各ウェルの放射能を測定した。

10

【0353】

バックグラウンドノイズは、他の試料と同様の方法で処理した緩衝キナーゼを含有する放射性ATP単独を含有するウェル中で2連で測定することにより、放射能測定値から推定した。

【0354】

対照の活性は、被験化合物非存在下の完全試験混合物(ATP、Aurora2およびNuMA基質)中の放射能を2連で測定することにより求めた。

【0355】

本発明の化合物によるAurora2の阻害は、被験化合物非存在下の対照活性の%阻害として表示した。阻害対照群として各プレートにスタウロスポリンを添加した。

20

【0356】

4. Src

Srcキナーゼの阻害は96穴のWallacプレート中、ユーロピウムで標識した抗ホスホチロシン抗体を用いて蛍光(DELTA)により検出されるビオチニル化cdc2基質(Pierce)のホスホリル化を測定することにより評価した。使用したc-Src蛋白はSH3およびSH2および触媒ドメインを含むパキユロウィルス中で生産される組み換えヒト蛋白とした。酵素、基質および種々の濃度の被験化合物を10mM MgCl₂含有50mMトリス緩衝液中でウェルに添加した。反応は10μM ATPを添加することにより開始した。30で60分間インキュベートした後、75mM EDTAを添加することにより反応を停止した。各ウェルから50μlをとり、ストレプトアビジンをコーティングしたプレートに移した。25で30分間インキュベートした後、ウェルを洗浄緩衝液(Wallac)で洗浄し、次に抗ホスホチロシン抗体(PY20-ユーロピウム[Perkin Elmer])を75μlの容量で添加した。プレートを25で30分間インキュベートし、「エンハンサー」溶液(Wallac)を添加した後に蛍光計(Perkin Elmer)を用いて蛍光を読み取った。バックグラウンドノイズは酵素非存在下で基質および抗体を含有するウェル中で3連で調べた。酵素の活性は化合物非存在下で試薬全てを含有するウェル中で(3連で)測定した。Src活性の阻害は化合物の非存在下に測定した対照の活性の%阻害として表示した。化合物PP2(Calbiochem)は各実験に種々の濃度で阻害対照として設けた。

30

40

【0357】

5. Tie2

細胞内ドメイン776-1124のアミノ酸に相当するヒトTie2のコード配列をモデルとしてヒト胎盤から単離したcDNAを用いたPCRにより発生させた。この配列をGST融合蛋白の形態でパキユロウィルス発現ベクターpFastBacGTに導入した。

【0358】

分子の阻害作用は約80%の均質性まで精製したGST-Tie2の存在下Tie2によるPLCのホスホリル化の試験において測定した。基質はGST融合蛋白の形態で発現

50

された PLC の SH2 - SH3 フラグメントよりなるものとした。

【 0359】

Tie 2 のキナーゼ活性は 10 mM MgCl₂、10 mM MnCl₂、1 mM DTT および 10 mM グリセロホスフェートを含有する 20 mM MOPS 緩衝液 pH 7.2 中で測定した。ウェル当たり GST - Tie 2 酵素 100 ng を含有するキナーゼ緩衝液 70 μ l よりなる反応混合物を氷上に保持した 96 穴の Flash Plate プレートの中に入れた。次に最大 10 % の濃度に DMSO 中希釈した被験分子 10 μ l を添加した。所定の濃度につき、各測定は 4 連で行った。GST - PLC 2 μ g、2 μ M の冷 ATP および 1 μ Ci の ³³P [ATP] を含有する溶液 20 μ l を添加することにより反応を開始した。37 °C で 1 時間インキュベートした後、200 mM EDTA 1 容量 (100 μ l) を添加することにより反応を停止した。インキュベーション緩衝液を除去した後、PBS 300 μ l で 3 回ウェルを洗浄した。放射能は Wallac MicroBeta 1450 上で測定した。

10

【 0360】

Tie 2 活性の阻害は化合物非存在下で測定した対照活性と比較した場合の % 阻害として表示した。

【 0361】

6. IGF1R

IGF1R に対する化合物の阻害活性は時間分割蛍光 (HTRF) 試験を用いた酵素の自己ホスホリル化の抑制を測定することにより求めた。

20

【 0362】

ヒト IGF1R 原形質ドメインをグルタチオン S - トランスフェラーゼ (GST) との融合物として、バキュロウイルス発現ベクター pFastBac - GST 内にクローニングした。蛋白を SF21 細胞内で発現させ、約 80 % の均質性となるまで精製した。

【 0363】

キナーゼ活性は 5 mM MgCl₂、50 mM NaCl、3 % グリセロール、0.025 % Tween 20 および 120 mM ATP を含有する 50 mM HEPES 緩衝液 pH 7.5 中の種々の濃度の被験化合物とともに酵素をインキュベートすることにより測定した。酵素反応は XL665 で標識した抗 GST 抗体およびユーロピウムクリプテート (Eu - K) にコンジュゲートした抗ホスホチロシン抗体を含有する、0.4 M KF、133 mM EDTA および 0.1 % BSA を含有する 100 mM HEPES 緩衝液 pH 7.0 を添加することにより停止した。2 種の蛍光団、即ち XL - 665 および Eu - K の特性は、G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, p. 3011 - 3014 に記載されている。アクセプター XL665 への励起ユーロピウムクリプテートからのエネルギーの転移は IGF1R の自己ホスホリル化の程度に比例している。XL - 665 に対して特異的なロングライフのシグナルを Victor アナライザープレートカウンター (Perkin - Elmer) で測定した。本発明の化合物による IGF1R 自己ホスホリル化の抑制は被験化合物の非存在下に活性を測定した対照と比較した場合の % 阻害として表示した。

30

【 0364】

7. CDK2

CDK2 / サイクリン E キナーゼの阻害はストレプトアビジンをコーティングした 96 穴シンチレーションプレート (Flashplate) 中、蛍光により検出される、Rb - ビオチニル化されたペプチド基質のホスホリル化を測定することにより評価した。

各点は 2 連で試験した。

Rb - ビオチニル化ペプチドの配列 : ビオチン - SACPLNLP LQNNHTAADM
YLSPVRS P K K K G S T T R - OH

キナーゼ緩衝液 :

HEPES、pH 8.0	50 mM
MgCl ₂ 6 H ₂ O	10 mM

50

DTT 1 mM

【0365】

プロトコル：

1. 基質の調製：PBS中1 mg/mlの新鮮な溶液。
2. ウェル当たり4 µgをシンチレーションプレートに導入する。
3. 周囲温度で2時間インキュベートする。
4. DMSO中10 mMの阻害剤の保存溶液からDMSO中1 mM、300 µM、100 µM、30 µMおよび10 µMの連続希釈物を調製する。
5. 未結合のペプチド基質を除去するためにPBS 300 µlで3回シンチレーションプレートを洗浄する。
6. CDK2/サイクリンEキナーゼを添加：キナーゼ緩衝液90 µl中ウェル当たり200 ng（「酵素未添加」の対照ウェルを除く）。
7. 100 µlの最終濃度が10 µM、3 µM、1 µM、0.3 µMおよび0.1 µMとなるようにウェルの各々に被験阻害剤を添加する。
8. 1分間穏やかにシンチレーションプレートを振とうする。
9. 氷上で30分間インキュベートする。
10. 1 µM冷ATPおよび1 µCi ATP-³³Pのウェル当たり最終濃度のキナーゼ緩衝液10 µlで反応を開始する。
11. 1分間穏やかにシンチレーションプレートを振とうする。
12. 周囲温度で45分間（振とうすることなく）インキュベートする。
13. PBS 300 µlで3回シンチレーションプレートを洗浄する。
14. Rbのホスホリル化部位へのキナーゼ由来ATP-³³Pの取り込みに相当する放射能の間接的測定。

10

20

【0366】

8. CDK4

CDK4/サイクリンD1キナーゼの阻害はストレプトアビジンをコーティングした96穴シンチレーションプレート（Flashplate）中、蛍光により検出される、Rb-ピオチニル化されたペプチド基質のホスホリル化を測定することにより評価した。

各点は2連で試験した。

Rb-ピオチニル化ペプチドの配列：

ピオチン-RPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLR

30

キナーゼ緩衝液：

HEPES、pH 8.0	50 mM
MgCl ₂ ·6H ₂ O、pH 7.0	10 mM
DTT	1 mM

【0367】

プロトコル：

1. 基質の調製：PBS中1 mg/mlの新鮮な溶液。
2. ウェル当たり100 µgをシンチレーションプレートに導入する。
3. 周囲温度で2時間インキュベートする。
4. DMSO中10 mMの阻害剤の保存溶液からDMSO中1 mM、300 µM、100 µM、30 µMおよび10 µMの連続希釈物を調製する。
5. 未結合のペプチド基質を除去するためにPBS 300 µlで3回シンチレーションプレートを洗浄する。
6. CDK4/サイクリンD1キナーゼを添加：キナーゼ緩衝液90 µl中ウェル当たり70 ng（「酵素未添加」の対照ウェルを除く）。
7. 100 µlの最終濃度が10 µM、3 µM、1 µM、0.3 µMおよび0.1 µMとなるようにウェルの各々に被験阻害剤1 µlを添加する。
8. 1分間穏やかにシンチレーションプレートを振とうする。
9. 氷上で30分間インキュベートする。

40

50

10. 1 μM 冷 ATP および 1 μCi ATP - ^{33}P のウェル当たり最終濃度のキナーゼ緩衝液 10 μl で反応を開始する。

11. 1 分間穏やかにシンチレーションプレートを振とうする。

12. 周囲温度で 45 分間 (振とうすることなく) インキュベートする。

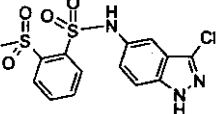
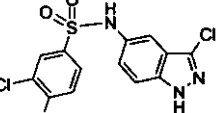
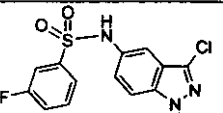
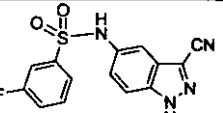
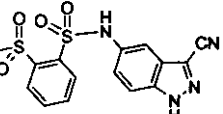
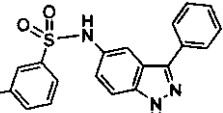
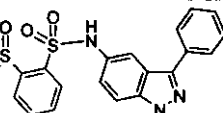
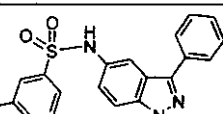
13. PBS 300 μl で 3 回シンチレーションプレートを洗浄する。

14. Rb のホスホリル化部位へのキナーゼ由来 ATP - ^{33}P の取り込みに相当する放射能の間接的測定。

【0368】

【表 2 1】

結果：表 1：

構造	実施例	FAK	KDR	Auro ra2	SRC	TIE 2	IGF1 R	CDK 2	CDK 4
		10 μM における阻害 %							
	1	70*	7	86		18			
	2	75*	43						
	3	71*	22	46		15			
	4	85*	24						
	5	80*	26						
	6	82	85	95	55	74			
	7	89	70	97	89	86			
	8	76*	81	59		56			

【0369】

10

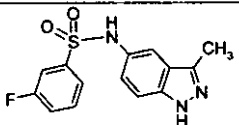
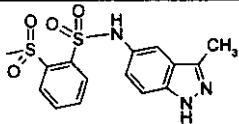
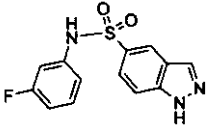
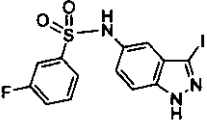
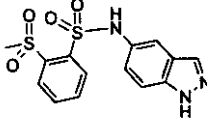
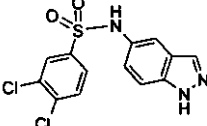
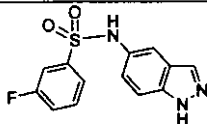
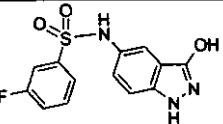
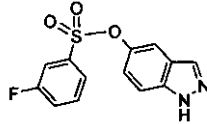
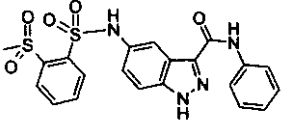
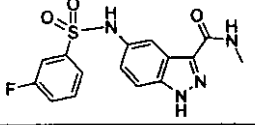
20

30

40

50

【表 2 2】

	9	68*	18	61		29			
	10	66*	20	90		33			
	11	59	7						
	12	92*	39						
	13	83*	0	76		22			
	14	42							
	15	67*	13						
	16	58	8						
	17	59	46						
	18	89	18	97					
	19	85	73						

10

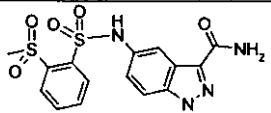
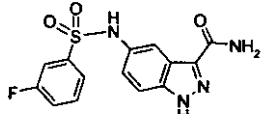
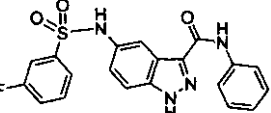
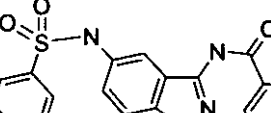
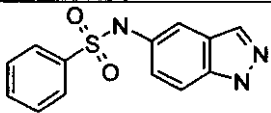
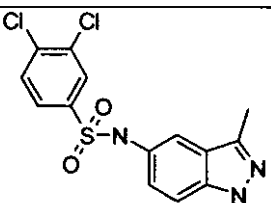
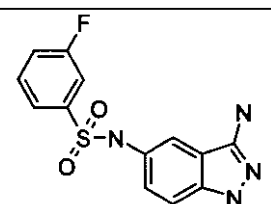
20

30

40

【 0 3 7 0 】

【表 2 3】

	20	76	28						
	21	76*	80						
	22	89	18	84					
	23	93		99					
	24	76	10	60					
	25	38*	11	50					
	26	96	24	95				34	39

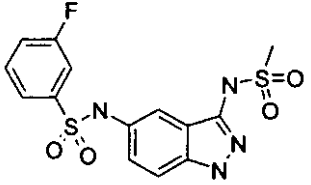
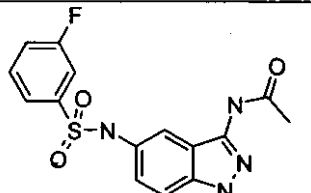
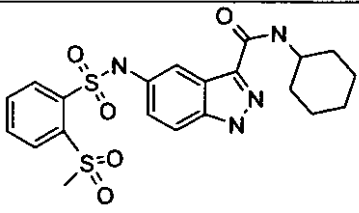
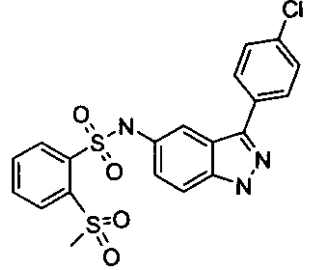
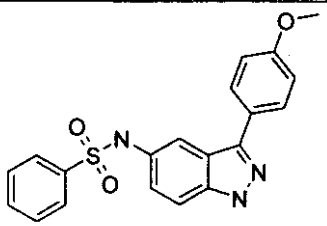
10

20

30

【 0 3 7 1 】

【表 2 4】

	27	6	13	76					
	28	84	24	92					
	29	0	8	80				96	
	30	88	85	100	72			96	73
	31	75	98	90					

10

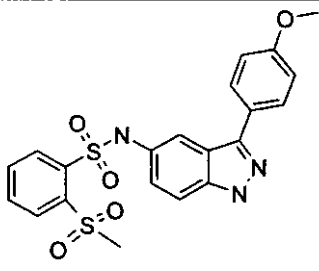
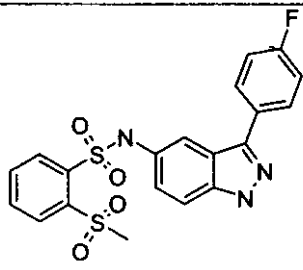
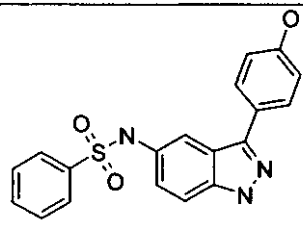
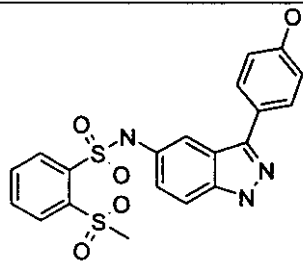
20

30

40

【 0 3 7 2 】

【表 2 5】

	32	97	87	92				93	
	33	94	68	89				94	
	34	87	96	100				89	
	35	97	80	94				94	

10

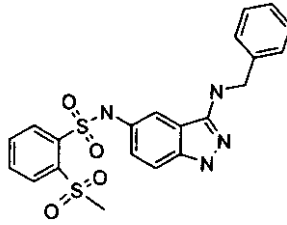
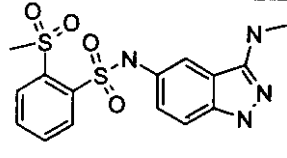
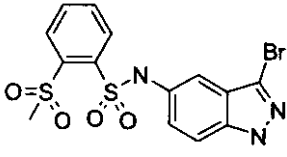
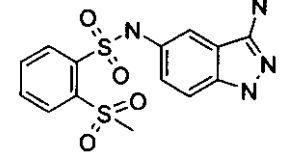
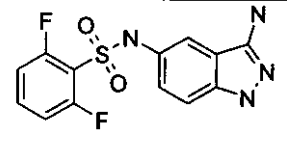
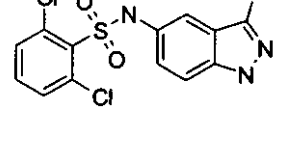
20

30

【 0 3 7 3 】

40

【表 2 6】

	36	92	23	80				92
	37	67	8	36				51
	38	69	3	86	56			
	39	96	20	81				72
	40	55	22	70				12
	41	71	36	90				18

10

20

30

40

【 0 3 7 4 】

【表 27】

	42	100	25	50				0	
	43	83	25	85				96	
	44	95	37					82	
	45	100	55	95				95	
	46	90	82	95				82	
	47	32	25	65					

10

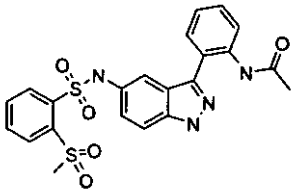
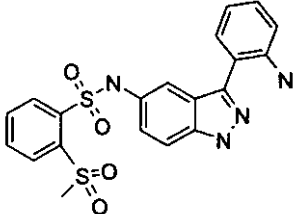
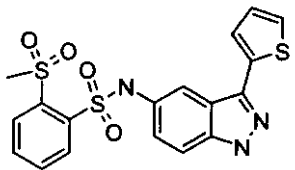
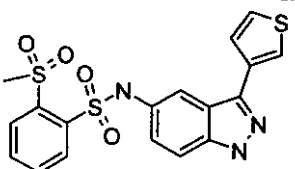
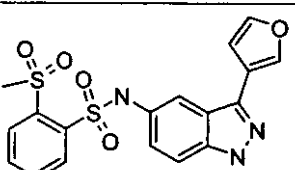
20

30

40

【 0 3 7 5 】

【表 2 8】

	48	5	9	42					
	49	40	18	17				50	
	50	99	80	91				63	
	51	90	55	88					
	52	93	49	84				80	

10

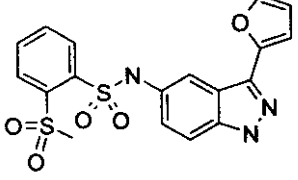
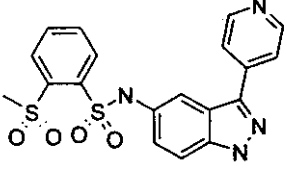
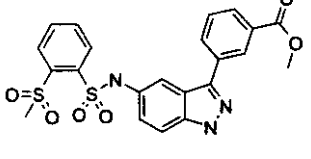
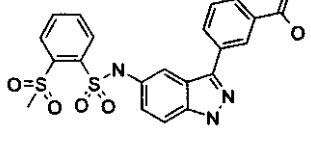
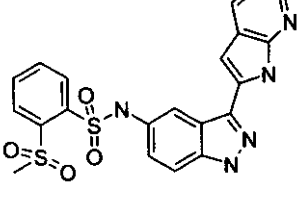
20

30

40

【 0 3 7 6 】

【表 2 9】

	53	96	42	91				76	
	54	96	76	100				87	
	55	98	51	94				64	
	56	81	82	87					
	57	48	22	53				0	

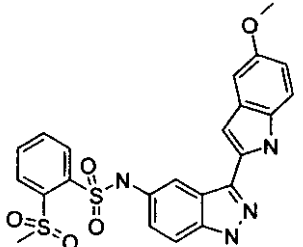
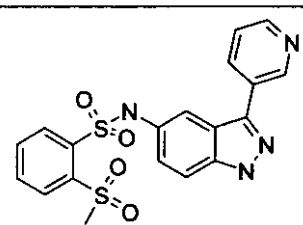
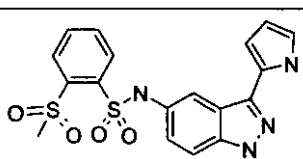
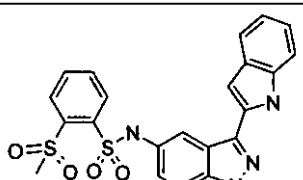
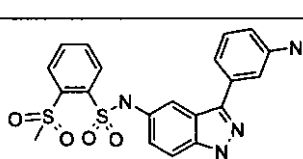
10

20

30

【 0 3 7 7 】

【表 3 0】

	58	97	97	100				100	
	59	95	40	100				88	
	60	99	64	100	98			99	
	61	99	98	100	99			99	
	62	99	74	100	95			88	

10

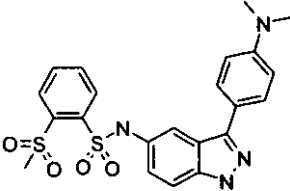
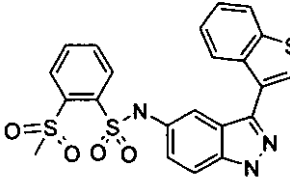
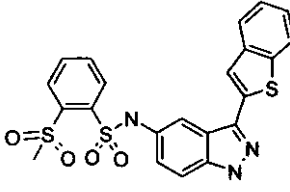
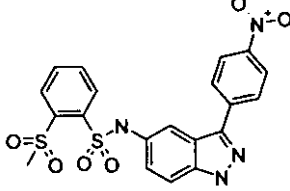
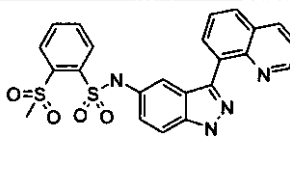
20

30

【 0 3 7 8 】

40

【表 3 1】

	63	94	0	100	46			81	
	64	30	41	72	86				
	65	86	73	100	96			63	
	66	75	20	100	90				
	67	79	28	90					

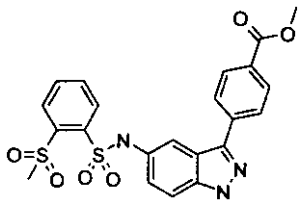
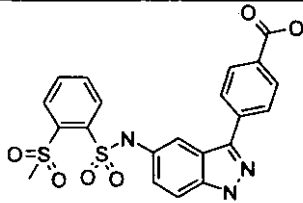
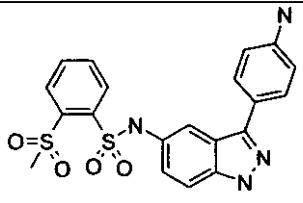
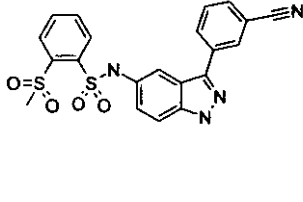
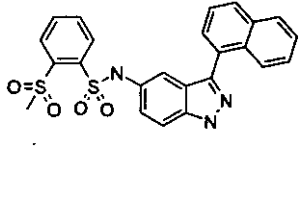
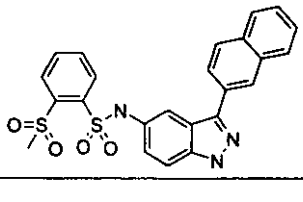
10

20

30

【 0 3 7 9 】

【表 3 2】

	68	91	85	95					
	69	98	73	99				61	
	70	99	71	98				85	
	71	97	83	93				90	
	72	21	41	78	77				
	73	87	38	100	40				

10

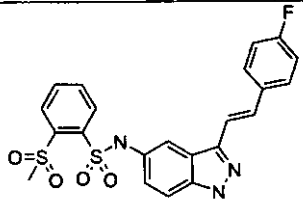
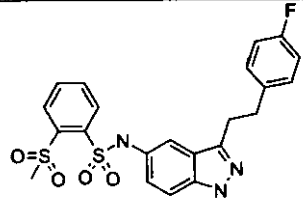
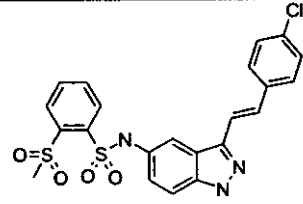
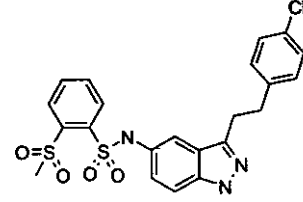
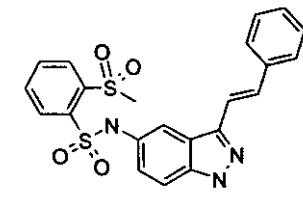
20

30

40

【 0 3 8 0 】

【表 3 3】

	74	99	95	99					95
	75	82	35	87					
	76	96	92	99					96
	77	73	36	93					
	78	94	97	100					96

10

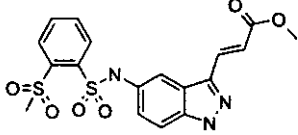
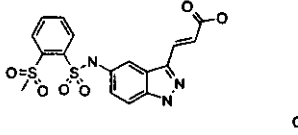
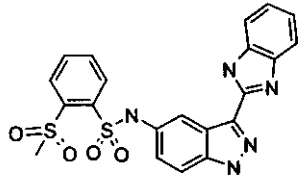
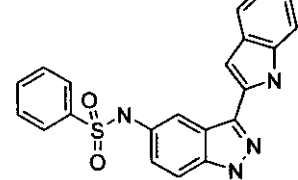
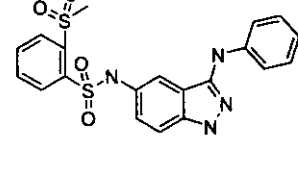
20

30

40

【 0 3 8 1 】

【表 3 4】

	79	98	50	95				37	
 α	80	66	32	89					
	81	98	93	100	100			99	
	82	93	100	100				100	
	83	92	60	93				100	

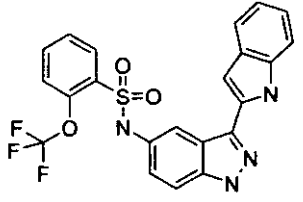
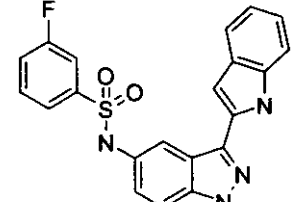
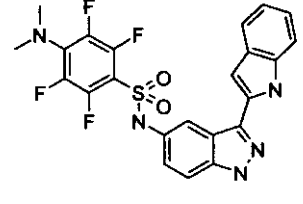
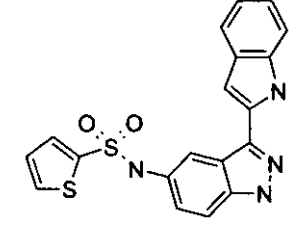
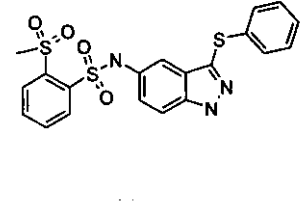
10

20

30

【 0 3 8 2 】

【表 3 5】

	84	90	98	100				94	
	85	95	99	100				99	
	86	40	85	86				53	
	87	91	100	100					
	88	21	25	55				82	

10

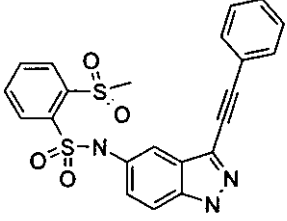
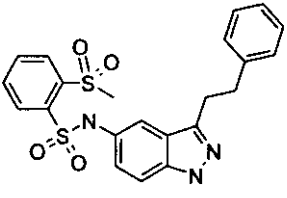
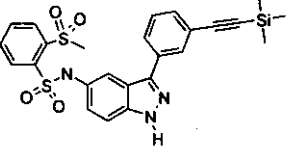
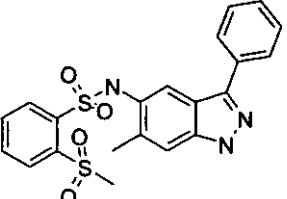
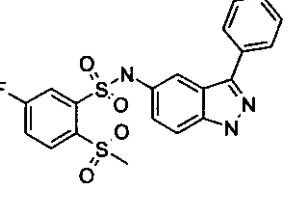
20

30

40

【 0 3 8 3 】

【表 3 6】

	89	92	85	92				90	
	90	89	45	100					
	91	95	35	11				7	
	92	27	66	70				62	
	93	94	83	89				87	

10

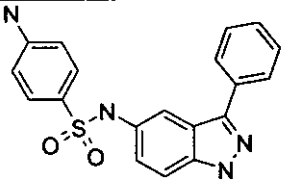
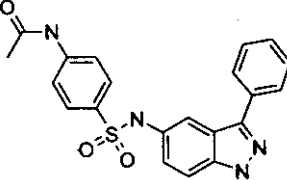
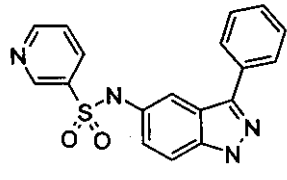
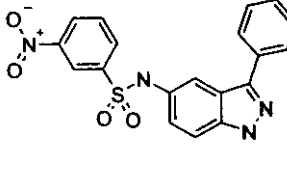
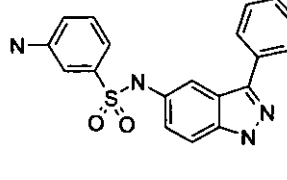
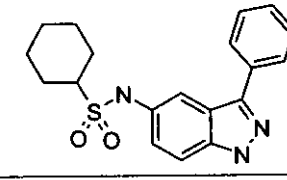
20

30

40

【 0 3 8 4 】

【表 3 7】

	94	36	88	65				70
	95	0	34	30				73
	96	67	91	100	83			
	97	50	96	93	76			
	98	53	91	94	78			
	99	44	46	79				

10

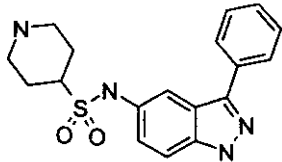
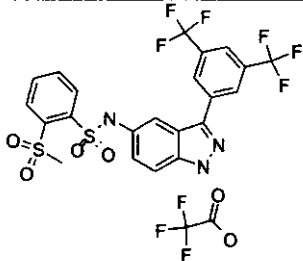
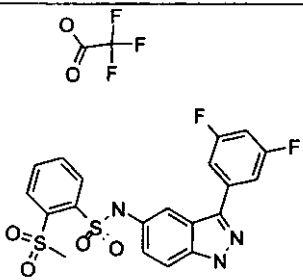
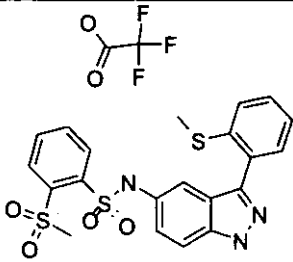
20

30

40

【 0 3 8 5 】

【表 3 8】

	100	94	74	44					13
	101	84	39	30					28
	102	90	77	96					74
	103	61	25	40					19

10

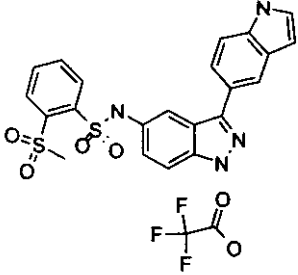

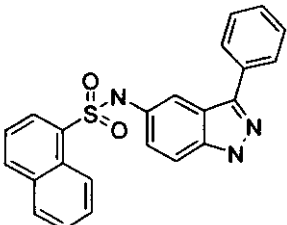
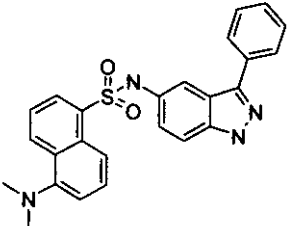
20

30

【 0 3 8 6 】

40

【表 3 9】

	104	85	75	97				73	
	105	71	28	49				25	
	106	43	79	92				90	
	107	10	51	43				84	

10

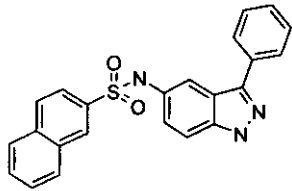
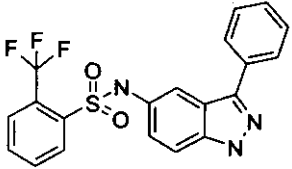
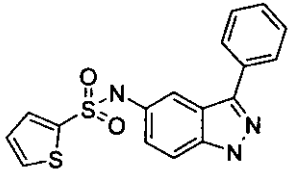
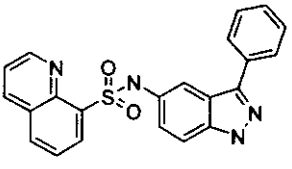
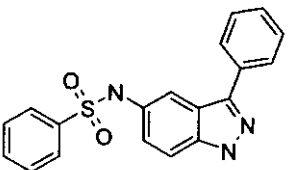
20

30

【 0 3 8 7 】

40

【表 4 0】

	108	8	72	44				78
	109	61	91	100	42			81
	110	66	91	100	45			80
	111	66	83	100				99
	112	75	93	100	47			84

10

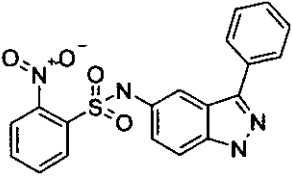
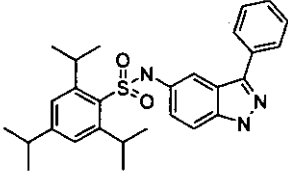
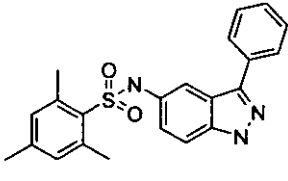
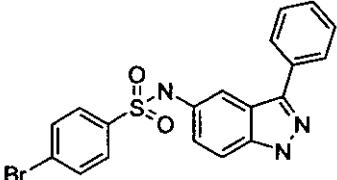
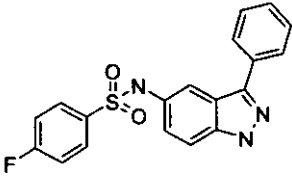
20

30

【 0 3 8 8 】

40

【表 4 1】

	113	73	88	100	23			81	
	114	48	90	98				50	
	115	31	78	70				79	
	116	20	81	69					
	117	53	93	100	39			56	

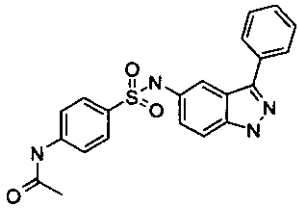
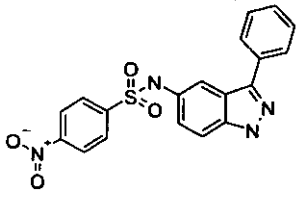
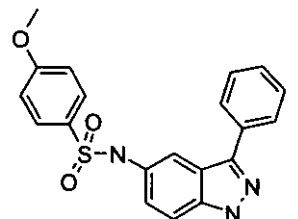
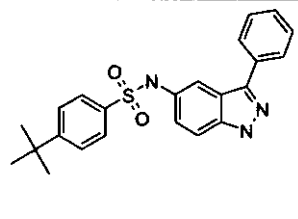
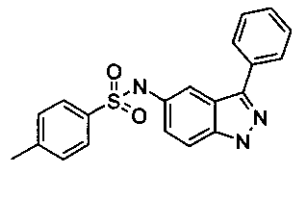
10

20

30

【 0 3 8 9 】

【表 4 2】

	118	8	53	52					
	119	25	78	50				50	
	120	36	69	52					
	121	5	39	27					
	122	23	72	65					

10

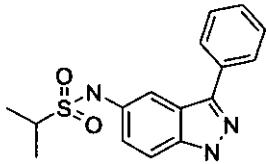
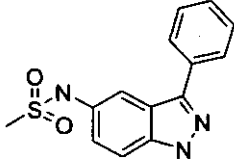
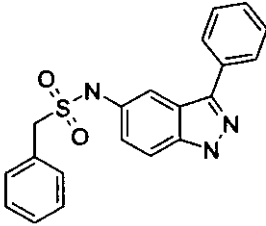
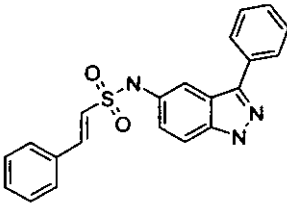
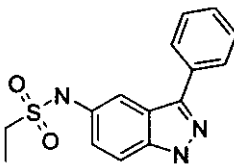
20

30

【 0 3 9 0 】

40

【表 4 3】

	123	30	62	82					
	124	16	55	60					
	125	17	56	65					
	126	7	58	50					
	127	32	63	78					

10

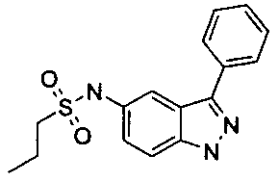
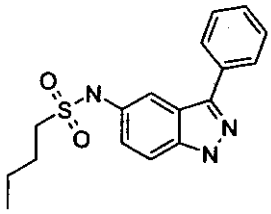
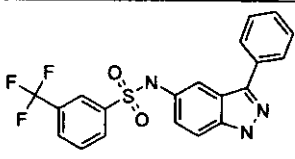
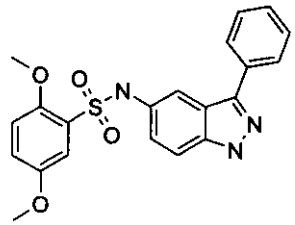
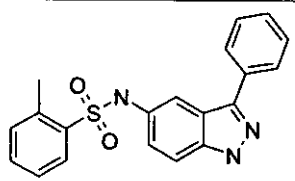
20

30

【 0 3 9 1 】

40

【表 4 4】

	128	55	49	87					
	129	46	58	64				30	
	130	26	94	69	18				
	131	64	95	97	36			51	
	132	51	96	100	18			77	

10

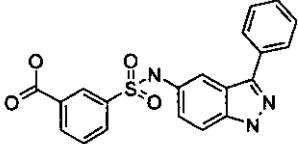
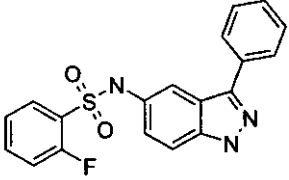
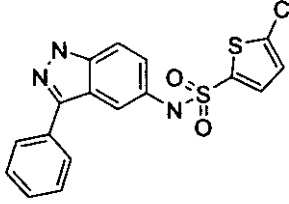
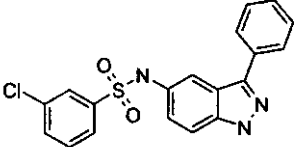
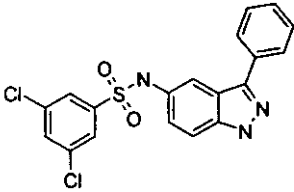
20

30

40

【 0 3 9 2 】

【表 4 5】

	133	12	96	67	24			40	
	134	67	90	100	44			81	
	135	50	91	100	54			65	
	136	59	98	85	62				
	137	53	96	80	59				

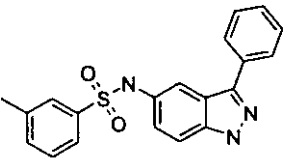
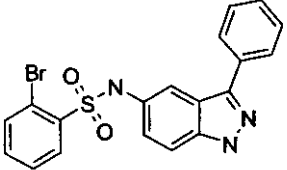
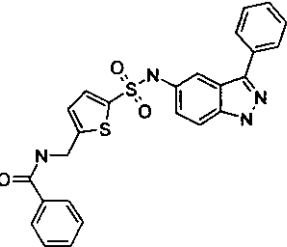
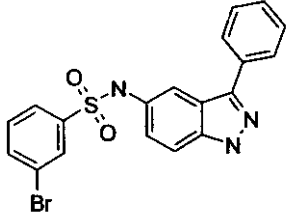
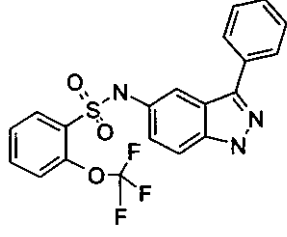
10

20

30

【 0 3 9 3 】

【表 4 6】

	138	47	92	99	39				72
	139	53	96	96	51				
	140	6	70	71					40
	141	38	97	80	43				
	142	40	85	100					74

10

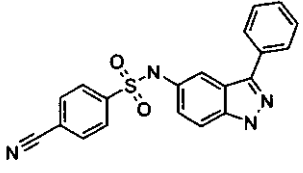
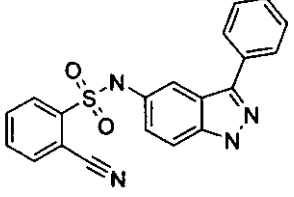
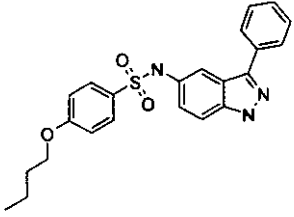
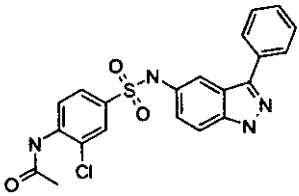
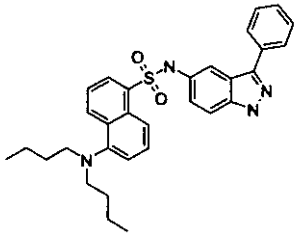
20

30

40

【 0 3 9 4 】

【表 47】

	143	23	87	64					
	144	70	72	100				69	
	145	0	14	26					
	146	14	47	57					
	147	0	96	86	88				

10

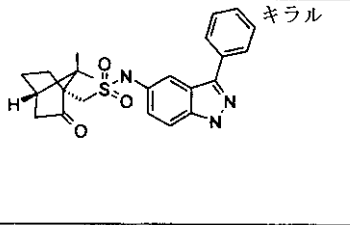
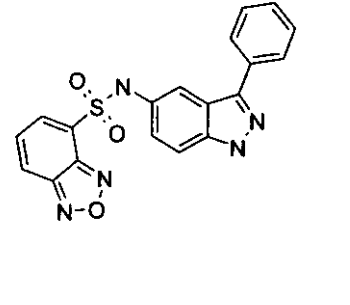
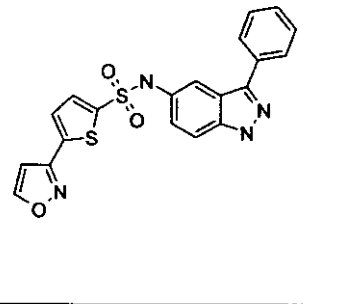
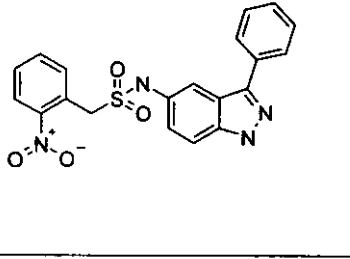
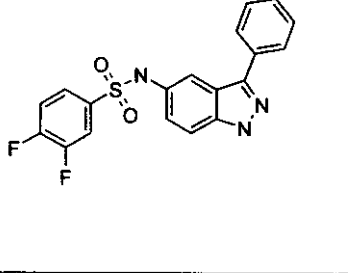
20

30

40

【 0 3 9 5 】

【表 4 8】

 キラル	148	36	61	77				30	
	149	78	57	100				67	
	150	3	75	82					
	151	33	63	84					
	152	71	93	92	43			67	

10

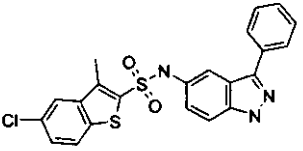
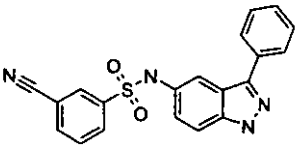
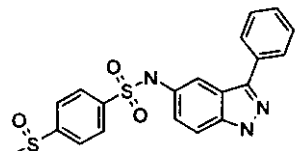
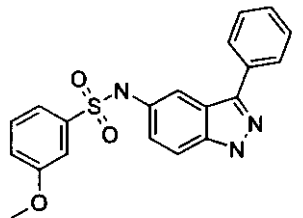
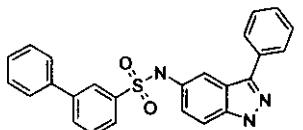
20

30

【 0 3 9 6 】

40

【表 4 9】

	153	0	24	25					
	154	54	96	95	44			75	
	155	5	61	61				50	
	156	56	94	99	57			68	
	157	0	63	38					

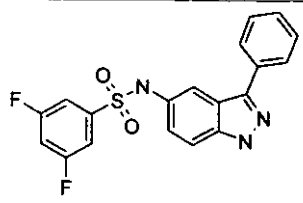
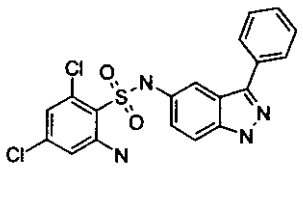
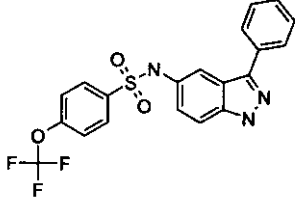
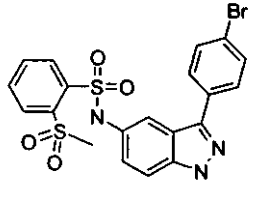
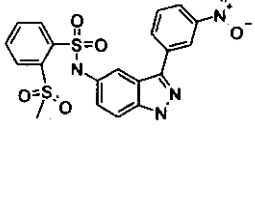
10

20

30

【 0 3 9 7 】

【表 5 0】

	158	95	96	100	75				68
	159	53	86	77					58
	160	3	51	26					
	161	61	65	89					75
	162	97	57	91					82

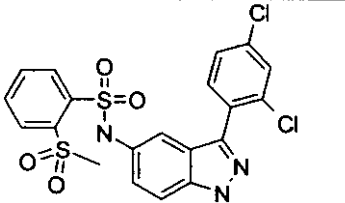
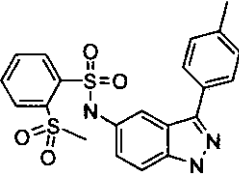
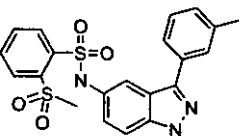
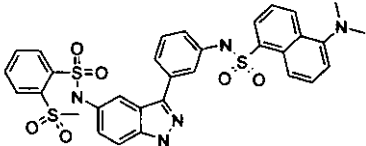
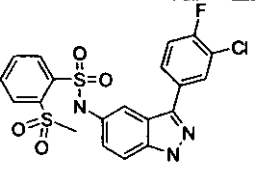
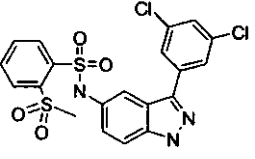
10

20

30

【 0 3 9 8 】

【表 5 1】

	163	61	61	64				23	
	164	90	71	91				66	
	165	96	58	92				71	
	166	53	33	61				20	
	167	91	44	90				77	
	168	95	49	87				50	

10

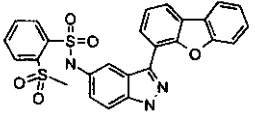
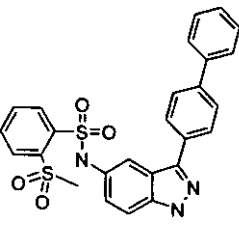
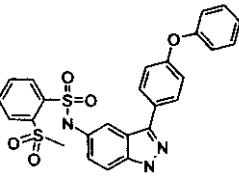
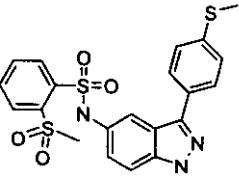
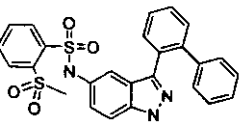
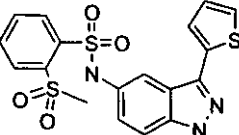
20

30

【 0 3 9 9 】

40

【表 5 2】

	169	22	66	52				13	
	170	62	60	69				41	
	171	25	40	59				20	
	172	92	71	94				84	
	173	62	32	77				27	
	174	100	53	93				65	

10

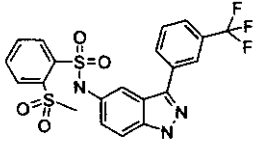
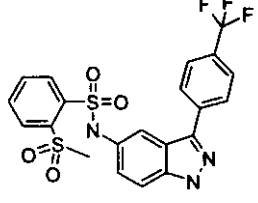
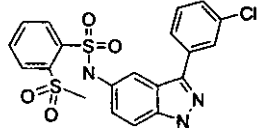
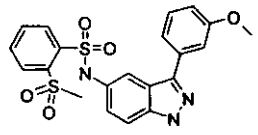
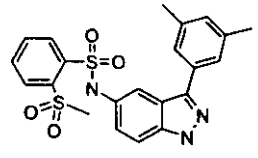
20

30

40

【 0 4 0 0 】

【表 5 3】

	175	90	68	88				81	
	176	66	70	88				83	
	177	97	71	95				80	
	178	95	44	90				67	
	179	96	49	93				72	

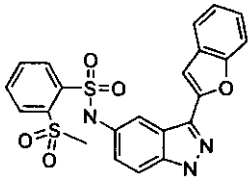
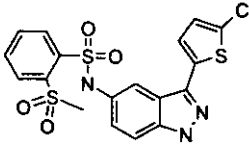
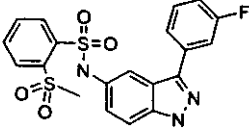
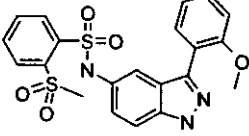
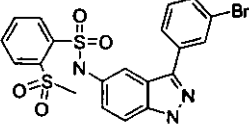
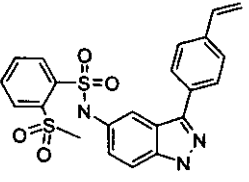
10

20

30

【 0 4 0 1 】

【表 5 4】

	180	95	29	99				93	
	181	83	49	94				55	
	182	96	68	94				69	
	183	82	37	90				50	
	184	96	61	93				73	
	185	92	58	94				77	

10

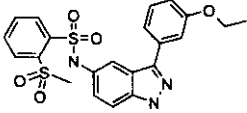
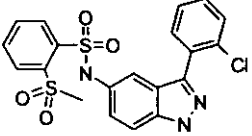
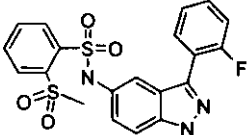
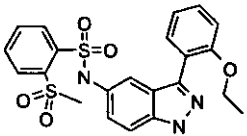
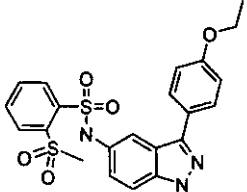
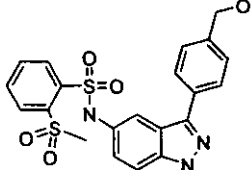
20

30

40

【 0 4 0 2 】

【表 5 5】

	186	94	35	90				60	
	187	46	49	67				52	
	188	91	64	74				61	
	189	70	20	62				31	
	190	96	50	95				74	
	191	96	45	88				73	

10

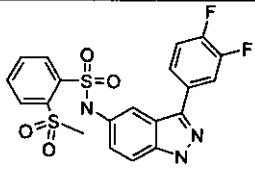
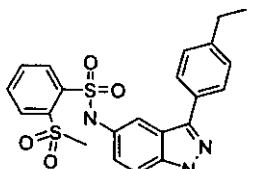
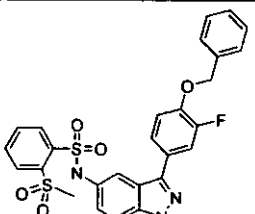
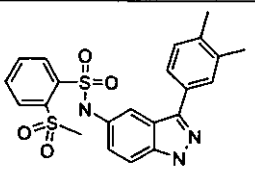
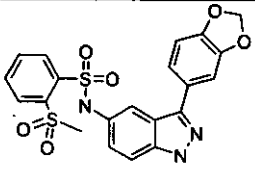
20

30

40

【 0 4 0 3 】

【表 5 6】

	192	90	47	89				72	
	193	76	56	88				65	
	194	44	39	58				41	
	195	91	47	91				75	
	196	94	73	94				76	

10

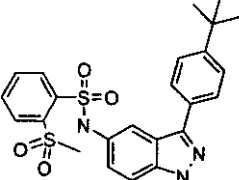
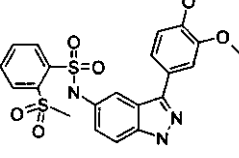
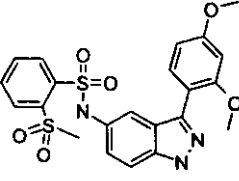
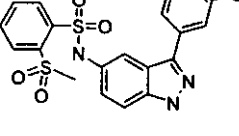
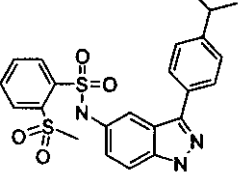
20

30

【 0 4 0 4 】

40

【表 5 7】

	197	43	41	73				0	
	198	98	66	98				76	
	199	87	45	87				27	
	200	93	64	94				73	
	201	55	50	82				24	

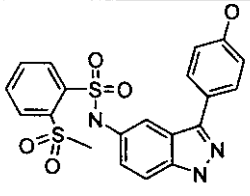
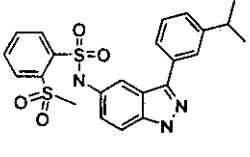
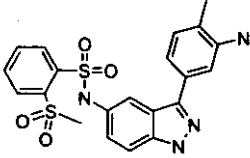
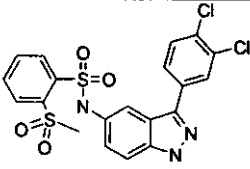
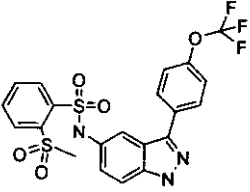
10

20

30

【 0 4 0 5 】

【表 5 8】

	202	97	79	96				83	
	203	86	39	84				59	
	204	97	67	95				78	
	205	90	42	86				66	
	206	58	48	85				61	

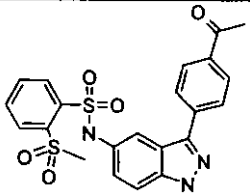
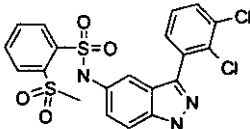
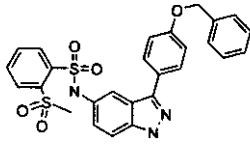
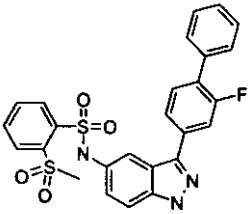
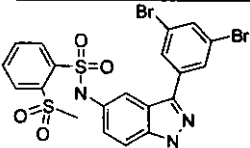
10

20

30

【 0 4 0 6 】

【表 5 9】

	207	91	45	94				56	
	208	-1	25	56				0	
	209	55	34	67				16	
	210	70	50	65				0	
	211	95	21	79				45	

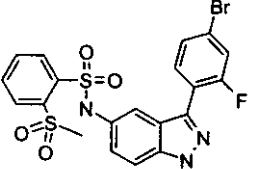
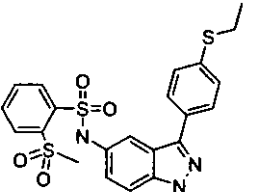
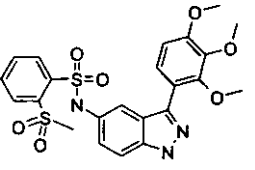
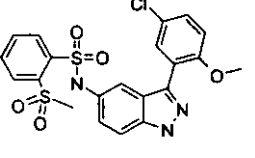
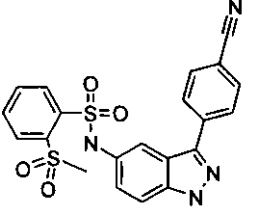
10

20

30

【 0 4 0 7 】

【表 6 0】

	212	72	47	86				65	
	213	80	68	89				77	
	214	60	56	67				21	
	215	97	39	86					
	216	96	32	91				86	

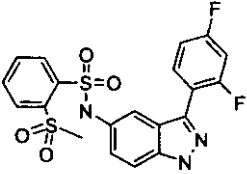
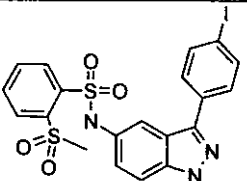

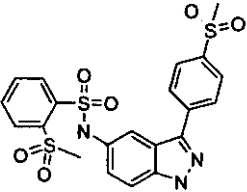
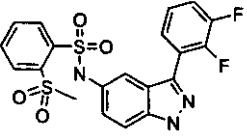
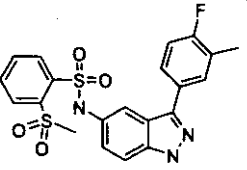
10

20

30

【 0 4 0 8 】

【表 6 1】

	217	95	70	92				83	
	218	15	37	68				20	
	219	87	31	86				60	
	220	96	88	95				75	
	221	94	60	84				50	
	222	94	49	92				66	

10

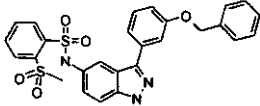
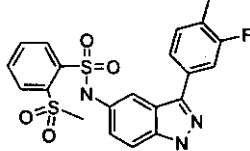
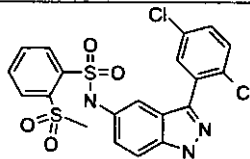
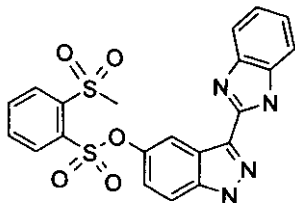
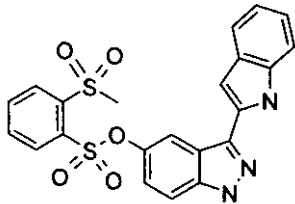
20

30

40

【 0 4 0 9 】

【表 6 2】

	223	70	23	31				0	
	224	91	71	92				70	
	225	51	12	49				27	
	226			100					
	227			100					

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Intern	Application No	
						PCT/FR	03/00751	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER								
IPC 7	C07D231/56	A61K31/416	A61P35/00	C07D409/04	C07D405/04			
	C07D401/04	C07D471/04	C07D403/12	C07D403/04	C07D401/12			
	C07D409/12	C07D413/12	C07D413/14					
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)								
IPC 7	C07D	A61K	A61P					
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, 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.	
X	WO 02 10137 A (BHAGWAT SHRIPAD S ;SAKATA STEVEN T (US); SATOH YOSHITAKA (US); SIG) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1,24; example 42 ---						1-19,26	
X	WO 98 05315 A (TULARIK INC) 12 February 1998 (1998-02-12) claims 1,2,70,71; example 15 ---						1,2,4,9, 17,18, 25,26	
X	WO 99 64004 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application page 39, line 11; claim 1 page 44, line 18 page 51, line 14 ---						1,2,4,9, 17,18, 25,26	
-/--								
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.				<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
° Special categories of cited documents :								
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance				*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				
E earlier document but published on or after the international filing date				*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				
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)				*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.				
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means				*&* document member of the same patent family				
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report				
23 July 2003				31/07/2003				
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer De Jong, B				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter	Application No
PCT/FR 03/00751	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 73264 A (ABBOTT LAB) 7 December 2000 (2000-12-07) cited in the application page 9, line 30; example 34 ---	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAMOTO, HIDEKAZU ET AL: "Silver halide photographic photosensitive materials" retrieved from STN Database accession no. 107:144822 XP002220454 RN=110327-59-8 abstract & JP 62 025747 A (KONISHIROKU PHOTO INDUSTRY CO., LTD., JAPAN) 3 February 1987 (1987-02-03) ---	1,2,9
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ;FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 April 1999 (1999-04-01) claims 1,22 ---	1-26
A	WO 01 85726 A (CHOI SEI HYUN ;CHUNG HYUN HO (KR); JEONG SHIN WU (KR); KIM JONG HY) 15 November 2001 (2001-11-15) claim 1 -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 03/00751

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 19-24 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the product or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.....nation on patent family members

Intern application No
PCT/FR 03/00751

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210137	A	07-02-2002	AU 7908901 A	13-02-2002
			CA 2417650 A1	07-02-2002
			EP 1313711 A2	28-05-2003
			WO 0210137 A2	07-02-2002
			US 2002103229 A1	01-08-2002
WO 9805315	A	12-02-1998	AU 710173 B2	16-09-1999
			AU 3887797 A	25-02-1998
			BR 9710737 A	11-01-2000
			EP 0939627 A1	08-09-1999
			JP 2000515545 T	21-11-2000
			KR 2000022556 A	25-04-2000
			WO 9805315 A1	12-02-1998
			US 6482860 B1	19-11-2002
WO 9964004	A	16-12-1999	AU 746586 B2	02-05-2002
			AU 4333299 A	30-12-1999
			CA 2334970 A1	16-12-1999
			EP 1085871 A1	28-03-2001
			JP 2002517445 T	18-06-2002
			WO 9964004 A1	16-12-1999
			US 6087368 A	11-07-2000
WO 0073264	A	07-12-2000	AU 5170900 A	18-12-2000
			BR 0007589 A	15-10-2002
			CA 2371092 A1	07-12-2000
			EP 1181269 A1	27-02-2002
			JP 2003500470 T	07-01-2003
			WO 0073264 A1	07-12-2000
JP 62025747	A	03-02-1987	JP 1877207 C	07-10-1994
			JP 6001350 B	05-01-1994
WO 9915500	A	01-04-1999	AU 747506 B2	16-05-2002
			AU 9740798 A	12-04-1999
			BR 9812048 A	26-09-2000
			CA 2302572 A1	01-04-1999
			CN 1278794 T	03-01-2001
			EE 200000117 A	15-12-2000
			WO 9915500 A1	01-04-1999
			EP 1009738 A1	21-06-2000
			HU 0004490 A2	28-03-2001
			JP 2001517652 T	09-10-2001
			PL 338991 A1	04-12-2000
			TR 200001174 T2	21-08-2000
			US 6369086 B1	09-04-2002
			US 6387919 B1	14-05-2002
			US 2003004351 A1	02-01-2003
			US 2003069430 A1	10-04-2003
ZA 9808078 A	22-03-2000			
WO 0185726	A	15-11-2001	AU 5683401 A	20-11-2001
			CA 2408448 A1	15-11-2001
			EP 1280802 A1	05-02-2003
			WO 0185726 A1	15-11-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE					Demande internationale No PCT/FR 03/00751	
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE						
CIB 7	C07D231/56	A61K31/416	A61P35/00	C07D409/04	C07D405/04	
	C07D401/04	C07D471/04	C07D403/12	C07D403/04	C07D401/12	
	C07D409/12	C07D413/12	C07D413/14			
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB						
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE						
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)						
CIB 7	C07D	A61K	A61P			
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche						
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)						
EPO-Internal, CHEM ABS Data						
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS						
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées	
X	WO 02 10137 A (BHAGWAT SHRIPAD S ; SAKATA STEVEN T (US); SATOH YOSHITAKA (US); SIG) 7 février 2002 (2002-02-07) cité dans la demande revendications 1,24; exemple 42 ---				1-19,26	
X	WO 98 05315 A (TULARIK INC) 12 février 1998 (1998-02-12) revendications 1,2,70,71; exemple 15 ---				1,2,4,9, 17,18, 25,26	
X	WO 99 64004 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 16 décembre 1999 (1999-12-16) cité dans la demande page 39, ligne 11; revendication 1 page 44, ligne 18 page 51, ligne 14 ---				1,2,4,9, 17,18, 25,26	
	---				-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents				<input checked="" type="checkbox"/>	Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:						
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent			*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention			
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date			*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément			
L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)			*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier			
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens			*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets			
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée						
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée				Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
23 juillet 2003				31/07/2003		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Fonctionnaire autorisé De Jong, B		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demar
 nationale No
 PCT/FR 03/00751

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 73264 A (ABBOTT LAB) 7 décembre 2000 (2000-12-07) cité dans la demande page 9, ligne 30; exemple 34 ---	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAMOTO, HIDEKAZU ET AL: "Silver halide photographic photosensitive materials" retrieved from STN Database accession no. 107:144822 XP002220454 RN=110327-59-8 abrégé & JP 62 025747 A (KONISHIROKU PHOTO INDUSTRY CO., LTD., JAPAN) 3 février 1987 (1987-02-03) ---	1,2,9
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ;FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 avril 1999 (1999-04-01) revendications 1,22 ---	1-26
A	WO 01 85726 A (CHOI SEI HYUN ;CHUNG HYUN HO (KR); JEONG SHIN WU (KR); KIM JONG HY) 15 novembre 2001 (2001-11-15) revendication 1 -----	1-26

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demande internationale n°
 FR 03/00751

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
 Bien que les revendications 19-24 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}.
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}.

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 03/00751

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0210137	A	07-02-2002	AU 7908901 A	13-02-2002
			CA 2417650 A1	07-02-2002
			EP 1313711 A2	28-05-2003
			WO 0210137 A2	07-02-2002
			US 2002103229 A1	01-08-2002
WO 9805315	A	12-02-1998	AU 710173 B2	16-09-1999
			AU 3887797 A	25-02-1998
			BR 9710737 A	11-01-2000
			EP 0939627 A1	08-09-1999
			JP 2000515545 T	21-11-2000
			KR 2000022556 A	25-04-2000
			WO 9805315 A1	12-02-1998
			US 6482860 B1	19-11-2002
WO 9964004	A	16-12-1999	AU 746586 B2	02-05-2002
			AU 4333299 A	30-12-1999
			CA 2334970 A1	16-12-1999
			EP 1085871 A1	28-03-2001
			JP 2002517445 T	18-06-2002
			WO 9964004 A1	16-12-1999
			US 6087368 A	11-07-2000
WO 0073264	A	07-12-2000	AU 5170900 A	18-12-2000
			BR 0007589 A	15-10-2002
			CA 2371092 A1	07-12-2000
			EP 1181269 A1	27-02-2002
			JP 2003500470 T	07-01-2003
			WO 0073264 A1	07-12-2000
JP 62025747	A	03-02-1987	JP 1877207 C	07-10-1994
			JP 6001350 B	05-01-1994
WO 9915500	A	01-04-1999	AU 747506 B2	16-05-2002
			AU 9740798 A	12-04-1999
			BR 9812048 A	26-09-2000
			CA 2302572 A1	01-04-1999
			CN 1278794 T	03-01-2001
			EE 200000117 A	15-12-2000
			WO 9915500 A1	01-04-1999
			EP 1009738 A1	21-06-2000
			HU 0004490 A2	28-03-2001
			JP 2001517652 T	09-10-2001
			PL 338991 A1	04-12-2000
			TR 200001174 T2	21-08-2000
			US 6369086 B1	09-04-2002
			US 6387919 B1	14-05-2002
			US 2003004351 A1	02-01-2003
			US 2003069430 A1	10-04-2003
ZA 9808078 A	22-03-2000			
WO 0185726	A	15-11-2001	AU 5683401 A	20-11-2001
			CA 2408448 A1	15-11-2001
			EP 1280802 A1	05-02-2003
			WO 0185726 A1	15-11-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/437	C 0 7 D 231/56	Z
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/695	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 401/04	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 401/12	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 403/04	A 6 1 K 31/695	
C 0 7 D 405/04	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 409/04	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 F 7/10	C 0 7 D 409/04	
	C 0 7 D 409/12	
	C 0 7 D 413/12	
	C 0 7 D 413/14	
	C 0 7 D 471/04	1 0 3 Z
	C 0 7 F 7/10	C S P S

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, M W, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 ジャン・クリストフ・カリ
フランス国 F - 9 4 1 0 0 サン・モール・リュージュドフィネ 4 1
- (72) 発明者 パトリック・ネメセク
フランス国 F - 9 4 3 2 0 ティエ・リュージュモレパ 6 5
- (72) 発明者 コリン・テリエ
フランス国 F - 9 3 1 9 0 リヴリ・ガルガン・アヴニューデュコロネルファピアン 9 8 ビス
- (72) 発明者 フレデリコ・ナルディ
フランス国 F - 7 5 0 1 3 パリ・リュージュドゥパテ 7 4
- (72) 発明者 ブリュノ・フィロシュ
フランス国 F - 9 4 0 0 0 クレテイ・アヴニュードゥセンテュール 9
- (72) 発明者 マリ・ピエール・シェリエ
フランス国 F - 9 4 2 0 0 イヴリシュルセン・アヴニュージョルジェゴスナ 7 5
- (72) 発明者 ダニエル・ベザール
フランス国 F - 9 3 1 7 0 バニョーレ・リュージュシャルレデレスクリューズ 1 9

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB07 CC22 CC26 CC58 CC75 CC76 CC92
CC94 DD06 DD10 DD12 DD14 DD22 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 LL09 PP09
4C086 AA01 AA03 BC36 BC39 BC67 BC71 CB05 DA44 GA02 GA03
GA06 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 ZB26 ZC20

4H049 VN01 VP02 VQ67 VR21 VU06 VU07 VW01