(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6235029号
(P6235029)

(45)発行日　平成29年11月22日(2017.11.22)　(24)登録日　平成29年11月2日(2017.11.2)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D	403/12	CSP
A61K 31/496	(2006.01)	A61K	31/496	
A61P 9/10	(2006.01)	A61P	9/10	
A61P 7/06	(2006.01)	A61P	7/06	

請求項の数 20　(全 54 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2015-538448(P2015-538448)
(86)(22)出願日	平成25年10月24日(2013.10.24)
(65)公表番号	特表2015-535230(P2015-535230A)
(43)公表日	平成27年12月10日(2015.12.10)
(86)国際出願番号	PCT/EP2013/072322
(87)国際公開番号	WO2014/064219
(87)国際公開日	平成26年5月1日(2014.5.1)
審査請求日	平成28年8月24日(2016.8.24)
(31)優先権主張番号	12306334.9
(32)優先日	平成24年10月26日(2012.10.26)
(33)優先権主張国	欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　504456798
サノフイ
フランス国、エフ－７５００８・パリ、リユ・ラ・ボエテイ・５４
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸
(72)発明者　クリストフ・ボルドロン
フランス国エフ－パリ　パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ・パテントデパートメント

最終頁に続く

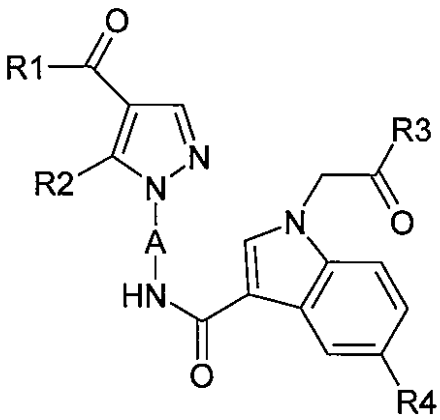
(54)【発明の名称】１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド誘導体およびＰ２Ｙ１２拮抗薬としてのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

塩基または、酸もしくは塩基との付加塩、ならびにまたそのラセミ混合物を含めたそのエナンチオマーおよびジアステレオ異性体の形態の、式（Ｉ）：

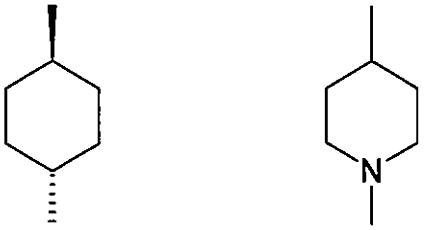
【化１】



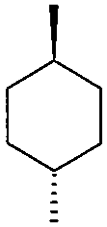
［式中、

Ａは、

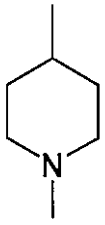
【化２】



から選択される二価基を表し：
R_1は、（C_1～C_4）アルキルを表し；
R_2は、（C_1～C_3）アルキルを表し；
R_3は、－NR_7R_8基を表し、R_7およびR_8は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、４～６員環を含み別の窒素原子を含んでもよい飽和複素環を構成し；前記複素環は、非置換である、または以下の基：
・１、２もしくは３個のハロゲン原子、もしくは
・非置換である、もしくは１、２もしくは３個のハロゲン原子で置換された（C_1～C_3）アルコキシ
の少なくとも１つで置換された少なくとも１つの（C_1～C_3）アルキルで置換されており；
R_4は、ハロゲン原子を表す］に対応する化合物
を含むことを特徴とする、血栓発症に伴う疾患または障害の治療または予防のために用いる医薬。
【請求項２】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、Ａが
【化３】



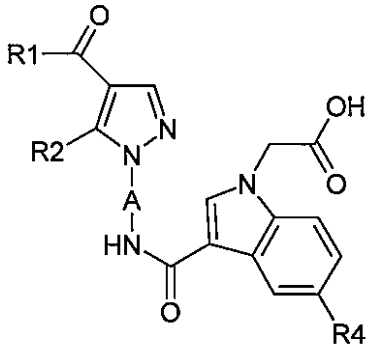
を表すことを特徴とする、請求項１に記載の医薬。
【請求項３】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、Ａが
【化４】



を表すことを特徴とする、請求項１に記載の医薬。
【請求項４】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、R_1が、ｎ－プロピル基を表すことを特徴とする、請求項１～３のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項５】

式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、R_3が、非置換である、または以下の基：
・１、２もしくは３個のハロゲン原子、もしくは
・非置換である、もしくは１、２もしくは３個のハロゲン原子で置換された（C_1～C_3）アルコキシ
の少なくとも１つで置換された少なくとも１つの（C_1～C_3）アルキルで置換されたピペラジン基を表すことを特徴とする、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項６】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、R_4が、塩素原子を表すことを特徴とする、請求項１～５のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項７】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、以下の化合物：
－　５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミドから選択されることを特徴とする、請求項１に記載の医薬。
【請求項８】
血栓発症に伴う疾患または障害が、
不安定狭心症（狭心症）；経皮経管冠動脈形成（ＰＣＴＡ）；心筋梗塞；ペリスロンボリシス；塞栓性脳卒中または血栓性脳卒中のアテローム性動脈硬化の血栓性動脈合併症；一過性虚血イベント；末梢血管疾患；血栓症を伴うもしくは伴わない心筋梗塞；動脈形成、動脈内膜切除、ステント移植、および冠動脈血管移植の外科手術に起因するアテローム性動脈硬化の動脈合併症；事故外傷もしくは外科手術外傷後の組織の回復時の手術損傷もしくは機械的損傷の血栓性合併症；皮膚弁および筋肉弁の再生手術；播種性血管内凝固症候群；血栓性血小板減少性紫斑病；溶血性症候群および尿毒性症候群；敗血症、呼吸困難症候群、抗リン脂質症候群、ヘパリン起因性血小板減少症および子癇前症／子癇の血栓性合併症；深部静脈性血栓性の静脈性血栓性；静脈閉塞疾患；血小板血症の骨髄増殖性疾患の血液学症状；鎌状赤血球貧血；微小血栓の防止のための心肺バイパス法および人工肺中のｉｎ　ｖｉｖｏで機械的原因によって生ずる血小板活性化の防止；ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、血液産生物もしくは血小板濃縮物の貯蔵中、または腎臓透析や血漿交換のような短絡中の使用で機械的原因によって生ずる血小板活性化；血管炎、動脈炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、または器官移植片拒絶のような血管病変／炎症に二次的な血栓症；偏頭痛の状態；レイノウ現象；血小板が、粥状班の形成／進行の血管壁における基礎炎症性疾患過程に寄与する可能性がある状態；狭窄／再狭窄；他の炎症性病状；ならびにぜんそく、

からなる群から選択される、請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項９】
式（ＩＩＢ）：
【化５】

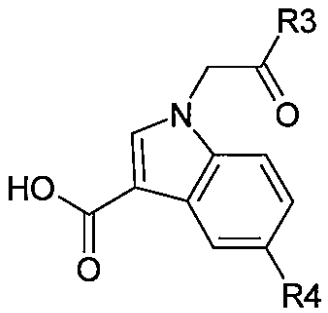


(IIB)

［式中、Ａ、Ｒ１、Ｒ２およびＲ４は請求項１で式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物を式（ＩＩＩ）：

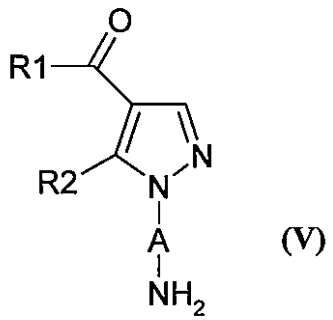
ＨＲ３　　（ＩＩＩ）

［式中、Ｒ３は請求項１で式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］のアミンと反応させることを特徴とする、請求項１～７のいずれか１項において定義された式（Ｉ）の化合物を製造するための方法。
【請求項１０】
式：
【化６】



(IV-B)

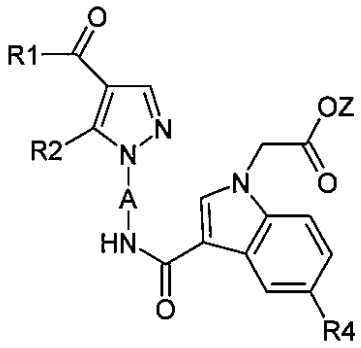
［式中、Ｒ３およびＲ４は請求項１で式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の酸またはこの酸の活性化機能性誘導体を式：
【化７】



(V)

［式中、Ａ、Ｒ１およびＲ２は請求項１で式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物と反応させることを特徴とする、請求項１～７のいずれか１項において定義された式（Ｉ）の化合物を製造するための方法。
【請求項１１】
式（ＩＩＡ）：

【化８】



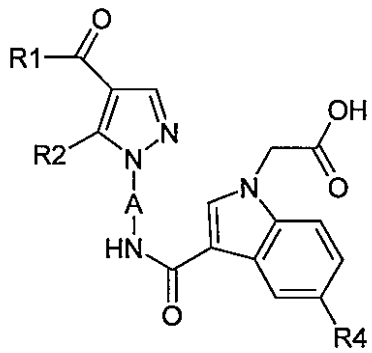
(IIA)

［式中、Ａ、Ｒ１、Ｒ２およびＲ４は請求項１で式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様であり、Ｚは（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$）アルキルを表す］の化合物。

【請求項１２】

式（ＩＩＢ）：

【化９】



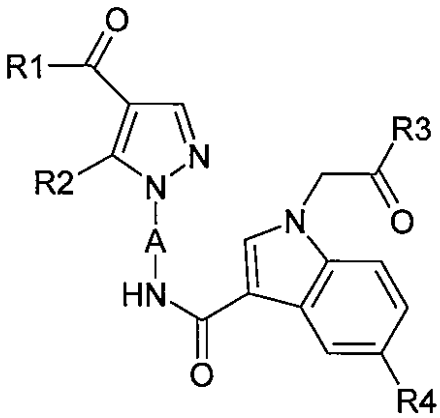
(IIB)

［式中、Ａ、Ｒ１、Ｒ２およびＲ４は請求項１で式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物。

【請求項１３】

塩基または、酸もしくは塩基との付加塩、ならびにまたそのラセミ混合物を含めたそのエナンチオマーおよびジアステレオ異性体の形態の、式（Ｉ）：

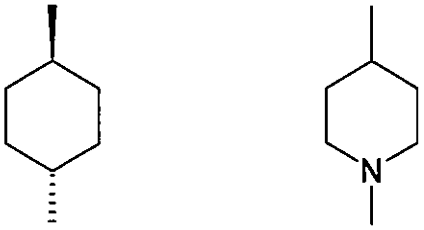
【化１０】



［式中、

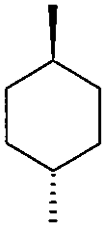
Ａは、

【化１１】



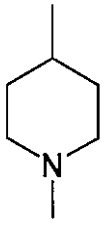
から選択される二価基を表し：
　R_1は、（C_1～C_4）アルキルを表し；
　R_2は、（C_1～C_3）アルキルを表し；
　R_3は、－NR_7R_8基を表し、R_7およびR_8は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、４～６員環を含み別の窒素原子を含んでもよい飽和複素環を構成し；前記複素環は、非置換である、または以下の基：
　・１、２もしくは３個のハロゲン原子、もしくは
　・非置換である、もしくは１、２もしくは３個のハロゲン原子で置換された（C_1～C_3）アルコキシ
の少なくとも１つで置換された少なくとも１つの（C_1～C_3）アルキルで置換されており；
　R_4は、ハロゲン原子を表す］に対応する化合物と、
また少なくとも１つの医薬として許容される賦形剤とを含むことを特徴とする、血栓発症に伴う疾患または障害の治療または予防のために用いる医薬組成物。

【請求項１４】
　式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、Ａが
【化１２】



を表すことを特徴とする、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】
　式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、Ａが
【化１３】



を表すことを特徴とする、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１６】
　式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、R_1が、ｎ－プロピル基を表すことを特徴とする、請求項１３～１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項１７】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、R_3が、非置換である、または以下の基：
・１、２もしくは３個のハロゲン原子、もしくは
・非置換である、もしくは１、２もしくは３個のハロゲン原子で置換された（C_1～C_3）アルコキシ
の少なくとも１つで置換された少なくとも１つの（C_1～C_3）アルキルで置換されたピペラジン基を表すことを特徴とする、請求項１３～１６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、R_4が、塩素原子を表すことを特徴とする、請求項１３～１７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
式（Ｉ）の化合物が、塩基または、酸もしくは塩基との付加塩の形態で、以下の化合物：
－　５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミドから選択されることを特徴とする、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
血栓発症に伴う疾患または障害が、
不安定狭心症（狭心症）；経皮経管冠動脈形成（ＰＣＴＡ）；心筋梗塞；ペリスロンボリシス；塞栓性脳卒中または血栓性脳卒中のアテローム性動脈硬化の血栓性動脈合併症；一過性虚血イベント；末梢血管疾患；血栓症を伴うもしくは伴わない心筋梗塞；動脈形成、動脈内膜切除、ステント移植、および冠動脈血管移植の外科手術に起因するアテローム性動脈硬化の動脈合併症；事故外傷もしくは外科手術外傷後の組織の回復時の手術損傷もしくは機械的損傷の血栓性合併症；皮膚弁および筋肉弁の再生手術；播種性血管内凝固症候群；血栓性血小板減少性紫斑病；溶血性症候群および尿毒性症候群；敗血症、呼吸困難症候群、抗リン脂質症候群、ヘパリン起因性血小板減少症および子癇前症／子癇の血栓性合併症；深部静脈性血栓性の静脈性血栓性；静脈閉塞疾患；血小板血症の骨髄増殖性疾患の血液学症状；鎌状赤血球貧血；微小血栓の防止のための心肺バイパス法および人工肺中のｉｎ　ｖｉｖｏで機械的原因によって生ずる血小板活性化の防止；ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、血液産生物もしくは血小板濃縮物の貯蔵中、または腎臓透析や血漿交換のような短絡中の使用で機械的原因によって生ずる血小板活性化；血管炎、動脈炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、または器官移植片拒絶のような血管病変／炎症に二次的な血栓症；偏頭痛の状態

；レイノウ現象；血小板が、粥状班の形成／進行の血管壁における基礎炎症性疾患過程に寄与する可能性がある状態；狭窄／再狭窄；他の炎症性病状；およびぜんそく、
からなる群から選択される、請求項１３～１９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規なＮ－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アリール］－１Ｈ－インドール誘導体または１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド誘導体、その調製およびその治療への使用を目的とする。

【０００２】

本発明による化合物は、プリン受容体Ｐ２Ｙ１２の可逆性拮抗薬である。これらの化合物は強力な抗血栓作用を発揮する血小板凝集阻害薬である。これらは血栓塞栓性疾患または再狭窄のような心臓血管疾患の治療および予防に用いることができる。

【背景技術】

【０００３】

先進工業国において、血栓発症に伴う合併症は、主要な死因の一つを表す。血栓形成を伴う症状の例には、急性心筋梗塞、不安定狭心症および慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症および子癇、深部静脈性血栓症、塞栓症（脳、肺、冠動脈、腎臓など）、播種性血管内凝固症候群、または血栓性血小板減少性紫斑病を含む。また、動脈形成、頸動脈内膜切除、冠動脈バイパス移植手術、さらには血管内ステントまたはプロテーゼ留置などの侵襲的処置の間およびその後にも血栓症および再狭窄合併症の危険性がある。

【０００４】

動脈血栓は、血管壁病変またはアテローム性動脈硬化性プラークの破裂後に発症することがある。血小板はこれらの血栓の形成において重要な役割を担う。血小板は、循環細胞によりまたは血管壁を覆っている損傷した内皮細胞により血液循環に放出されるメディエーターによって、あるいは血管病変の間に露出する内皮下マトリックスの血栓形成性分子－コラーゲンなど－によって活性化されうる。さらに、血小板はまた、狭窄血管においてみられる高せん断血流の条件下でも活性化されうる。活性化後、循環血小板は血管病変部位に付着し、蓄積して、血栓を形成する。この過程の間に、生成された血栓は、血管内の血液循環を部分的または完全に閉塞させるのに十分な大きさになりうる。

【０００５】

静脈内において、血栓は鬱血部、または血液循環の遅い部位でも形成しうる。それらの性質から、これらの静脈血栓は循環系を移動する塞栓を形成しうる。これらの塞栓はそのとき、より遠位の血管、例えば肺動脈または冠動脈内の血液循環を閉塞させることができる。

【０００６】

アデノシン５’－二リン酸（ＡＤＰ）は、血小板の活性化および凝集の重要なメディエーターであり、血栓形成の開始および進行において重要な役割を担っていることが多くの研究によって証明されている（非特許文献１；非特許文献２）。

【０００７】

ＡＤＰは、損傷した赤血球およびアテローム性動脈硬化血管壁の内皮細胞によって循環に放出され、より具体的には、ＡＤＰが非常に密粒子内に高濃度で貯蔵されている活性化された血小板から分泌される。ＡＤＰ誘導性血小板凝集は、ヒト血小板の細胞膜で発現される２つの特異的プリン受容体Ｐ２Ｙ１およびＰ２Ｙ１２に結合することによって引き起こされる。Ｐ２Ｙ１受容体は、Ｇαｑを介したＰＬＣβの刺激と共に、細胞内貯蔵部位からのカルシウム動員、血小板形態変化、ＡＤＰによる一過性の凝集の原因となる。Ｐ２Ｙ１２受容体は、Ｇαｉ２を介したアデニリルシクラーゼ阻害およびＰＩ－３キナーゼ活性化と共に、反応の増幅および凝集の安定化の原因となる（非特許文献３；非特許文献４）。トランスジェニックマウスＰ２Ｙ１－／－（非特許文献５；非特許文献６；非特許文献

７）およびＰ２Ｙ１２－／－（非特許文献８）の使用によって、ｉｎ　ｖｉｖｏでの血栓の発達におけるこれらの２つの受容体の重要性が明らかになった。ヒトでは、Ｐ２Ｙ１２の遺伝子欠損は、出血表現型およびＡＤＰ誘導性血小板凝集の顕著な悪化に関連すると説明されている（非特許文献９）。

【０００８】

ヒトの臨床でのクロピドグレルの使用は、拮抗薬によるＰ２Ｙ１２受容体の閉塞が心臓血管疾患治療において重要な治療の戦略を表すという証拠を示した。クロピドグレルは、チエノピリジン系のプロドラッグであり、その活性代謝物がＰ２Ｙ１２受容体と共有結合して、ｉｎ　ｖｉｖｏで血小板活性の不可逆的阻害を引き起こす（非特許文献１０；非特許文献１１）。この分子は最初、複数の臨床試験で有効性を示し、リスクのある患者での心臓血管イベントのリスクを減少させた（非特許文献１２；非特許文献１３）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｍａｆｆｒａｎｄら、Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔａｓ．（１９８８）５９、２２５～２３０
【非特許文献２】Ｈｅｒｂｅｒｔら、Ａｒｔｅｒｉｏｓｅｌ．Ｔｈｒｏｍｂ．（１９９３）１３、１１７１～１１７９
【非特許文献３】Ｇａｃｈｅｔ、Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔ．（２００１）８６、２２２～２３２
【非特許文献４】Ａｎｄｒｅら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．（２００３）１１２、３９８～４０６
【非特許文献５】Ｇａｃｈｅｔら、Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ（１９９９）１０４、１７３１～１７３７
【非特許文献６】Ｇａｃｈｅｔら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ（２００１）１０３、７１８～７２３
【非特許文献７】Ｇａｃｈｅｔら、Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉａ（２００２）８７、２３
【非特許文献８】Ｃｏｎｌｅｙら、Ｎａｔｕｒｅ（２００１）４０９、２０２～２０７
【非特許文献９】Ｋａｎａｋｕｒａら、Ｊ　Ｔｈｒｏｍｂ　Ｈａｅｍｏｓｔ．（２００３）３、２３１５～２３２３
【非特許文献１０】Ｓａｖｉら、Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ　Ｃｏｍｍｕｎ（２００１）２８３、３７９～３８３
【非特許文献１１】Ｓａｖｉら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ（２００６）１０３、１１０６９～１１０７４
【非特許文献１２】「Ａ　ｒａｎｄｏｍｉｓｅｄ，ｂｌｉｎｄｅｄ，ｔｒｉａｌ　ｏｆ　ｃｌｏｐｉｄｏｇｒｅｌ　ｖｅｒｓｕｓ　ａｓｐｉｒｉｎ　ｉｎ　ｐａｔｉｅｎｔｓ　ａｔ　ｒｉｓｋ　ｏｆ　ｉｓｃｈａｅｍｉｃ　ｅｖｅｎｔｓ（ＣＡＰＲＩＥ）」ＣＡＰＲＩＥ　ｓｔｅｅｒｉｎｇ　ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ　Ｌａｎｃｅｔ（１９９６）３４８、１３２９～１３３９
【非特許文献１３】「Ｔｈｅ　Ｃｌｏｐｉｄｏｇｒｅｌ　ｉｎ　Ｕｎｓｔａｂｌｅ　Ａｎｇｉｎａ　ｔｏ　Ｐｒｅｖｅｎｔ　Ｒｅｃｕｒｒｅｎｔ　Ｅｖｅｎｔｓ（ＣＵＲＥ）．Ｅｆｆｅｃｔｓ　ｏｆ　Ｃｌｏｐｉｄｏｇｒｅｌ　ｉｎ　Ａｄｄｉｔｉｏｎ　ｔｏ　Ａｓｐｉｒｉｎ　ｉｎ　Ｐａｔｉｅｎｔｓ　ｗｉｔｈ　Ａｃｕｔｅ　Ｃｏｒｏｎａｒｙ　Ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ　ｗｉｔｈｏｕｔ　ＳＴ－Ｓｅｇｍｅｎｔ　Ｅｌｅｖａｔｉｏｎ」ＣＵＲＥ　ｓｔｅｅｒｉｎｇ　ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ　Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ（２００１）３４５、７、４９４～５０２

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

抗血小板活性および抗血栓活性を示すＰ２Ｙ１２受容体の合成拮抗薬を説明してきた。

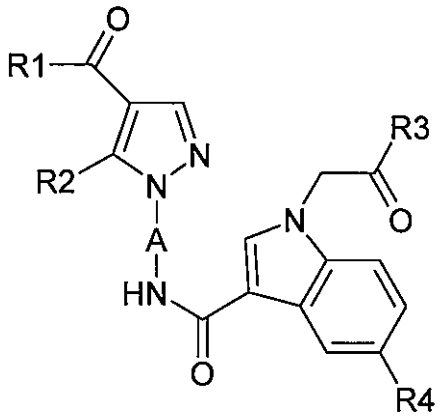
しかし、より優れた特性を持つ新規な拮抗薬の必要性、特により良好なリスク・ベネフィット比を示す可逆性拮抗薬の必要性は存続している。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明は、式（Ｉ）に対応する化合物を目的とし、

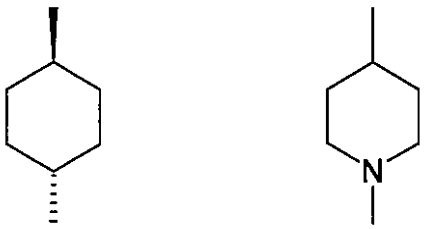
【化１】



式中、

Ａは、

【化２】



から選択される二価基を表し：

Ｒ$_1$は、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルを表し；

Ｒ$_2$は、（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルを表し；

Ｒ$_3$は、－ＮＲ$_7$Ｒ$_8$基を表し、Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、４～６員環を含み別の１つの窒素原子を含んでもよい飽和複素環を構成し；前記複素環は、非置換である、または以下の基：

・１、２、または３個のハロゲン原子、もしくは

・非置換である、もしくは１、２、もしくは３個のハロゲン原子で置換された（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルコキシ

の少なくとも１つで置換された少なくとも１つの（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルによって置換されており；

Ｒ$_4$はハロゲン原子を表す。

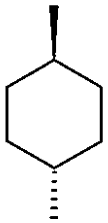
【００１２】

式（Ｉ）の化合物は、１つまたは複数の非対称の炭素原子を含むことができる。したがって、これらはエナンチオマーまたはジアステレオ異性体の形態で存在することができる。これらのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、ならびにラセミ混合物を含むこれらの混合物は、本発明に包含される。

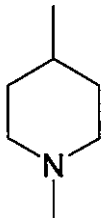
【００１３】

式（Ｉ）の化合物は、塩基の形態、または酸もしくは塩基、特に薬学的に許容される酸もしくは塩基によって塩に転化した形態で存在できる。かかる付加塩は本発明に包含される。

【００１４】
有利には、これらの塩は薬学的に許容される酸または塩基によって調製されるが、例えば式（Ｉ）の化合物の精製または分離に有用な他の酸または塩基の塩も本発明に包含される。
【００１５】
ハロゲン原子は、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素の原子を意味する。
【００１６】
アルキルは、炭素原子の１～４個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第２ブチル基、第３ブチル基を意味する。
【００１７】
アルコキシは、炭素原子の１～３個の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロキシ基、イソプロキシ基、ブトキシ基を意味する。
【００１８】
複素環は、この環を形成する４～６個の原子を含み、１または２個が選択されたヘテロ原子である環状アルキル基を意味する。特に、ピロリジン基、イミダゾリン基、ピペリジン基、ピラゾリジン基、ピペラジン基が挙げられる。
【００１９】
本発明による式（Ｉ）の化合物には、化合物の下位群を挙げられ、式中Ａは以下を表す。
【化３】



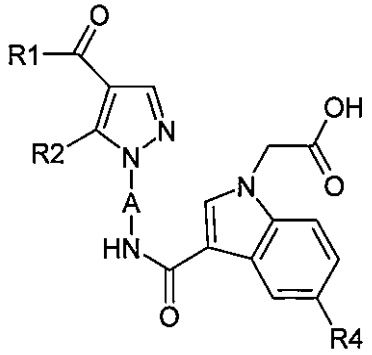
【００２０】
他の式（Ｉ）の化合物の下位群は、Ａが以下を表すものである。
【化４】



【００２１】
他の式（Ｉ）の化合物の下位群は、$Ｒ_{1}$がｎ－プロピル基を表すものである。
【００２２】
他の式（Ｉ）の化合物の下位群は、$Ｒ_{3}$が非置換である、または以下の基：
・１、２、もしくは３個のハロゲン原子、もしくは
・非置換である、もしくは１、２、もしくは３個のハロゲン原子によって置換された（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$）アルコキシ
の少なくとも１つで置換された少なくとも１つの（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$）アルキルによって置換されているピペラジン基を表すものである。
【００２３】
他の式（Ｉ）の化合物の下位群は、$Ｒ_{4}$が塩素原子を表すものである。

【００２４】
個別または組み合わせた上記の下位群も本発明に包含される。
【００２５】
本発明の目的である式（Ｉ）の化合物には、特に、塩基、または酸もしくは塩基との付加塩の形態の以下の化合物：
－　５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ピペリジン－１－イル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）－ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）－ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ピペラジン－１－イル］アミド
－　５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（２－トリフルオロメトキシエチル）－ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミド
が挙げられる。上記化合物は、ソフトＡｕｔｏＮｏｍ（Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ　ｓｙｓｔｅｍ）を介してＩＵＰＡＣ命名法で命名したことを指摘しておく。
【００２６】
本明細書中以下では、保護基Ｐｇとは、一方では合成中に水酸基またはアミンなどの反応基を保護し、他方では合成終了時に反応基を元のまま再生することを可能にする基を意味する。保護基の例、ならびに保護および脱保護の方法は、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｇｒｅｅｎら、第４版、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、２００７に示されている。
【００２７】
本明細書中以下では、脱離基とは、電子対の離脱を伴う不均等結合の開裂によって容易に分子から開裂することができる基を意味する。この基はこのように例えば置換反応のとき容易に他の基と替わることができる。かかる脱離基は例えばハロゲン、またはメタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、ｐ－トルエンスルホナート、トリフラート、アセタートなどの活性化水酸基である。脱離基の例、ならびにその調製の参考文献は「Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｍ．Ｂ．ＳｍｉｔｈおよびＪ．Ｍａｒｃｈ、第６版、Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、２００７、４９６～５０１頁に示されている。
【００２８】
本発明に従って、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＢ）：

【化５】



(IIB)

［式中、Ａ、Ｒ１、Ｒ２およびＲ４は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物を式（ＩＩＩ）：

HR_3　（ＩＩＩ）

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］のアミンと反応させることを特徴とする方法によって製造することができる。

【００２９】

場合により、式（Ｉ）の化合物は、無機または有機酸とのその塩に変換させる。

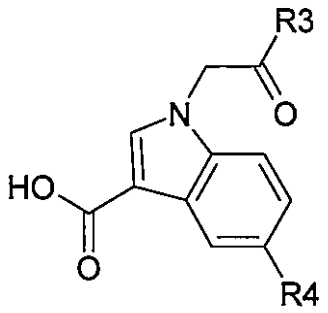
【００３０】

反応は、塩基、例えば、トリエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－エチルモルホリンまたはピリジンの存在下、およびカップリング剤、例えば、ビス（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）ホスフィン酸クロリド、イソブチルクロロホルマート、１，１’－カルボニルジイミダゾール、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール、またはエチル２－シアノ－２－（ヒドロキシイミノ）アセタートの存在下で実施される。使用される溶媒は、例えば、ＤＣＭ、１，２－ジクロロエタンまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。反応の温度は、－１０℃～溶媒の還流温度である。

【００３１】

式（Ｉ）の化合物はまた、式：

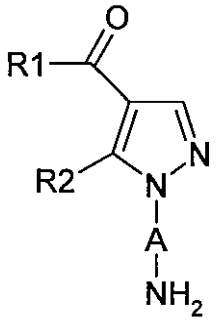
【化６】



(IV-B)

［式中、Ｒ３およびＲ４は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の酸または、この酸の活性化機能性誘導体を式：

【化７】



(V)

［式中、Ａ、Ｒ１およびＲ２は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物と反応させることによって製造することができる。

【００３２】

式（Ｖ）の化合物が、式（ＩＶ－Ｂ）それ自体の酸で処理される場合、その方法は、－１０℃～溶媒の還流温度の間の温度でＤＣＭ、１，２－ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩またはベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートまたはＮ－ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートまたは２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートまたは１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩などのペプチド化学で使用されるカップリング剤の存在下、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンまたは４－ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下で実施される。

【００３３】

酸（ＩＶ－Ｂ）の活性化機能性誘導体として、酸塩化物、無水物、混合無水物、アルキルが直鎖状もしくは分枝鎖状であるC_1～C_4アルキルエステル、または活性化エステル、例えば、ｐ－ニトロフェニルエステルを使用することができる。

【００３４】

したがって、例えば、塩化チオニルまたは塩化オキサリルを式（ＩＶ－Ｂ）の酸と反応させることによって得られた酸塩化物を、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジンまたは１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンなどの第三級アミンの存在下、０℃～溶媒の還流温度の間の温度で不活性雰囲気下で塩素化溶媒（例えば、ＤＣＭ、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム）、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、アミド（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）、またはピリジンなどの溶媒中で、式（Ｖ）の化合物と反応させることが可能である。

【００３５】

詳細には、式（Ｉ）のある種の化合物は、式（Ｉ）の他の化合物から製造することができる。

【００３６】

次いで、こうして得られた式（Ｉ）の化合物を、標準法、例えば、晶析またはシリカカラムクロマトグラフィーに従って反応媒体から分離し、精製することができる。

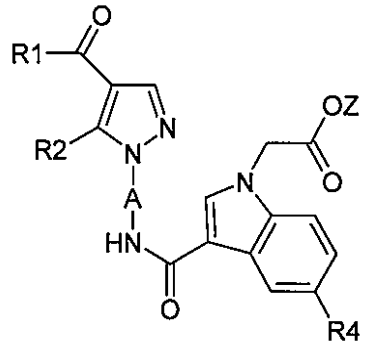
【００３７】

こうして得られた式（Ｉ）の化合物は、標準技法に従って、遊離塩基または塩の形態で単離する。

【００３８】

式（ＩＩＢ）の化合物は、式（ＩＩＡ）：

【化８】



(IIA)

［式中、Ａ、Ｒ１、Ｒ２およびＲ４は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様であり、Ｚは（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルを表す］の化合物を酸性または塩基性媒体中で加水分解する方法に従って製造することができる。

【００３９】

場合により、式（ＩＩＡ）の化合物は、無機または有機塩基とのその塩に変換させる。

【００４０】

反応は、－１０℃～１１０℃の間の温度で、溶媒、詳細には、例えば、ジオキサンまたは水などの極性溶媒中で強酸、例えば、塩酸または硫酸の作用を介して酸性媒体中で実施される。

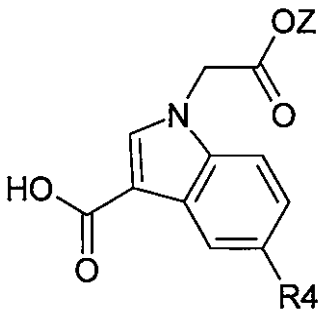
【００４１】

反応は、－１０℃～溶媒の還流温度の間の温度で、溶媒、詳細には、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、メタノール、エタノール、またはこうした溶媒の混合物などの極性溶媒中でアルカリ性塩基、例えば、水酸化カリウム、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムの作用を介して塩基性媒体中で実施される。

【００４２】

式（ＩＩＡ）の化合物は、式：

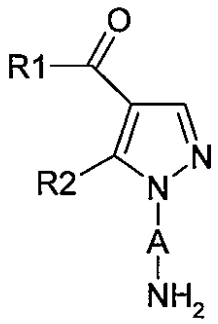
【化９】



(IV-A)

［式中、Ｒ４は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様であり、Ｚは（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルを表す］の酸またはこの酸の活性化機能性誘導体を式：

【化１０】



(V)

［式中、Ａ、Ｒ１およびＲ２は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物と反応させることによって製造することができる。

【００４３】

式（Ｖ）の化合物が、式（ＩＶ－Ａ）それ自体の酸で処理される場合、その方法は、－１０℃～溶媒の還流温度の間の温度でＤＣＭ、１，２－ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩またはベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートまたはベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートまたは２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートまたは１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩などのペプチド化学で使用されるカップリング剤の存在下、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンまたは４－ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下で実施される。

【００４４】

酸（ＩＶ－Ａ）の活性化機能性誘導体として、酸塩化物、無水物、混合無水物、アルキルがであるC_1～C_4アルキルエステル、または活性化エステル、例えば、ｐ－ニトロフェニルエステルを使用することができる。

【００４５】

したがって、例えば、塩化チオニルまたは塩化オキサリルを式（ＩＶ－Ａ）の酸と反応させることによって得られた酸塩化物を、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジンまたは１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンなどの第三級アミンの存在下、０℃～溶媒の還流温度の間の温度で不活性雰囲気下で塩素化溶媒（例えば、ＤＣＭ、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム）、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、アミド（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）、またはピリジンなどの溶媒中で式（Ｖ）の化合物と反応させることが可能である。

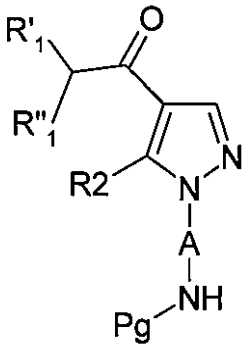
【００４６】

式（ＩＩＩ）の化合物は、公知であってもよく、市販品であってもよく、当業者に公知の方法に従って製造してもよい。

【００４７】

式（Ｖ）の化合物は、式：

【化１１】



(VI)

［式中、ＡおよびＲ２は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様であり、Ｒ’$_1$は水素原子または（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルを表し、Ｒ’’$_1$は水素原子または－ＣＯＯＺ基を表し、Ｚは（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルを表し、Ｐｇは保護基、好ましくは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基を表す］の化合物を脱保護するための反応によって製造される。

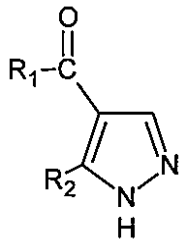
【００４８】

反応は、周囲温度～反応媒体の還流温度の間の温度で、場合により、溶媒、例えば、水またはジオキサンの存在下で、酸、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸の作用を介して実施される。

【００４９】

Ｒ’’$_1$＝Ｈである式（ＶＩ）の化合物は、式：

【化１２】



(IX)

［式中、Ｒ１およびＲ２は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物を、式：

Ｙ－Ａ－ＮＨＰｇ（Ｘ）

［式中、Ａは式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様であり、Ｙはハロゲン原子、メタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、ｐ－トルエンスルホナート、トリフラートまたはアセタートなどの脱離基を表し、Ｐｇは保護基、好ましくは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基を表す］の化合物と反応させることによって製造される。

【００５０】

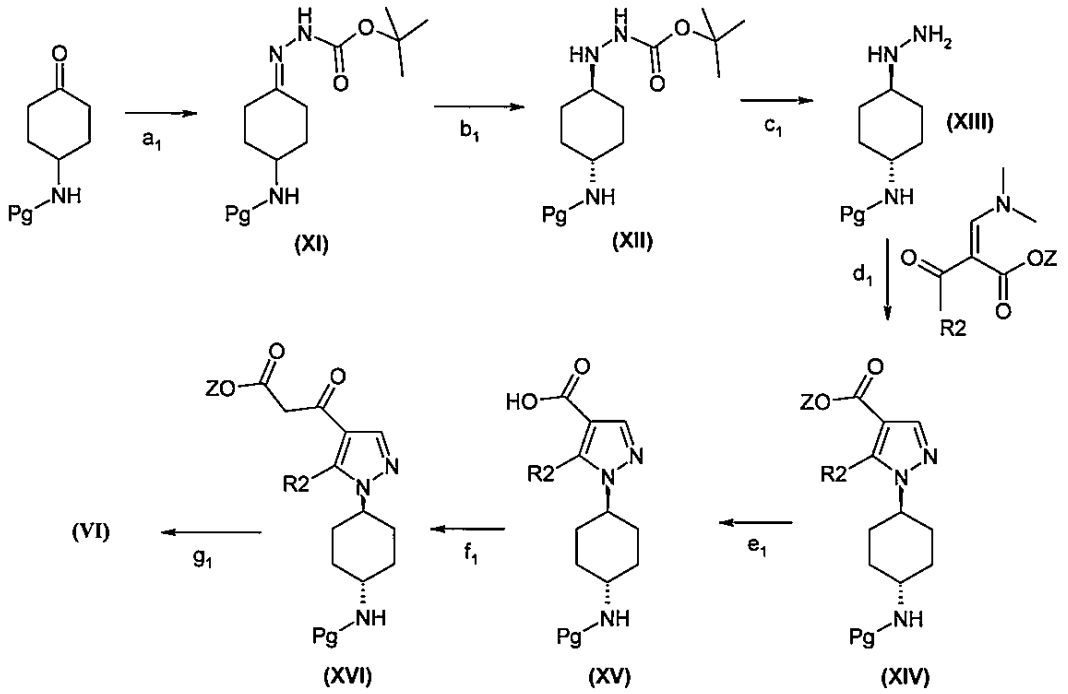
反応は、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドの存在下で実施される。反応は、０℃～１５０℃の間の温度で、溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中で実施される。

【００５１】

Ｒ’’$_1$＝ＣＯＯＺである式（ＶＩ）の化合物は、以下のスキームＩに従って製造することができ、ここで、Ｒ２は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様であり、Ｚは（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルを表し、Ｐｇは保護基、好ましくは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基を表す。

【００５２】
【化１３】

スキーム Ｉ



【００５３】
スキームＩの工程ａ$_1$では、保護された４－アミノシクロヘキサノンをｔｅｒｔ－ブチルカルバザートと縮合させて、化合物（ＸＩ）を得る。
【００５４】
工程ｂ$_1$では、化合物（ＸＩ）を、メタノール中のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用して還元し、次いで、ｔｒａｎｓ配位体（ＸＩＩ）の同位体を、化学量論量の塩酸の存在下でエチルアセタートからの晶析によって分離する。
【００５５】
工程ｃ$_1$では、ヒドラジン官能基をジオキサン中の過剰塩酸の存在下で脱保護して、化合物（ＸＩＩＩ）を得る。
【００５６】
工程ｄ$_1$では、ヒドラジン誘導体（ＸＩＩＩ）は、還流下エタノール中のトリエチルアミンの存在下で２－［１－ジメチルアミノメチリデン］－３－オキソ酪酸エチルエステルと縮合してピラゾール誘導体（ＸＩＶ）を生成する。
【００５７】
工程ｅ$_1$では、式（ＸＩＶ）の化合物は、テトラヒドロフランとエタノールの混合物中の水酸化ナトリウム水溶液の存在下で加水分解されて対応するカルボン酸（ＸＶ）を得る。
【００５８】
工程ｆ$_1$では、式（ＸＶ）の化合物は、１，１’－カルボニルジイミダゾールと反応し、次いでこれを単離せずに、生成中間化合物は、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ（１９７９）１８（１）、７２～７４に記載の方法に従ってマロン酸のヘミエステルのマグネシウム塩で処理される。
【００５９】
工程ｇ$_1$では、式（ＸＶＩ）の生成化合物は、０℃～溶媒の還流温度の間の温度で溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で例えば、炭酸カリウムなどの塩基および例えば、テト

ラブチルアンモニウムブロミドなどの相間移動触媒の存在下でハロゲン化（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル、メシラートまたはトシラートを反応させることによってアルキル化させる。

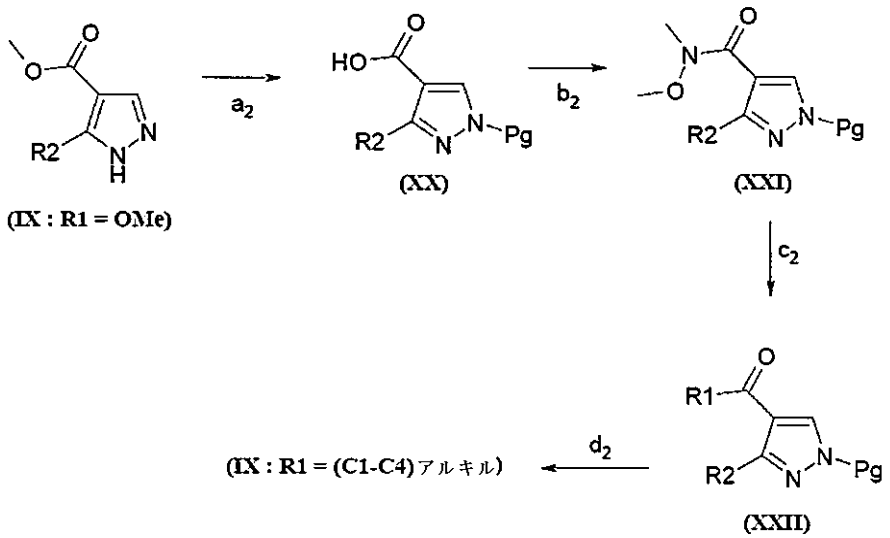
【００６０】

Ｒ$_1$＝（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルである式（ＸＩ）の化合物は、以下のスキームＩＩに従って製造することができ、ここで、Ｒ２は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様であり、Ｐｇは保護基、好ましくは、トリチル基を表す。

【００６１】

【化１４】

スキーム II



【００６２】

スキームＩＩの工程ａ$_2$では、Ｒ$_1$＝ＯＭｅである式（ＩＸ）の化合物の窒素原子が、詳細には、トリチル基で保護され、次いで得られた中間化合物は、塩基性媒体中で加水分解される。

【００６３】

工程ｂ$_2$では、式（ＸＸ）の生成化合物を、例えば、ビス（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）ホスフィン酸クロリドなどのカップリング剤の存在下、および例えば、４－ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下でＮ－メトキシメタンアミンと反応させる。反応は、０℃～周囲温度の間の温度で溶媒、例えば、ジクロロメタン中で実施される。

【００６４】

式（ＸＸＩ）の生成化合物は、工程ｃ$_2$において、－７０℃～周囲温度の間の温度でジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどの溶媒中でハロゲン化（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルマグネシウムなどの有機金属化合物と反応させる。

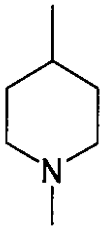
【００６５】

式（ＸＸＩＩ）の生成化合物は、標準方法（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｇｒｅｅｎら、第４版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、２００７）に従って工程ｄ$_2$で、脱保護される。

【００６６】

Ａ＝

【化１５】

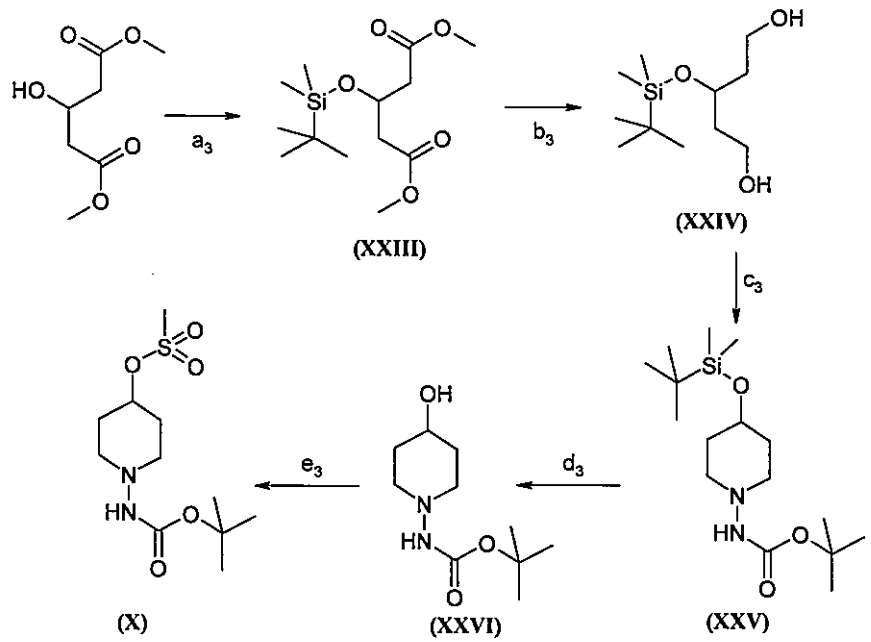


である式（Ｘ）の化合物は、以下のスキームＩＩＩに従って製造することができ、ここで、Ｙはメシラートを表し、Ｐｇは保護基、好ましくは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を表す。

【００６７】

【化１６】

スキーム III



【００６８】

スキームＩＩＩの工程ａ$_3$では、ジメチル３－ヒドロキシグルタラートの第二級アルコールが、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基で保護される。

【００６９】

工程ｂ$_3$では、生成化合物（ＸＸＩＩＩ）が、０℃でジエチルエーテル中のリチウムボロヒドリドの存在下で還元されて化合物（ＸＸＩＶ）を生成する。

【００７０】

工程ｃ$_3$では、２個のアルコール官能基が、Ｓｗｅｒｎ酸化によってアルデヒドまで酸化され、次いで化合物（ＸＸＶ）が、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドの存在下でｔｅｒｔ－ブチルカルバザートによる二重環化還元アミノ化によって生成する。

【００７１】

工程ｄ$_3$では、シリル化官能基が、脱保護されて化合物（ＸＸＶＩ）の第二級アルコールを生成する。

【００７２】

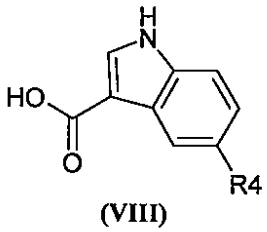
工程ｅ$_3$では、アルコールが、ジクロロメタン中のメタンスルホニルクロリド、トリエチルアミンおよび４－ジメチルアミノピリジンの存在下で活性化されてメシラート（Ｘ）

を得る。

【００７３】

Ｒ$_3$＝ＯＺである式（ＩＶ－Ａ）の化合物は、式：

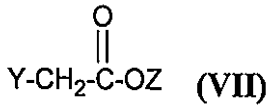
【化１７】



(VIII)

［式中、Ｒ４は式（Ｉ）の化合物に対して定義したのと同様である］の化合物を式（ＶＩＩ）：

【化１８】



(VII)

［式中、Ｙはハロゲン原子、メタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、ｐ－トルエンスルホナートまたはトリフラートなどの脱離基を表し、Ｚは（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルを表す］の化合物と反応させることによって製造される。

【００７４】

反応は、－３０℃～溶媒の還流温度の間の温度で溶媒、詳細には、非プロトン性極性溶媒、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で強力塩基、例えば、水素化ナトリウムの２当量の存在下で実施される。

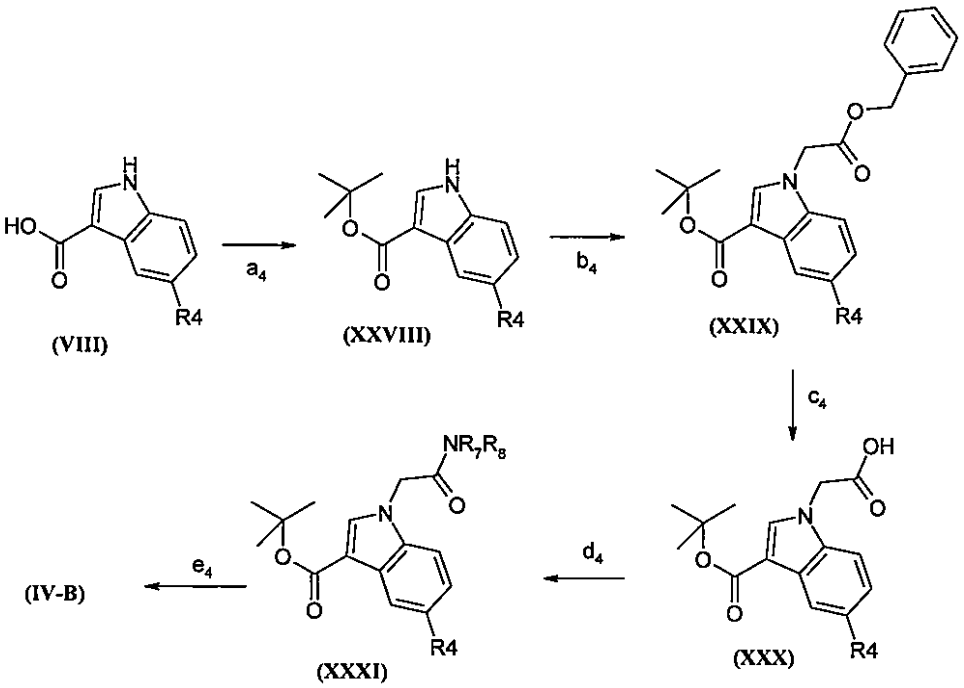
【００７５】

式（ＩＶ－Ｂ）の化合物は、以下のスキームＩＶに従って製造され、ここでＲ４は、式（Ｉ）の化合物に対して定義されたのと同様である。

【００７６】

【化１９】

スキーム IV



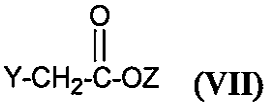
【００７７】

スキームＩＶの工程ａ$_4$では、３－カルボキシインドール誘導体（ＶＩＩＩ）のカルボン酸が、ベンゼン中のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジ－ｔｅｒｔ－ブチルアセタールの存在下で保護されて対応するｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＶＩＩＩ）を生成する。

【００７８】

工程ｂ$_4$では、生成化合物（ＸＸＶＩＩＩ）が、炭酸セシウムなどの塩基およびジメチルホルムアミドなどの溶媒の存在下で、以下の式（ＶＩＩ）

【化２０】



［式中、Ｙは、ハロゲン原子、メタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、ｐ－トルエンスルホナートまたはトリフラートなどの脱離基を表し、Ｚは、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルまたはベンジル基を表す］の化合物を使用してアルキル化される。

【００７９】

工程ｃ$_4$では、化合物（ＸＸＩＸ）のエステルが、０℃で水酸化リチウムの存在下で加水分解されて化合物（ＸＸＸ）を得る。

【００８０】

工程ｄ$_4$では、カルボキサミド結合が、Ｎ－エチルモルホリンおよび所望のアミンＨＲ$_3$の存在下、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド／ペンタフルオロフェノール対による活性化条件下で生成して化合物（ＸＸＸＩ）を得る。

【００８１】

工程ｅ$_4$では、ｔｅｒｔ－ブチルエステルが、ジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸を使用して脱保護されることによって、化合物（ＩＶ－Ｂ）の生成が可能になる。

【００８２】

式（ＶＩＩ）の化合物は、公知であり、市販され、または公知の方法に従って製造され

る。

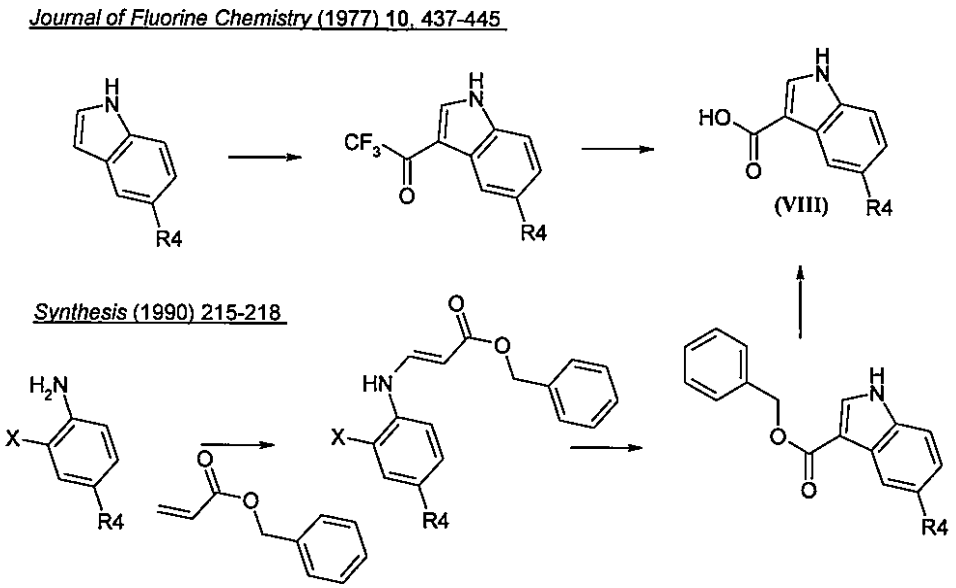
【００８３】

式（ＶＩＩＩ）の化合物は、市販されている場合もあり、例えば、Ｒ４が式（Ｉ）の化合物に対して定義されているスキームＶで表されるものなど文献に記載の方法の応用に従って製造される場合もある。

【００８４】

【化２１】

スキーム V



【００８５】

Ｒ１＝（Ｃ１～Ｃ４）アルコキシである式（ＩＸ）の化合物は、公知であり、市販され、または公知の方法（Ｓｙｎｌｅｔｔ（２００４）４、７０３～７０７）に従って製造される。

【００８６】

この態様の別のものに従って、本発明の主題はまた、式（ＩＩＡ）の新規な化合物である。こうした化合物は、式（Ｉ）の化合物を合成するための中間体として有用である。

【００８７】

本発明の主題はまた、式（ＩＩＢ）の新規な化合物である。こうした化合物は、式（Ｉ）の化合物を合成するための中間体として有用である。

【００８８】

この態様の別のものに従って、本発明の主題はまた、Ｐ２Ｙ１２プリン受容体を検出し標識するための、それ自体としてまたはヒトもしくは動物における薬理学的な道具としての放射性標識形態としての式（Ｉ）の化合物の使用である。

【００８９】

以下の実施例は、本発明によるある種の化合物の製造を記載する。こうした実施例は、限定的ではなく、本発明を単に例示するものである。

【００９０】

製造および実施例では、以下の短縮語が使用される：

Ｍｅ：メチル

Ｅｔ：エチル

ｎ－Ｐｒ：ｎ－プロピル

Ｐｈ：フェニル

エーテル：ジエチルエーテル
イソエーテル：ジイソプロピルエーテル
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＥｔＯＡｃ：エチルアセタート
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン
ＤＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン
ＨＯＡＴ：１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール
ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＢＯＰ－Ｃｌ：ビス（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）ホスフィン酸クロリド
ＥＤＣ：１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＮａＯＨ：水酸化ナトリウム
ＫＯＨ：水酸化カリウム
ＨＣｌ：塩酸
ｉ－ＰｒＯＨ：イソプロパノール
ＭｅＣＮ：アセトニトリル
$NaBH_4$：ナトリウムボロヒドリド
$NaHCO_3$：炭酸水素ナトリウム
ＮａＨ：水素化ナトリウム
Na_2SO_4：硫酸ナトリウム
ＴＢＡＦ：テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド
ＵＶ：紫外線
１Ｎまたは２Ｎ塩酸エーテル：塩酸をジエチルエーテルに溶解した１Ｎまたは２Ｎ溶液エーテル中１Ｎ（または２Ｎ）ＨＣｌ：塩酸をジエチルエーテルに溶解した１Ｎ（または２Ｎ）溶液
ジオキサン中４ＮのＨＣｌ：塩酸をジオキサンに溶解した４Ｎ溶液
Ｍｐ：融点
ＡＴ：周囲温度
ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー
ブライン：塩化ナトリウムを水に溶解した飽和溶液

【００９１】

プロトン核磁気共鳴（^1H　ＮＭＲ）スペクトルは、ＤＭＳＯ－ｄ６でＢｒｕｋｅｒ（２５０、４００および５００ＭＨｚ）分光光度計に記録される。化学シフトδは、１００万当たりの部数（ｐｐｍ）で表される。スペクトルを解釈するために、以下の短縮語が使用される：ｓ：一重項、ｄ：二重項、ｔ：三重項、ｑ：四重項：ｍ：非分解ピーク、ｍｔ：多重項、ｂｓ：ブロード一重項、ｄｄ：スプリット二重項、ｂｒ：ブロードピーク。

【００９２】

本発明による化合物は、ＨＰＬＣ－ＵＶ－ＭＳ（液体クロマトグラフィー／ＵＶ検出／質量検出）カップリングによって分析される。

【００９３】

使用される装置は、ダイオードアレイ検出器を備えたクロマトグラフィー系および四重極質量分光計から構成される。分子ピーク（MH^+）および分で表した保持時間（ｔＲ）が測定される。

【００９４】

方法Ａ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８（２）カラム１０×２ｍｍ、３μｍ
溶媒Ａ：水＋０．０５％ＴＦＡ

溶媒Ｂ：ＭｅＣＮ
１．１ｍｌ／分、３０℃；Ａｇｉｌｅｎｔシリーズ　１１００　ＭＳＤ
【表１】

グラジエント（分）	A	B
0	93	7
1.2	5	95
1.4	5	95

【００９５】
方法Ｂ：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍ、２．５μｍ
溶媒Ａ：水＋０．１％ギ酸
溶媒Ｂ：ＭｅＣＮ＋０．０８％ギ酸
１．３ｍｌ／分；２０℃；Ｗａｔｅｒｓ　Ｕｌｔｉｍａ　Ｔｒｉｐｌｅ　Ｑｕａｄ
【表２】

グラジエント（分）	A	B
0	97	3
3.5	40	60
4	2	98
5	2	98
5.2	97	3
6.5	97	3

【００９６】
方法Ｃ：Ｍｅｒｃｋ　Ｃｈｒｏｍｏｌｉｔｈ　Ｃ１８　２×５０ｍｍ；２．５μｍ
溶媒Ａ：水＋０．０５％ＴＦＡ
溶媒Ｂ：ＭｅＣＮ＋０．０５％ＴＦＡ
２．４ｍｌ／分；２０℃；Ｔｅｃａｎ　ＬＣＴ
【表３】

グラジエント（分）	A	B
0	98	2
0.2	98	2
2.4	2	98
3.2	2	98
4	98	2

【００９７】
方法Ｄ：Ａｇｉｌｅｎｔ１１００シリーズ．Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８　３．５μｍ（２．１×５０ｍｍ、Ｗａｔｅｒｓ）
溶媒Ａ：水＋０．００５％ＴＦＡ
溶媒Ｂ：ＭｅＣＮ＋０．００５％ＴＦＡ

０．４ｍｌ／分、２５℃；ＭＳＤ　ＳＬ（Ａｇｉｌｅｎｔ）ＥＳＩ$^{+}$

【表４】

グラジエント（分）	A	B
0	100	0
10	0	100
15	0	100

【００９８】

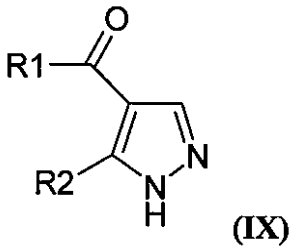
質量スペクトルの記載は、ポジティブエレクトロスプレーモード（ＥＳＩ）で実施されて分析される化合物のプロトン化（ＭＨ$^{+}$）、またはＮａ$^{+}$、Ｋ$^{+}$などの他のカチオンとの付加物の形成に由来するイオンを観測する。

【００９９】

製造

１．式（ＩＸ）の化合物の製造

【化２２】



(IX)

１－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ブタン－１－オン（ＩＸ）：Ｒ１＝ｎ－Ｐｒ；Ｒ２＝Ｍｅ

【０１００】

工程１：３－メチル－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（ＸＸ）

メチル５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート６．６０ｇをＤＭＦ５０ｍｌに溶解した溶液に炭酸カリウム８．４６ｇおよびトリチルクロリド１５．８ｇを添加した。ＡＴで５日後、ＥｔＯＡｃを添加し、混合物を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、蒸発乾固させた。油性残渣をエタノールと水の混合物（５０／５０；ｖ／ｖ）１００ｍｌに懸濁させた。水酸化カリウム９．９５ｇを添加し、混合物を６時間還流下で加熱した。反応媒体を熱い条件下でろ過し、ろ液を濃縮し、１ＮのＨＣｌ溶液で酸性にした。形成された沈殿をろ別し、イソエーテルとＥｔＯＡｃの（５０／５０；ｖ／ｖ）混合物で洗浄し、真空下で乾燥した。白色粉末の形態の所定の化合物９．７ｇを得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（２５０ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：２．３３（３Ｈ，ｓ）；７．０３～７．０９（６Ｈ，ｍ）；７．３４～７．４３（９Ｈ，ｍ）；７．６１（１Ｈ，ｓ）。

【０１０１】

工程２：Ｎ－メトキシ－Ｎ，３－ジメチル－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（ＸＸＩ）

前工程で得た化合物９．７０ｇをＤＣＭ１００ｍｌに溶解した溶液にＤＭＡＰ１０．３ｇおよびＢＯＰ－Ｃｌ１０．３ｇを添加した。次いでＮ－メトキシメタンアミン塩酸塩３．８５ｇを分割して添加し、ＡＴで１時間撹拌した。蒸発を実施し、次いで残留物をエチルアセタートと混合し、得られた生成物を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、蒸発乾固させた。イソエーテルを用いて粉砕し、ろ過し、真空下でオーブン

乾燥した。白色粉末の形態の所定の化合物１０．４ｇを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（２５０ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：２．３４（３Ｈ，ｓ）；３．１３（３Ｈ，ｓ）；３．３９（３Ｈ，ｓ）；７．０５～７．１５（６Ｈ，ｍ）；７．３３～７．４４（９Ｈ，ｍ）；７．７１（１Ｈ，ｓ）。

【０１０２】

工程３：１－（３－メチル－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ブタン－１－オン（ＸＸＩＩ）

ｎ－プロピルマグネシウムクロリドをエーテルに溶解した２Ｍ溶液３２．７ｍｌを、前工程で得た化合物１０．４ｇをＴＨＦ１３０ｍｌに溶解した溶液に－３０℃で滴加した。温度をＡＴまで戻し、４時間撹拌した。反応媒体を－３０℃に置き、次いで水５０ｍｌを添加した（当初は滴下で）。温度をＡＴまで戻し、１ＮのＨＣｌ溶液２５０ｍｌを添加し、次いで混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。水で洗浄し、ブラインで洗浄し、得られた生成物をNa_2SO_4上で乾燥し、蒸発乾固させた。イソエーテルを用いて粉砕し、ろ過し、真空下でオーブン乾燥した。白色粉末の形態の所定の化合物８．４ｇを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．８４（３Ｈ，ｔ）；１．５２（２Ｈ，六重線）；２．３４（３Ｈ，ｓ）；２．６２（２Ｈ，ｔ）；７．０４～７．１２（６Ｈ，ｍ）；７．３３～７．４５（９Ｈ，ｍ）；７．９３（１Ｈ，ｓ）。

【０１０３】

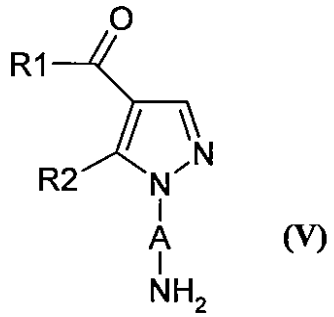
工程４：１－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ブタン－１－オン

ジオキサン中の４ＮのＨＣｌ１５０ｍｌに前工程で得た化合物８．４ｇを懸濁させた懸濁液を６時間撹拌した。蒸発乾固させ、イソエーテルを用いて粉砕し、ろ過し、真空下でオーブン乾燥した。無色ガムの形態の所定の化合物３．１ｇを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（２５０ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．９０（３Ｈ，ｔ）；１．５８（２Ｈ，六重線）；２．３９（３Ｈ，ｓ）；２．７１（２Ｈ，ｔ）；８．１５（１Ｈ，ｓ）。

【０１０４】

２．式（Ｖ）の化合物の製造

【化２３】



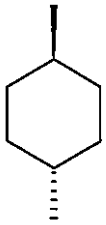
(V)

【０１０５】

製造２．１

１－［１－（４－アミノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ブタン－１－オン

【化２４】

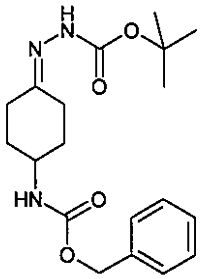


(V): R1 = nPr; R2 = Me; A =

【０１０６】

工程１：Ｎ’－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシリデン）ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＩ）

【化２５】



ベンジル（４－オキソシクロヘキシル）カルバマート１１．３ｇ（４４．３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルカルバザート６．６ｇ（４８．７ｍｍｏｌ）をＡＴでメタノール１４０ｍｌ中で４時間撹拌した。反応媒体を蒸発乾固させた。固体残留物をイソエーテルを用いて粉砕し、沈殿をろ別し、次いで真空下でオーブン乾燥してピンク粉末の形態の所定の生成物１６．４ｇを得た。

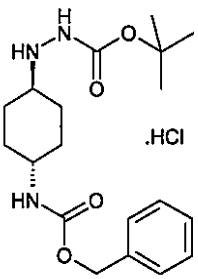
収率は定量的であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：９．５４（１Ｈ，ｂｒ）；７．４３～７．２４（６Ｈ，ｍ）；５．０１（２Ｈ，ｓ）；３．６０（２Ｈ，ｍ）；２．７４（１Ｈ，ｍ）；２．３５～２．１１（２Ｈ，ｍ）；２．０１～１．７６（２Ｈ，ｍ）；１．４７～１．２５（１１Ｈ，ｍ）。

【０１０７】

工程２：Ｎ’－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（ＸＩＩ）

【化２６】



前工程で製造されたＮ’－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシリデン）ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル１６．３ｇ（４５．１ｍｍｏｌ）を酢酸／Ｈ$_{2}$Ｏ（１／１；ｖ／ｖ）溶液２７０ｍｌ中に懸濁させた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム２．７８ｇ（４４．２ｍｍｏｌ）を分割して添加し、反応混合物をＡＴで終夜撹拌した。３５％ＮａＯＨ１４０ｍｌをゆっくりと添加した（最終ｐＨ＝６～７）。形成され

た沈殿をろ別し、水（３×）で洗浄し、次いで６０℃の真空下でオーブン乾燥した（ＮＭＲ分析後、所定の化合物の６６％をｔｒａｎｓ配位で、化合物の３４％をシス配位で含む混合物）。

【０１０８】

得られた白色粉末（１６．３ｇ）をエチルアセタート３７０ｍｌに溶解した。２ＮのＨＣｌをジエチルエーテルに溶解した溶液２４．７ｍｌ（４９．３ｍｍｏｌ）を滴加した。終夜撹拌後、沈殿をろ別し、アセトンで洗浄し、６０℃の真空下でオーブン乾燥して白色粉末１１．４ｇを得た（^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ｔｒａｎｓ配位の誘導体が１００％であった）。

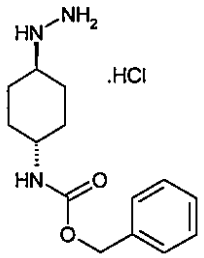
収率＝６３％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１０．９０（１Ｈ，ｂｒ）；１０．１８（１Ｈ，ｂｒ）；７．４３～７．１９（６Ｈ，ｍ）；５．０１（２Ｈ，ｓ）；３．２３（１Ｈ，ｍ）；３．０６（１Ｈ，ｍ）；１．９６（２Ｈ，ｍ）；１．８８（２Ｈ，ｍ）；１．４９～１．３１（１１Ｈ，ｍ）；１．１８（２Ｈ，ｍ）。

【０１０９】

工程３：（４－ヒドラジノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩（ＸＩＩＩ）

【化２７】



前工程で製造されたＮ’－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩１１．３ｇ（２８．３ｍｍｏｌ）をジオキサン２５０ｍｌに溶解した。４ＮのＨＣｌをジオキサン（３７３ｍｍｏｌ）に溶解した溶液９３．３ｍｌを滴加し、撹拌をＡＴで６０時間継続した。形成された沈殿をろ別し、６０℃の真空下でオーブン乾燥して白色結晶７．６１ｇを得た。

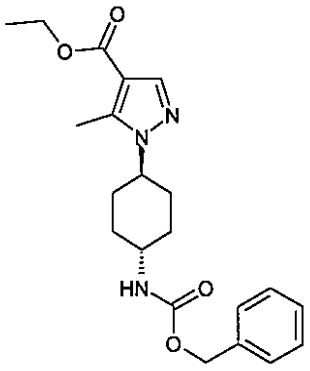
収率＝９０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$＋ＴＦＡ（２５０ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：７．３４（５Ｈ，ｍ）；５．００（２Ｈ，ｓ）；３．２４（１Ｈ，ｍ）；２．８４（１Ｈ，ｍ）；２．１０～１．７９（４Ｈ，ｍ）；１．２２（４Ｈ，ｍ）。

【０１１０】

工程４：１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル（ＸＩＶ）

【化２８】



トリエチルアミン８．８３ｍｌ（６３．３ｍｍｏｌ）を、エタノール４５ｍｌ中の前工

程で製造された（４－ヒドラジノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩６．７８ｇ（２２．２ｍｍｏｌ）に添加した。２－［１－ジメチルアミノメチリデン］－３－オキソ酪酸エチルエステル４．６ｇを添加し、反応媒体を４時間還流した。反応媒体を蒸発乾固させた。残留物をH_2O／ＥｔＯＡｃ混合物と混合した。有機相を集め、水性相をエチルアセタート（３×）で抽出した。合わせた有機相を水（３×）で洗浄し、ブライン（１×）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、次いで蒸発乾固させた。残留物をイソエーテルを用いて粉砕し、ろ過し、次いで６０℃でオーブン乾燥してベージュ粉末の形態の所定の生成物６．０ｇを得た。

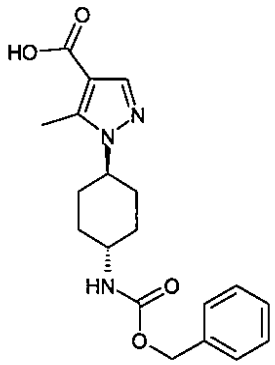
収率＝７４％であった。

^1H ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：７．７７（１Ｈ，ｓ）；７．３９～７．２７（６Ｈ，ｍ）；５．０１（２Ｈ，ｓ）；４．２４～４．１０（３Ｈ，ｍ）；３．３５（１Ｈ，ｂｒ）；２．５２（３Ｈ，ｓ）；１．９７～１．８０（６Ｈ，ｍ）；１．４０（２Ｈ，ｍ）；１．２６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）。

【０１１１】

工程５：１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（ＸＶ）

【化２９】



水酸化カリウム３．２７ｇ（５８．４ｍｍｏｌ）を水に溶解した溶液を、ＴＨＦ／エタノール（１／１；ｖ／ｖ）混合物２０ｍｌ中の前工程で製造された１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル４．５ｇ（１１．７ｍｍｏｌ）に添加した。反応媒体を５０℃で終夜加熱した。冷却後、水を添加し、不けん化化合物をイソエーテルで抽出した。塩酸水溶液を使用して水性相をｐＨ５に酸性化した。形成された白色沈殿有機相をろ別し、イソエーテルで洗浄し、次いで６０℃真空下でオーブン乾燥してベージュ粉末の形態の所定の生成物を得た。

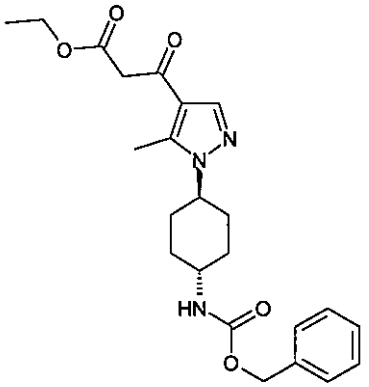
収率＝９０％であった。

^1H ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１２．１１（１Ｈ，ｂｒ）；７．７３（１Ｈ，ｓ）；７．３９～７．２７（６Ｈ，ｍ）；５．０１（２Ｈ，ｓ）；４．１４（１Ｈ，ｍ）；３．３３（１Ｈ，ｂｒ）；２．５０（３Ｈ，ｓ）；１．９８～１．８１（６Ｈ，ｍ）；１．４０（２Ｈ，ｍ）。

【０１１２】

工程６：３－［１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－オキソプロピオン酸エチルエステル（ＸＶＩ）

【化３０】



１，１’－カルボニルジイミダゾール１．９７ｇ（１５．９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ１１０ｍｌ中の１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸３．８ｇ（１０．６ｍｍｏｌ）に添加した。反応媒体をＡＴで２時間撹拌した。マグネシウムビス（３－エトキシ－３－オキソプロパノアート）（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．、１９７９、１８、７２～７４に記載の方法に従って合成）４．６ｇを添加し、反応媒体を５０℃で３時間加熱した。反応混合物を真空下で蒸発させ、ＥｔＯＡｃに溶解させた。有機相を順次、Na_2CO_3飽和溶液、水、およびブラインで洗浄し、次いでNa_2SO_4上で乾燥した。溶媒を真空下で蒸発させた。固体残留物をイソエーテルで粉砕し、ろ過し、次いで６０℃真空下でオーブン乾燥してピンク粉末２．７ｇを得た。

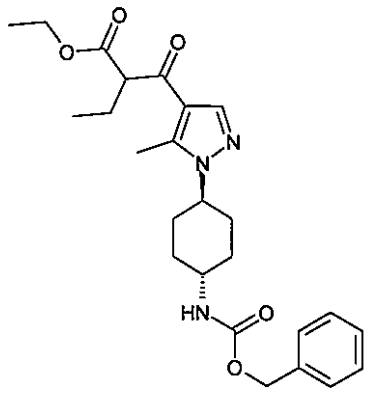
収率＝５９％であった。

^1H ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：８．０２（１Ｈ，ｓ）；７．３９～７．２７（６Ｈ，ｍ）；５．０１（２Ｈ，ｓ）；４．１８（１Ｈ，ｍ）；４．０９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ）；３．８７（２Ｈ，ｓ）；３．３５（１Ｈ，ｍ）；２．５３（３Ｈ，ｓ）；１．９７～１．７９（６Ｈ，ｍ）；１．４１（２Ｈ，ｍ）；１．１８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ）。

【０１１３】

工程７：２－［１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニル］酪酸エチルエステル（ＶＩ）

【化３１】



ＴＨＦ４０ｍｌ中の前工程で製造された３－［１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－オキソプロピオン酸エチルエステル２．４ｇ（５．２ｍｍｏｌ）を密封管に入れた。テトラブチルアンモニウムブロミド３．３６ｇ（１０．４ｍｍｏｌ）、$K_2CO_3$２．８５ｇ（２０．７ｍｍｏｌ）およびヨードエタン３．７５ｍｌ（３８．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応媒体を５

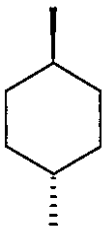
０℃で終夜加熱した。反応混合物を蒸発乾固させ、次いでＥｔＯＡｃと混合した。有機相を水（１×）により、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液（２×）により、およびブライン（１ｘ）により洗浄し、次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、真空下で蒸発させた。固体残留物をイソエーテルで粉砕し、ろ過し、次いで６０℃真空下でオーブン乾燥して所定の生成物とテトラブチルアンモニウム誘導体に相当する不純物１ｍｏｌとを含むベージュ粉末３．１ｇを得た。反応粗製物を次の工程で使用した（所定の生成物のおよその収率＝８２％であった）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_6$（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：８．０９（１Ｈ，ｓ）；７．３９～７．２７（６Ｈ，ｍ）；５．０１（２Ｈ，ｓ）；４．２４～４．０２（４Ｈ，ｍ）；３．３５（１Ｈ，ｍ）；２．５３（３Ｈ，ｓ）；１．９７～１．７２（８Ｈ，ｍ）；１．４０（２Ｈ，ｍ）；１．１２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ）；０．８７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ）。

【０１１４】

工程７：１－［１－（４－アミノシクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ブタン－１－オン

【化３２】



(V): R1 = nPr; R2 = Me; A =

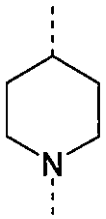
前工程で得られた反応粗製物（２－［１－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニル］酪酸エチルエステル約０．３７ｇ、すなわち０．８１ｍｍｏｌを含む）０．６ｇを６ＮのＨＣｌ中還流下で４時間加熱した。冷却後、水酸化ナトリウム３５％水溶液（最終ｐＨは、塩基性でなければならない）１０ｍｌを添加した。水性相をＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせた有機相を順次、水（１×）により、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液（１×）により、およびブラインにより洗浄し、次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、蒸発乾固させた。固体残留物をイソエーテルで粉砕し、ろ過し、次いで６０℃真空下でオーブン乾燥して所定の生成物とテトラブチルアンモニウム誘導体（ＮＭＲによる同定は困難である）に相当する不純物１ｍｏｌとを含むベージュ粉末０．６ｇを得た。反応粗製物をそのまま次の工程で使用した。

【０１１５】

製造２．２

１－［１－（１－アミノ－ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ブタン－１－オン

【化３３】

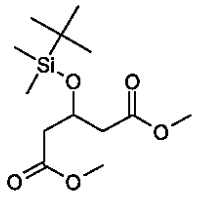


(V): R1 = n-Pr; R2 = Me; A =

【０１１６】

工程１：３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）ペンタン二酸ジメチルエステル（ＸＸＩＩＩ）

【化３４】



ＤＣＭ２２５ｍｌ中にジメチル３－ヒドロキシグルタラート３０ｇ（０．１７ｍｏｌ）を含む溶液を、ＤＣＭ２２５ｍｌ中にｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン２８．２ｇ（０．１９ｍｏｌ）とイミダゾール３０．２ｇ（０．４４ｍｏｌ）とを含む溶液に添加した。終夜撹拌した後、水を添加し、相を分離し、水性相をＤＣＭ（２×）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$上で乾燥し、次いで蒸発乾固させた。残留物をエチルアセタート／ヘプタングラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。所定の化合物４０．３ｇを粉末の形態で得た。

収率＝８２％であった。

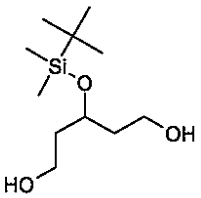
ＬＣ－ＭＳｔＲ（方法Ａ）：１．１０分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：２９１．３（ＭＨ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．００（６Ｈ，ｓ）；０．７０（９Ｈ，ｓ）；３．６２（４Ｈ，２ｘｄ）；４．５０（１Ｈ，五重線）。

【０１１７】

工程２：３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）ペンタン－１，５－ジオール（ＸＸＩＶ）

【化３５】



リチウムボロヒドリド６．０ｇ（２７５ｍｍｏｌ）をジエチルエーテル７５０ｍｌ中に３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）ペンタン二酸ジメチルエステル１３．５ｇ（４７ｍｍｏｌ）を含む溶液に０℃で分割して添加した。終夜撹拌後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を添加した。水性相をＤＣＭ（２×）で抽出し、次いで有機相を合わせ、蒸発乾固させて粗生成物１１．９ｇを得た。

収率は、概略定量的であった。

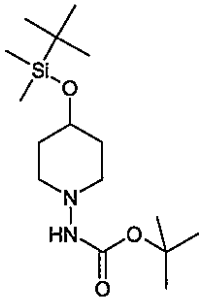
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．８１分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：２３５．３（ＭＨ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．００（６Ｈ，ｓ）；０．８２（９Ｈ，ｓ）；１．５２（４Ｈ，ｍ）；３．４１（４Ｈ，ｍ）；３．８６（１Ｈ，五重線）；４．２８（２Ｈ，ｔ）。

【０１１８】

工程３：［４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）ピペリジン－１－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＶ）

【化３６】



ＤＳＭ１６０ｍｌ中にジメチルスルホキシド（２０３ｍｍｏｌ）１４．４ｍｌを含む溶液を、ＤＣＭ７００ｍｌ中に塩化オキサリル１３．３ｍｌ（１５５ｍｍｏｌ）を含む溶液に－７８℃で滴加した。３０分間撹拌後、ＤＣＭ１６０ｍｌ中に３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）ペンタン－１，５－ジオール１１．９ｇ（５１ｍｍｏｌ）を含む溶液を－７８℃で添加した。さらに３０分間撹拌後、トリエチルアミン７０．７ｍｌ（５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応媒体を－７８℃で１時間撹拌し、次いでさらに撹拌しながら３０分間温度を０℃まで上げた。トルエン９２ｍｌを添加し、次いで混合物をろ過した。ろ液を濃縮し、次いでペンタン中に再懸濁し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）でろ過して溶媒の蒸発後粗生成物１３．５ｇを得た。

【０１１９】

前に得られた反応粗製物１２ｇをＤＣＭ３５０ｍｌ中のｔｅｒｔ－ブチルカルバザート７．６ｇ（５８ｍｍｏｌ）と混合した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド２６．５ｇ（１２５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで反応媒体を終夜撹拌した。$NaHCO_3$飽和水溶液を添加し、相を分離した。水性相をＤＣＭ（２×）で抽出し、次いで合わせた有機相を蒸発乾固させた。残留物をエチルアセタート／ヘプタングラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して所定の生成物８．６ｇを得た。

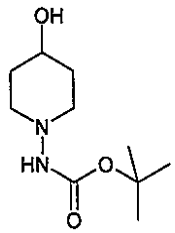
収率＝５１％であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：１．０３分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３３１．３（ＭＨ＋）

【０１２０】

工程４：（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＶＩ）

【化３７】



０℃のＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ）２８．６ｍｌ（２８．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ４００ｍｌ中に［４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）ピペリジン－１－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル８．６ｇ（２６ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。１２時間撹拌後、ＴＢＡＦ２８．６ｍｌを添加し、反応媒体をさらに１２時間撹拌した。乾固するまで濃縮した後、残留物をＤＣＭ中に再溶解し、水（３×）で抽出した。合わせた水性相をＤＣＭ／ｉ－ＰｒＯＨ混合物（３：１）で再抽出し、合わせた有機相を蒸発乾固させた。残留物をエチルアセタート／ヘプタングラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して所定の生成物４．４ｇを得た。

収率＝７８％であった。

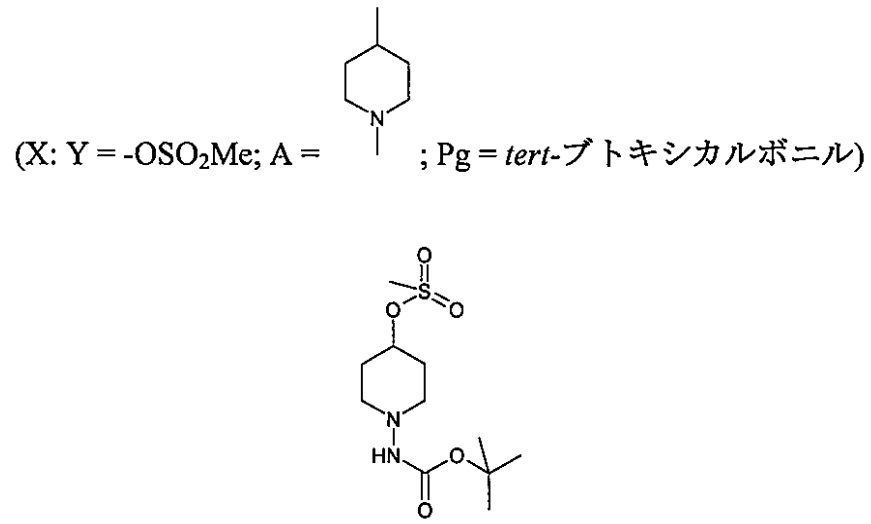
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．２５分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：２１７．３（ＭＨ＋

)
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_6$（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１．３７（９Ｈ，ｓ）；１．４３（２Ｈ，ｍ）；１．６９（２Ｈ，ｍ）；２．５３（２Ｈ，ｍ）；２．８２（２Ｈ，ｍ）；３．４７（１Ｈ，ｍ）；４．６２（１Ｈ，ｄ）；７．９７（１Ｈ，ｄ）。

【０１２１】

工程５：メタンスルホン酸１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－４－イルエステル

【化３８】



ＤＭＡＰ０．２４ｇ（２．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン２．８ｍｌ（２０ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド１．５ｍｌ（２０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ１００ｍｌ中に（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル４．３ｇ（２０ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。終夜撹拌後、反応媒体をＤＣＭで希釈し、０．１ＭＨＣｌ水溶液で洗浄した。水性相をＤＣＭで抽出し、有機相を合わせて無色油６．０ｇを得た。

収率は定量的であった。

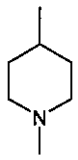
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．６１分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：２３９．２（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_6$（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１．４０（９Ｈ，ｓ）；１．８３（２Ｈ，ｍ）；１．９５（２Ｈ，ｍ）；２．７８（２Ｈ，ｍ）；２．９２（２Ｈ，ｍ）；３．２４（３Ｈ，ｓ）；４．７６（１Ｈ，ｍ）；８．３９（１Ｈ，ｄ）。

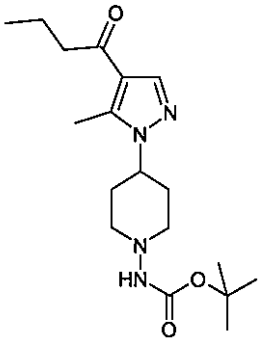
【０１２２】

工程６：［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化３９】



(VI: R1 = nPr; R2 = Me; A = ; Pg = *tert*-ブトキシカルボニル)



カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド１．２０ｇ（１１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ１５ｍｌ中に１－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ブタン－１－オン１．５５ｇ（１０ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加し、反応混合物を３０分間５０℃で撹拌した。ＤＭＦ５ｍｌ中にメタンスルホン酸１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－４－イルエステル３．００ｇ（１０ｍｍｏｌ）を含む溶液を添加した。変換を増進するために、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド０．９ｇを１２時間ごとに０．３ｇの割合で添加した。媒体を濃縮し、ＤＣＭで希釈し、水（３×）で抽出した。こうして得られた粗製物を分取ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡの存在下で水／ＭｅＣＮグラジエントを使用する溶出によるＣ１８逆相カラム）によって精製して凍結乾燥後、所定の生成物とその位置同位体とを含む混合物９６０ｍｇを得た。キラル固定相上のＨＰＬＣによる追加の精製によって所定の生成物３６０ｍｇを単離することが可能になった。

収率＝１０％であった。

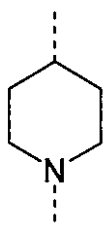
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．８２分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３５１．２（ＭＨ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．８７（３Ｈ，ｔ）；１．３９（９Ｈ，ｓ）；１．５７（２Ｈ，ｍ）；１．８２（２Ｈ，ｂｒ　ｄ）；２．１３（２Ｈ，ｍ）；２．５４（３Ｈ，ｓ）；２．７３（２Ｈ，ｔ）；２．８３（２Ｈ，ｂｒ　ｔ）；３．０８（２Ｈ，ｂｒ　ｄ）；４．２６（１Ｈ，ｍ）；８．１４（１Ｈ，ｓ）；８．６１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）。

【０１２３】

工程７：１－［１－（１－アミノピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ブタン－１－オン塩酸塩

【化４０】



(V: R1 = n-Pr; R2 = Me; A =)

トリフルオロ酢酸３．３ｍｌを、ＤＣＭ１２ｍｌ中に［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステ

ル５３６ｍｇ（１．５３ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。３時間撹拌後、反応媒体を濃縮し、次いでトルエンで２回共蒸留した。生成残留物をＭｅＣＮ／水混合物（１：１）に溶解し、次いで２ＮのＨＣｌ２．０ｍｌ（４ｍｍｏｌ）を添加した後凍結乾燥した。この手順を１度反復して塩酸塩の形態の所定の生成物３５０ｍｇを得た。

収率＝８０％であった。

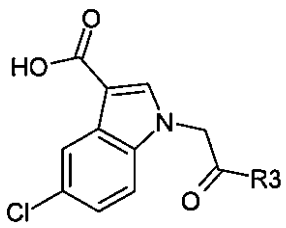
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．４７分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：２５１．３（ＭＨ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．８７（３Ｈ，ｔ）、１．５５（２Ｈ，ｍ）、１．９４（２Ｈ，ｂｒ　ｄ）、２．１５（２Ｈ，ｍ）；２．５５（３Ｈ，ｓ）；２．７２（２Ｈ，ｔ）；２．９０（２Ｈ，ｂｒ　ｓ）；３．３３（２Ｈ，ｂｒ　ｄ）；４．４３（１Ｈ，ｍ）；８．１０（１Ｈ，ｓ）。

【０１２４】

３．式（ＩＶ）の化合物の製造

【化４１】



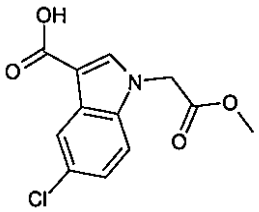
【０１２５】

製造３．１

５－クロロ－１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸

（ＩＶ－Ａ）：Ｒ３＝ＯＭｅ；Ｒ４＝Ｃｌ

【化４２】



ＤＭＦ中に（市販の）５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸１０ｇ（５１ｍｍｏｌ）を含む溶液１１０ｍｌをＤＭＦ４００ｍｌ中のＮａＨ（油中６０％）４．５０ｇ（１１２ｍｍｏｌ）の混合物に－１０℃で滴加し、その混合物を１時間撹拌放置した。反応混合物を－２０℃まで冷却し、次いでメチルブロモアセタート４．８６ｍｌ（５１ｍｍｏｌ）を滴加した。温度を５時間かけてＡＴまで戻し、次いで反応媒体を１５時間ＡＴで撹拌した。反応媒体をＥｔＯＡｃ／１ＮのＨＣｌ混合物１ｌに添加し、有機相を集め、水性相をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、次いでＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、蒸発乾固させて白色粉末の形態の所定の化合物８．９ｇを得た。

収率＝６５％であった。

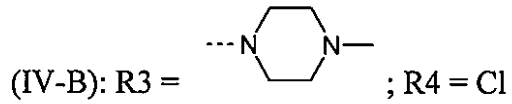
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（２５０ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：３．７０（３Ｈ，ｓ）；７．２６（１Ｈ，ｄ）；７．５７（１Ｈ，ｄ）；７．９８（１Ｈ，ｓ）；８．１２（１Ｈ，ｓ）；１２．３（１Ｈ，ｂｒ）。

【０１２６】

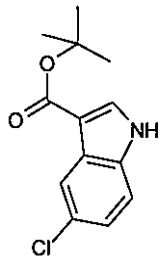
製造３．２

５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１

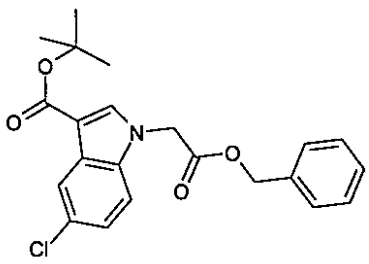
Ｈ－インドール－３－カルボン酸
【化４３】



【０１２７】
工程１：５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＶＩＩＩ）
【化４４】



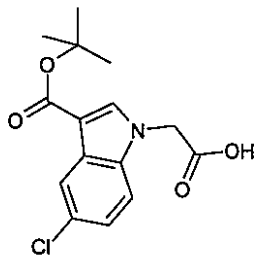
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジ－ｔｅｒｔ－ブチルアセタール２５ｍｌ（１０４ｍｍｏｌ）をベンゼン２００ｍｌ中に５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸５．０ｇ（２６ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。反応媒体を１２時間撹拌し、次いでアセタールの別の部分（２５ｍｌ）を添加した。さらに１２時間撹拌した後、媒体を濃縮し、ＤＣＭで希釈し、次いで飽和$NaHCO_3$溶液（３×）で洗浄した。溶媒の蒸発後、所定の生成物５．７ｇを得た。
収率＝８７％であった。
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：１．０５分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：１９６．１（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ＋）
【０１２８】
工程２：１－ベンジルオキシカルボニルメチル－５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＩＸ）
【化４５】



炭酸セシウム１１．１ｇ（３４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ１５０ｍｌ中に５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル５．７ｇ（２２ｍｍｏｌ）とベンジルブロモアセタート３．５ｍｌ（２２ｍｍｏｌ）とを含む溶液に添加した。１２時間撹拌した後、反応媒体をＤＣＭで希釈し、次いでＬｉＣｌ水溶液（４％ｗ／ｗ）で３×洗浄した。有機相を$MgSO_4$上で乾燥し、蒸発後得られた残留物をエチルアセタート／メタノールグラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して所定の化合物５．８ｇを得た。
収率＝６６％であった。
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：１．２２分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３４４．２（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ＋）
【０１２９】

工程３：１－カルボキシメチル－５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＸ）

【化４６】



０℃の２ＭＬｉＯＨ溶液１２．２ｍｌ（２４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ／水（４：１）混合物１４０ｍｌ中に５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル９．８ｇ（２４ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。３時間撹拌した後、反応媒体のｐＨを１ＮのＨＣｌの添加によって６に調整した。溶媒の蒸発中に固体が形成され、これをろ過によって集めて白色粉末４．３ｇを得た。ろ液を抽出することによって所定の生成物をさらに４ｇ得ることが可能になった。

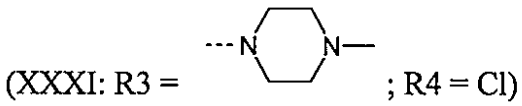
収率は、定量的であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．９６分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：２５４．２（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ＋）

【０１３０】

工程４：５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化４７】



ＥＤＣ２．９３ｇ（２０ｍｍｏｌ）およびペンタフルオロフェノール２．８１ｇ（１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ７０ｍｌ中に１－カルボキシメチル－５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル３．１５ｇ（１０ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。２０分間撹拌した後、Ｎ－エチルモルヒネ３．８ｍｌ（３０ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン１．１ｍｌ（１０ｍｍｏｌ）を添加し、反応媒体を１２時間ＡＴで撹拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物をＤＣＭと混合し、次いでＬｉＣｌ水溶液（４％ｗ／ｗ）で２×洗浄した。有機相を$MgSO_4$上で乾燥し、蒸発乾固させ、次いで得られた粗生成物をエチルアセタート／メタノールグラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して所定の生成物２．２６ｇを得た。

収率＝５８％であった。

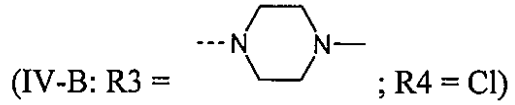
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．７３分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３３６．２（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１．５８（９Ｈ，ｓ）；２．２４（３Ｈ，ｓ）；２．３１（２Ｈ，ｍ）；２．４４（２Ｈ，ｍ）；３．４７（２Ｈ，ｍ）；３．５８（２Ｈ，ｍ）；５．３４（２Ｈ，ｓ）；７．２８（１Ｈ，ｄｄ）；７．５４（１Ｈ，ｄ）；７．９９（１Ｈ，ｄ）；８．０５（１Ｈ，ｓ）。

【０１３１】

工程５：５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸

【化４８】



トリフルオロ酢酸４．３ｍｌをＤＣＭ３０ｍｌ中に５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル２．２６ｇ（５．８ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。３時間撹拌した後、反応媒体を濃縮し、次いでトルエン（２×）と共蒸留した。生成残留物をＭｅＣＮ／水混合物に溶解し、２ＮのＨＣｌ７．３ｍｌを添加した後に凍結乾燥した。この手順を１回反復して所定の生成物の塩酸塩２．３３ｇを得た。

収率は定量的であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．５１分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３３６．２（ＭＨ＋）

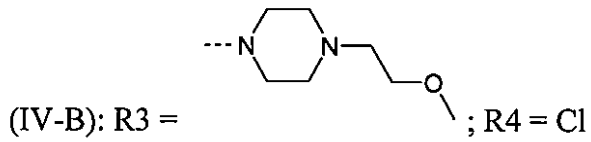
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：２．７９（３Ｈ，ｓ）；２．９６（１Ｈ，ｍ）；３．１３（２Ｈ，ｍ）；３．４３（１Ｈ，ｄ）；３．５２（１Ｈ，ｄ）；３．６２（１Ｈ，ｔ）；４．１５（１Ｈ，ｄ）；４．３７（１Ｈ，ｄ）；５．３４（１Ｈ，ｄ）；５．５０（１Ｈ，ｄ）；７．３１（１Ｈ，ｄｄ）；７．６１（１Ｈ，ｄ）；８．０４（１Ｈ，ｄ）；８．０６（１Ｈ，ｓ）；１１．２５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）。

【０１３２】

製造３．３

５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸

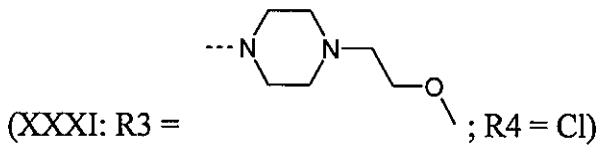
【化４９】



【０１３３】

工程１：５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化５０】

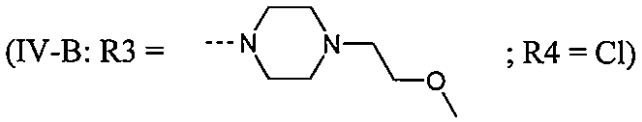


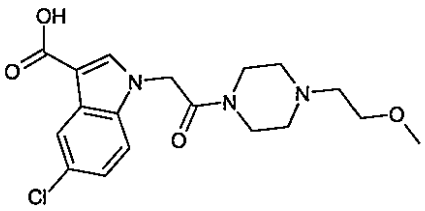
ＥＤＣ３．９９ｇ（２８ｍｍｏｌ）およびペンタフルオロフェノール３．８３ｇ（２１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ９５ｍｌ中に１－カルボキシメチル－５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル４．３ｇ（１４ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。２０分間撹拌した後、Ｎ－エチルモルホリン５．５ｍｌ（４２ｍｍｏｌ）および１－（２－メトキシエチル）ピペラジン２．１ｍｌ（１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応媒体をＡＴで１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物をＤＣＭと混合し、次いでＬｉＣｌ水溶液（４％ｗ／ｗ）で２×洗浄した。有機相を$MgSO_4$上で乾燥し、蒸発乾固させ、次いで粗生成物をエチルアセタート／メタノールグラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して所定の生成物５．４ｇを得た。

収率＝８７％であった。

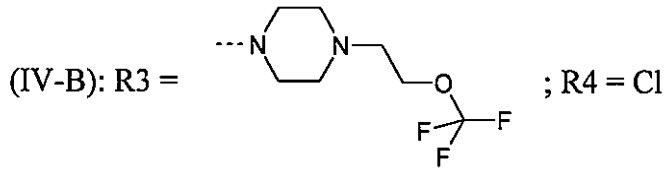
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．７５分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：４３６．４（ＭＨ＋）

【０１３４】
工程２：５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸
【化５１】

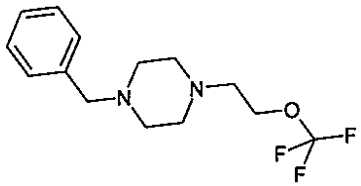




トリフルオロ酢酸３．４ｍｌをＤＣＭ２５ｍｌ中に５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル２ｇ（４．６ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。３時間撹拌後に、反応媒体を濃縮し、次いでトルエン（２×）と共蒸留した。生成残留物をＭｅＣＮ／水混合物に溶解し、１ＮのＨＣｌ６．５ｍｌを添加した後に凍結乾燥した。この手順を１回反復して所定の生成物の塩酸塩１．９２ｇを得た。
収率は定量的であった。
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．５５分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３８０．３（ＭＨ＋）
【０１３５】
製造３．４
５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸
【化５２】

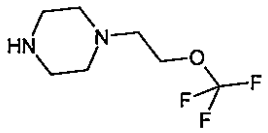


【０１３６】
工程１：１－ベンジル－４－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン
【化５３】

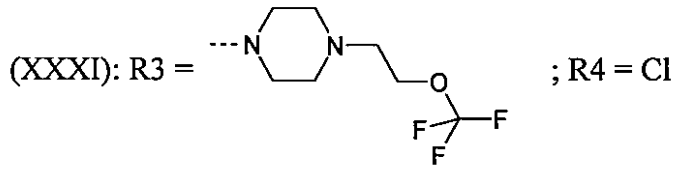


エタノール１００ｍｌに２－（トリフルオロメトキシ）エチルアミン塩酸塩０．７７ｇ（４．７ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$１．８ｇ（２１ｍｍｏｌ）を懸濁させた懸濁液を６時間８０℃で撹拌した。反応媒体をろ過し、濃縮した。残留物をＤＣＭと混合し、水（１×）で洗浄し、次いで水性相をＤＣＭで再抽出した。合わせた有機相を蒸発させ、次いで粗生成物をエチルアセタート／ヘプタングラジエントで溶出させてシリカゲルクロマト

グラフィーによって精製して無色油の形態の所定の生成物４１９ｍｇを得た。
収率＝３１％であった。
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．４６分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：２８９．３（ＭＨ＋）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：２．３３～２．５２（８Ｈ，ｍ）；２．６５（２Ｈ，ｔ）；３．５２（２Ｈ，ｓ）；４．２１（２Ｈ，ｔ）；７．３１～７．４１（５Ｈ，ｍ）。
【０１３７】
工程２：１－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン
【化５４】



ＴＨＦ５０ｍｌに１－ベンジル－４－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジンを溶解した溶液２．２０ｇ（７．６ｍｍｏｌ）をＢｕｃｈｉオートクレーブ内に移し、次いで炭素に担持された２０％のＰｄ（ＯＨ）$_{2}$２００ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）の存在下で３バールで９時間水素化した。変換は完全でないので、懸濁液をろ過し、新鮮な触媒を添加し、反応媒体をさらに３時間水素化した。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）上でろ過した後、エタノールで洗浄し、蒸発乾固させ、脱ベンジル化生成物９７３ｍｇを無色油の形態で得た。
収率＝６５％であった。
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．０９分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：１９９．２（ＭＨ＋）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＣＤＣｌ３（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：２．５３～２．６５（４Ｈ，ｍ）；２．７５（２Ｈ，ｔ）；３．０２（４Ｈ，ｍ）；３．５９（１Ｈ，ｍ）；４．１５（２Ｈ，ｔ）。
【０１３８】
工程３：５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
【化５５】



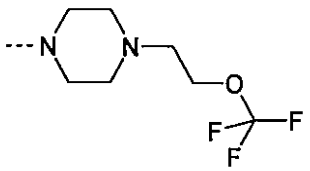
ＥＤＣ５５７ｍｇ（３．８ｍｍｏｌ）およびペンタフルオロフェノール５３４ｍｇ（２．９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ３０ｍｌ中に１－カルボキシメチル－５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル６００ｍｇ（１．９ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。２０分間撹拌した後、Ｎ－エチルモルホリン０．７ｍｌ（５．７ｍｍｏｌ）および１－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン４１６ｍｇ（２．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応媒体をＡＴで１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物をＤＣＭと混合し、次いでＬｉＣｌ水溶液（４％ｗ／ｗ）で２×洗浄した。有機相をＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥し、蒸発乾固させ、次いで得られた粗生成物をエチルアセタート／ヘプタングラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して所定の生成物６３４ｍｇを得た。
収率＝６８であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．７５分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：４３６．４（ＭＨ＋）

【０１３９】

工程４：５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸

【化５６】

(IV-B): R3 =  ; R4 = Cl

トリフルオロ酢酸０．９ｍｌを、ＤＣＭ１０ｍｌ中に５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル６３４ｍｇ（１．４ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。３時間撹拌した後、反応媒体を濃縮し、次いでトルエン（２ｘ）と共蒸留した。生成残留物をＭｅＣＮ／水混合物に溶解し、２ＮのＨＣｌ１．３ｍｌを添加した後に凍結乾燥した。この手順を１回反復して所定の生成物の塩酸塩５６７ｍｇを得た。

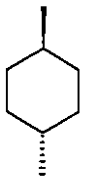
収率＝９４％であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ａ）：０．５５分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３８０．３（ＭＨ＋）

【０１４０】

４．化合物｛３－［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルカルバモイル］－５－クロロインドール－１－イル｝酢酸の製造

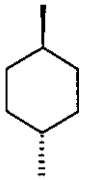
【化５７】

(IIB: R1 = nPr; R2 = Me; A =  ; R3 = OH; R4 = Cl)

【０１４１】

工程１：｛３－［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルカルバモイル］－５－クロロインドール－１－イル｝酢酸メチルエステル

【化５８】

(IIA: R1 = nPr; R2 = Me; A =  ;R3 = OZ; R4 = Cl; Z = Me)

ＥＤＣ４３９ｍｇ（２．２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ１２ｍｌ中に５－クロロ－１－メトキシカルボニルメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（製造２．１）６００ｍｇ（２．０ｍｍｏｌ）とＤＭＡＰ５２８ｍｇ（４．３ｍｍｏｌ）とを含む溶液に添加した。数分間撹拌した後、媒体は均一になり、１－［１－（４－アミノ－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ブタン－１－オン（製造１．１）６１０ｍｇ（２．４５ｍｍｏｌ）を添加した。ＡＴで４８時間撹拌した後、反応媒体を水（１×）により、１ＮのＨＣｌ（１×）により、$NaHCO_3$（１×）により、次いでブライ

ンにより洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥し、次いで蒸発乾固させて茶色油１．１ｇを得た。油性残留物をＤＣＭ／メタノールグラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。得られた黄色油（５５０ｍｇ）をアセトンと混合し、次いでイソエーテル上に滴加した。形成された白色沈殿をろ別し、イソエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して白色粉末３００ｍｇを得た。

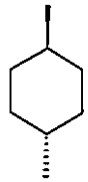
収率＝３０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）；８．０８（１Ｈ，ｓ）；８．０３（１Ｈ，ｓ）；７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ）；７．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ）；５．２５（２Ｈ，ｓ）；４．２２（１Ｈ，ｍ）；３．８５（１Ｈ，ｍ）；３．７０（３Ｈ，ｓ）；２．７３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；２．５６（３Ｈ，ｓ）；２．０５～１．８５（６Ｈ，ｍ）；１．５９（２Ｈ，六重線，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；１．５５（２Ｈ，ｍ）；０．９１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【０１４２】

工程２：｛３－［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルカルバモイル］－５－クロロインドール－１－イル｝酢酸

【化５９】

(IIB: R1 = nPr; R2 = Me; A =  ; R3 = OH; R4 = Cl)

ＮａＯＨ２６ｍｇ（０．６６ｍｍｏｌ）を、メタノール３ｍｌ中に｛３－［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルカルバモイル］－５－クロロインドール－１－イル｝酢酸メチルエステル（前の工程で製造された）３００ｍｇ（０．６０ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。反応媒体を２時間撹拌し、次いで蒸発乾固させた。残留物を水と混合し、次いで１ＮのＨＣｌ０．７ｍｌを添加した。形成された沈殿をろ別し、水で洗浄し、次いで６０℃真空下でオーブン乾燥して白色粉末２６０ｍｇを得た。

収率＝８９％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）；８．０９（１Ｈ，ｓ）；８．０３（１Ｈ，ｓ）；７．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）；７．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）；７．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．２Ｈｚ）；５．０３（２Ｈ，ｓ）；４．２２（１Ｈ，ｍ）；３．８５（１Ｈ，ｍ）；２．７２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；２．５６（３Ｈ，ｓ）；２．０５～１．８５（６Ｈ，ｍ）；１．５９（２Ｈ，六重線，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；１．５５（２Ｈ，ｍ）；０．９１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【実施例１】

【０１４３】

化合物番号１

５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチル－ピラゾール－１－イル）－シクロヘキシル］アミド塩酸塩

ＤＣＭ５ｍｌ中の｛３－［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルカルバモイル］－５－クロロインドール－１－イル｝酢酸（製造３）２６０ｍｇ（０．５４ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルピペラジン１３６ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ－Ｃｌ２１１ｍｇ（０．８０ｍｍｏｌ）を終夜撹拌した。反応媒体を蒸発乾固させ、次いで固体残留物を$NaHCO_3$飽和溶液を用いて粉砕した。形成された白色沈殿をろ別し、水で洗浄し、６０℃真空下でオーブン乾燥し、次いでＤＣＭ／メタ

ノールグラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して塩基形態の白色粉末２９０ｍｇを得た。生成物をアセトンに溶解し、次いでジエチルエーテル中の１ＮのＨＣｌ０．７ｍｌを添加した。媒体をろ過し、沈殿を６０℃真空下でオーブン乾燥して白色粉末２６０ｍｇを得た。

収率＝８０％であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ｄ）：６．１分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：５６７（ＭＨ＋）

Ｍｐ＝２１４℃

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１０．８０（１Ｈ，ｂｒ）；８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）；８．０３（１Ｈ，ｓ）；８．０２（１Ｈ，ｓ）；７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ）；７．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．０Ｈｚ）；５．４１（１Ｈ，ＡＢ系：Ｊ＝１７Ｈｚ）；５．２７（１Ｈ，ＡＢ系：Ｊ＝１７Ｈｚ）；４．３７（１Ｈ，ｍ）；４．２０（２Ｈ，ｍ）；３．８５（１Ｈ，ｍ）；３．５６（２Ｈ，ｍ）；３．４５（１Ｈ，ｍ）；３．１２（２Ｈ，ｍ）；２．９７（１Ｈ，ｍ）；２．８３（３Ｈ，ｓ）；２．７３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；２．５６（３Ｈ，ｓ）；２．０５～１．８５（６Ｈ，ｍ）；１．５９（２Ｈ，六重線，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；１．５５（２Ｈ，ｍ）；０．９０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【実施例２】

【０１４４】

化合物番号２

５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］－アミド塩酸塩

ＤＣＭ３．４ｍｌ中の｛３－［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルカルバモイル］－５－クロロインドール－１－イル｝酢酸（製造３）２５０ｍｇ（０．５２ｍｍｏｌ）、１－（２－メトキシエチル）ピペラジン１１２ｍｇ（０．７７ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ１９１ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ－Ｃｌ２０３ｍｇ（０．７７ｍｍｏｌ）を終夜撹拌した。反応媒体を蒸発乾固させ、次いで固体残留物を$NaHCO_3$飽和溶液を用いて粉砕した。沈殿をＤＣＭ／メタノールグラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して塩基形態の白色粉末２４０ｍｇを得た。生成物をアセトンに溶解し、次いでジエチルエーテル中の１ＮのＨＣｌ０．５ｍｌを添加した。媒体をろ過し、沈殿を６０℃真空下でオーブン乾燥して白色粉末２００ｍｇを得た。

収率＝５９％であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ｄ）：６．２分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：６１１（ＭＨ＋）

Ｍｐ＝２６３℃

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１０．５６（１Ｈ，ｂｒ）；８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）；８．０３（１Ｈ，ｓ）；８．０２（１Ｈ，ｓ）；７．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ）；７．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．０Ｈｚ）；５．４１（１Ｈ，ＡＢ系：Ｊ＝１７Ｈｚ）；５．２７（１Ｈ，ＡＢ系：Ｊ＝１７Ｈｚ）；４．３５（１Ｈ，ｍ）；４．２０（２Ｈ，ｍ）；３．８６（１Ｈ，ｍ）；３．７４（２Ｈ，ｍ）；３．７０～３．４７（３Ｈ，ｍ）；３．３８（２Ｈ，ｍ）；３．３４（３Ｈ，ｓ）；３．１８（２Ｈ，ｍ）；３．０２（１Ｈ，ｍ）；２．７３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；２．５６（３Ｈ，ｓ）；２．０５～１．８５（６Ｈ，ｍ）；１．６５～１．４９（４Ｈ，ｍ）；０．９０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【実施例３】

【０１４５】

化合物番号３

５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピ

ペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）シクロヘキシル］アミド塩酸塩
ＤＣＭ２ｍｌ中の｛３－［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルカルバモイル］－５－クロロインドール－１－イル｝酢酸１５０ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）、１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピペラジンジ塩酸塩１１８ｍｇ（０．４６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ２２９ｍｇ（１．９ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ－Ｃｌ１２２ｍｇ（０．４６ｍｍｏｌ）を終夜撹拌した。反応媒体を蒸発乾固させ、次いで固体残留物を$NaHCO_3$飽和溶液を用いて粉砕した。沈殿をＤＣＭ／メタノールグラジエントで溶出させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して塩基形態の白色粉末１４０ｍｇを得た。生成物をＤＣＭと混合し、次いでジエチルエーテル中の１ＮのＨＣｌ０．２８ｍｌを添加した。媒体をろ過し、沈殿を６０℃真空下でオーブン乾燥して白色粉末１１５ｍｇを得た。
収率＝５４％であった。
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ｄ）：６．９８分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：６５０（ＭＨ＋）
Ｍｐ＝２４９℃
１Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（４００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：１１．４１（１Ｈ，ｂｒ）；８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）；８．０３（１Ｈ，ｓ）；８．０２（１Ｈ，ｓ）；７．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；７．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ）；７．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．０Ｈｚ）；５．３９（１Ｈ，ｂｒ）；５．３０（１Ｈ，ｂｒ）；４．３８（１Ｈ，ｍ）；４．２１（２Ｈ，ｍ）；３．８６（１Ｈ，ｍ）；３．６５（３Ｈ，ｍ）；３．１８（２Ｈ，ｍ）；２．９８（３Ｈ，ｍ）；２．７３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；２．５６（３Ｈ，ｓ）；２．０５～１．８５（６Ｈ，ｍ）；１．６５～１．４９（４Ｈ，ｍ）；０．９０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。
【実施例４】
【０１４６】
化合物番号４
５－クロロ－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミド塩酸塩
ＨＯＢｔ１５２ｍｇ（１．１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ０．６ｍｌ（３．５ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ１９１ｍｇ（１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ４５ｍｌ中に５－クロロ－１－｛２－［４－メチルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（製造２．２）３３７ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。１０分間撹拌した後、１－［１－（１－アミノピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ブタン－１－オン塩酸塩（製造１．２）３３０ｍｇ（１．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応媒体を２４時間撹拌した。ＥＤＣ９５ｍｇ、ＨＯＢｔ７５ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３ｍｌを添加し、さらに２４時間後、変換は完全であった。反応媒体を蒸発乾固させ、残留物を分取用ＨＰＬＣ（ＴＦＡ０．１％の存在下でH_2O／ＭｅＣＮグラジエントを使用する溶出によるＣ１８逆相カラム）によって精製した。得られた生成物をＭｅＣＮ／水混合物に溶解し、１ＮのＨＣｌ０．４３ｍｌを添加した後凍結乾燥した。この手順を１回反復して所定の生成物の塩酸塩１８６ｍｇを得た。
収率＝３３％であった。
ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ｃ）：１．２６分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：５６８．２（ＭＨ＋）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．８８（３Ｈ，ｔ）；１．５７（２Ｈ，ｄｔ）；２．０５（２Ｈ，ｍ）；２．４２（２Ｈ，ｍ）；２．５９（３Ｈ，ｓ）；２．７５（２Ｈ，ｔ）；２．８３（３Ｈ，ｄ）；３．００（１Ｈ，ｍ）；３．１９（２Ｈ，ｍ）；３．４５～３．７１（６Ｈ，ｍ）；４．２２（２Ｈ，ｄ）；４．４１（２Ｈ，ｄ）；４．５７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）；５．４３（１Ｈ，ｄ）；５．５７（１Ｈ，ｄ）；７．３６（１Ｈ，ｄ）；７．６６（１Ｈ，ｄ）；８．１８（１Ｈ，ｓ）；８．２

１（１Ｈ，ｓ）；８．３２（１Ｈ，ｓ）；１１．４０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）。

【実施例５】

【０１４７】

化合物番号５

５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル－ピペリジン－１－イル］アミド塩酸塩

ＨＯＢｔ２００ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ１．３ｍｌ（７．５ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ２５０ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ６０ｍｌ中に５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（製造２．３）４３６ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。１０分間撹拌した後、１－［１－（１－アミノピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ブタン－１－オン塩酸塩（製造１．２）３００ｍｇ（１．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応媒体を２４時間撹拌した。ＥＤＣ８３ｍｇ、ＨＯＢｔ６７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．４ｍｌを添加し、さらに２４時間後、変換は完全であった。反応媒体を蒸発乾固させ、残留物をＤＣＭ／ｉＰｒＯＨ混合物（３：１）２５０ｍｌに溶解し、次いでＬｉＣｌ（４％ｗ／ｗ）水溶液で洗浄した。有機相を$MgSO_4$上で乾燥し、残留物を分取用ＨＰＬＣ（ＴＦＡ０．１％の存在下でH_2O／ＭｅＣＮグラジエントを使用する溶出によるＣ１８逆相カラム）によって精製した。得られた生成物をH_2O／ＭｅＣＮ混合物に溶解し、１ＮのＨＣｌ１ｍｌを添加した後凍結乾燥した。この手順を１回反復して所定の生成物の塩酸塩２５０ｍｇを得た。

収率＝３０％であった。

ＬＣ－ＭＳ　t_R（方法Ｂ）：３．２４分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：６１２．３（ＭＨ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－d_6（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．８８（３Ｈ，ｔ）；１．５７（２Ｈ，ｄｔ）；２．０６（２Ｈ，ｍ）；２．４３（２Ｈ，ｍ）；２．５９（３Ｈ，ｓ）；２．７４（２Ｈ，ｔ）；３．０６（１Ｈ，ｍ）；３．２４（２Ｈ，ｍ）；３．３５（３Ｈ，ｓ）；３．３９（２Ｈ，ｄ）；３．５０～３．８１（８Ｈ，ｍ）；４．２１（２Ｈ，ｄ）；４．３９（２Ｈ，ｄ）；４．５９（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）；５．４３（１Ｈ，ｄ）；５．５７（１Ｈ，ｄ）；７．３６（１Ｈ，ｄ）；７．６７（１Ｈ，ｄ）；８．１８（１Ｈ，ｓ）；８．２１（１Ｈ，ｓ）；８．３５（１Ｈ，ｓ）；１１．２１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）。

【実施例６】

【０１４８】

化合物番号６

５－クロロ－１－｛２－オキソ－２－［４－（２－トリフルオロメトキシエチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［４－（４－ブチリル－５－メチルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］アミド塩酸塩

ＨＯＢｔ２００ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ１．３ｍｌ（７．５ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ２５０ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ６０ｍｌ中に５－クロロ－１－｛２－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（製造２．４）４９２ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ）を含む溶液に添加した。１０分間撹拌した後、１－［１－（１－アミノピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ブタン－１－オン塩酸塩（製造１．２）３００ｍｇ（１．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応媒体を２４時間撹拌した。ＥＤＣ８３ｍｇ、ＨＯＢｔ６７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．４ｍｌを添加し、さらに２４時間後、変換は完全であった。反応媒体を蒸発乾固させ、残留物をＤＣＭ／ｉＰｒＯＨ混合物（３：１）２５０ｍｌに溶解し、次いでＬｉＣｌ（４％ｗ／ｗ）水溶液で洗浄した。有機相を$MgSO_4$上で乾燥し、残留物を分取用ＨＰＬＣ（ＴＦＡ０．１％の存在下でＭｅＣＮ／水グラジエントを使用する溶出によるＣ１８逆相カラム）によって精製した。得られた生成物をＭｅＣＮ／

水混合物に溶解し、１NのＨＣｌ１ｍｌを添加した後凍結乾燥した。この手順を１回反復して所定の生成物の塩酸塩２５０ｍｇを得た。

収率＝２９％であった。

ＬＣ－ＭＳ　ｔＲ（方法Ｂ）：３．６２分；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：６６６．３（ＭＨ＋）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）：０．８８（３Ｈ，ｔ）；１．５７（２Ｈ，ｄｔ）；１．９９（２Ｈ，ｍ）；２．３４（２Ｈ，ｍ）；２．５８（３Ｈ，ｓ）；２．７４（２Ｈ，ｔ）；３．０４～３．６７（１２Ｈ，ｍ）；４．２５（１Ｈ，ｄ）；４．４７（２Ｈ，ｄ）；４．６７（２Ｈ，ｂｒ　ｓ）；５．４２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）；５．５３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）；７．３２（１Ｈ，ｄ）；７．６２（１Ｈ，ｄ）；８．１６（１Ｈ，ｓ）；８．１９（２Ｈ，ｓ）；１１．５２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）。

【０１４９】

本発明による化合物を薬理試験の対象とした。

【０１５０】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏの血小板凝固の阻害（ラット血液）

体重２５０～３００であるＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ種の雄ラットから血液を採取した。動物をナトリウムペントバルビタールによって麻酔した後、腹部大動脈穿刺によってクエン酸ナトリウム３．８％上に試料を採取した（１～９血液体積）。

【０１５１】

５分間３００ｇの血液を遠心分離することによって血小板に富む血漿（ＰＲＰ）を取得し、血小板凝固測定を上記のように実施した。

【０１５２】

６分間測定した吸収曲線下の面積を使用して結果を計算し、阻害百分率で表した。

【０１５３】

本発明による化合物は、０．０２～１．５μＭのＩＣ$_{50}$（血小板凝固阻害）値を有する。

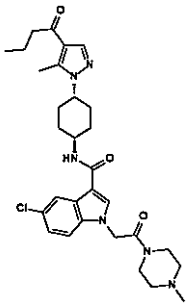
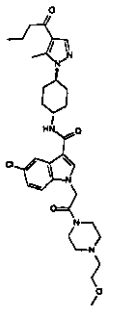
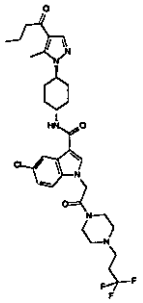
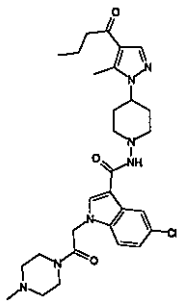
【０１５４】

それぞれの化合物に対して得られた結果を表Ｉに示す。

【０１５５】

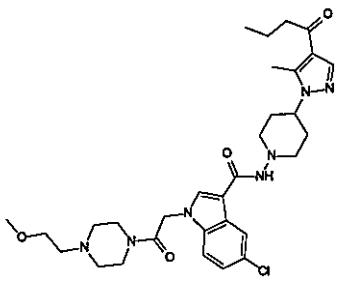
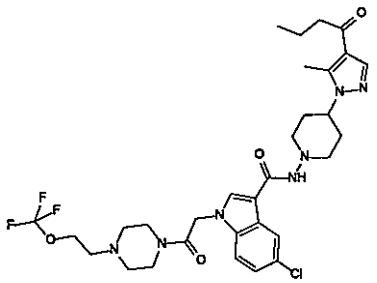
【表５】

表Ｉ

化合物番号	構造式	in vitroの血小板凝固の阻害 (ラット血) $IC_{50}(\mu M)$
1		0.091
2		0.080
3		0.294
4		0.043

【０１５６】

【表６】

化合物番号	構造式	in vitroの血小板凝固の阻害 (ラット血) $IC_{50}(\mu M)$
5		0.017
6		0.046

【０１５７】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏの血小板凝固の阻害（ヒト血液）
緩衝クエン酸ナトリウム２ｍｌを含む２０ｍｌシリンジを使用して健康なボランティアから血液を採取した。血液をポリプロピレン管に移し、周囲温度で５分間遠心分離した（１００ｇ）（遠心分離ブレーキを使用せずに）。次いで血小板に富む血漿（ＰＲＰ）上清を取り出し、希釈し、凝固測定で使用する前に血小板を計数した。
【０１５８】
血小板凝固測定をガラス管で３７℃で実施した（Ｃｈｒｏｎｏ－Ｌｏｇ　ａｇｇｒｅｇｏｍｅｔｅｒ－Ｋｏｒｄｉａ）。試験化合物４μｌ（所望の最終濃度より１００倍濃いＤＭＳＯ溶液）を新鮮なＰＲＰ３９２μｌと混合し、撹拌しながら１分間インキュベートした。次いで２５０μＭにおけるＡＤＰ溶液４μｌを混合物に添加した。Ｇ．Ｖ．Ｒ．ＢＯＲＮ（Ｂｏｒｎ　Ｎａｔｕｒｅ（１９６２）１９４、９２７）の方法に従って光学密度の変動を記録することによって一定撹拌しながら凝固測定を６～８分間モニタリングした。
【０１５９】
高さで表された凝固の大きさを使用して結果を計算し、阻害百分率で表した。
【０１６０】
本発明による化合物は、０．１～２μＭのＩＣ$_{50}$（血小板凝固阻害）値を有する。
【０１６１】
以下の表ＩＩは、化合物１および４で得られた結果を示す。
【０１６２】

【表７】

表ＩＩ

化合物番号	in vitroの血小板凝固の阻害 (ヒト血) IC_{50}(μM)
1	0.27
4	0.025

【０１６３】
ｅｘ　ｖｉｖｏ血小板凝固の阻害（ラット血）
体重２５０～３００ｇであるＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ種の雄ラットをバッチ当たり６動物の割合で使用した。それぞれの試験化合物をクレモホル５％とグリコフロール３％とを含むグルコース溶液（５％グルコース）で希釈した。
【０１６４】
サンプリング２時間前に、本発明による化合物を強制経口または注射によって投与した。
【０１６５】
動物をナトリウムペントバルビタールによって麻酔した後、腹部大動脈穿刺によってクエン酸ナトリウム３．８％上に試料を採取した（１～９血液体積）。
【０１６６】
５分間３００ｇの血液を遠心分離することによって血小板に富む血漿（ＰＲＰ）を取得し、血小板凝固測定を上記のように実施した。
【０１６７】
６分間測定した吸収曲線下の面積を使用して結果を計算し、阻害百分率（％）で表した。
【０１６８】
化合物１および４に対して得られた結果を以下の表ＩＩＩに示す。
【０１６９】
【表８】

表ＩＩＩ

化合物番号	ex vivoの血小板凝固の阻害(ラット血) 別段の指示がなければ、用量=3mg/kgおよびt=投与後2時間	
	注射(静脈内)	強制(経口)
1	79.0 ± 5.0%(30分)	42.8 ± 10.7%
4	88.0 ± 5.0%(1mg/kg)	72.0 ± 15.0%

【０１７０】
本発明の化合物は、特に、医薬および／または医薬組成物としての使用に適合した活性成分である。
【０１７１】
その態様の一つによれば、本発明は、任意のヒトの病理状態を予防または治療すること

を意図した医薬を製造するための式（Ｉ）の化合物またはその医薬として許容される塩の使用および／または獣医学的使用に関する。したがって、本発明による化合物は、Ｐ２Ｙ１２受容体に関連する疾患の予防または治療のためにヒトまたは動物（詳細には、限定されないが、イヌ、ネコ、ウマ、牛、ヒツジを含めた哺乳類）で使用することができる。

【０１７２】

したがって、これは、血小板活性化、血小板凝固および血小板脱顆粒の阻害薬として、血小板解離の促進剤として、ならびに抗血栓剤として提供される。これはまた、不安定狭心症（狭心症）、経皮経管冠動脈形成（ＰＣＴＡ）、心筋梗塞、ペリスロンボリシス、塞栓性脳卒中や血栓性脳卒中のようなアテローム性動脈硬化の血栓性動脈合併症、一過性虚血イベント、末梢血管疾患、血栓症を伴うもしくは伴わない心筋梗塞、動脈形成、動脈内膜切除、ステント移植、冠動脈血管移植などのような外科手術に起因するアテローム性動脈硬化の動脈合併症、事故外傷もしくは外科手術外傷後の組織の回復、（皮膚弁および筋肉弁を含めた）再生手術、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性症候群および尿毒性症候群などの手術損傷もしくは機械的損傷の血栓性合併症、敗血症、呼吸困難症候群、抗リン脂質症候群、ヘパリン起因性血小板減少症および子癇前症／子癇の血栓性合併症；もしくは深部静脈性血栓性のような静脈性血栓性、静脈閉塞疾患、（血小板血症を含めた）骨髄増殖性疾患のような血液学症状、鎌状赤血球貧血の治療もしくは予防において；または心肺バイパス法および人工肺中のようなｉｎ　ｖｉｖｏで機械的原因によって生ずる血小板活性化の防止（微小血栓の防止）、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ（血液産生物、例えば、血小板濃縮物の貯蔵中の使用、腎臓透析や血漿交換のような短絡中の使用）で機械的原因によって生ずる血小板活性化、血管炎、動脈炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、および器官移植片拒絶のような血管病変／炎症、偏頭痛のような状態、レイノウ現象、血小板が、粥状班の形成／進行、狭窄／再狭窄のような血管壁における基礎炎症性疾患過程に寄与する可能性がある状態、およびぜんそくのような他の炎症性病状に二次的な血栓症の防止において提供され、こうした症状では、血小板および血小板由来因子が、免疫疾患過程で関与している。

【０１７３】

上述の疾患を防止および／または治療するための、またこうした疾患を治療することを意図した医薬を製造するための本発明による化合物の使用は、本発明の全体を形成する。

【０１７４】

上の式（Ｉ）の化合物、またはその医薬として許容される塩は、治療を受ける哺乳類の体重１キロ当たり０．０１～１００ｍｇの１日用量、好ましくは、０．１～５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で使用することができる。ヒトでは、用量は、好ましくは、治療を受ける対象の年令または治療の型：予防もしくは治療に応じて、１日当たり０．１～４０００ｍｇ、より詳細には、０．５～１０００ｍｇの範囲であってよい。

【０１７５】

したがって、別の態様では、本発明は、活性成分としての式（Ｉ）の化合物またはその医薬として許容される塩と、また１つまたはそれ以上の医薬として許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【０１７６】

経口、舌下、吸入、皮下、筋肉内、静脈内、局所、局部、気管内、鼻内、経皮、局部または直腸投与のための本発明の医薬組成物では、活性成分は、標準医薬担体との混合物として単位投与形態で動物および人間に投与することができる。

【０１７７】

適切な単位投与形態として、錠剤、軟質もしくは硬質ゲルカプセル、散剤、顆粒または経口溶液もしくは懸濁液のような経口形態、舌下、口腔、気管内、眼内および鼻内投与形態、吸入、エアロゾルによる投与の形態、局所投与形態、経皮投与形態、インプラント、皮下、筋肉内および静脈内投与形態、および直腸投与形態が挙げられる。

【０１７８】

局所投与に対して、本発明による化合物は、クリーム、軟膏、ゲルまたはローションで

使用することができる。

【０１７９】

例として、錠剤形態の本発明による化合物の単位投与形態は、以下の構成成分を含むことができる：

本発明による化合物：５０．０ｍｇ

マンニトール：２２３．７５ｍｇ

ナトリウムクロスカルメロース：６．０ｍｇ

コーンスターチ：１５．０ｍｇ

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：２．２５ｍｇ

マグネシウムステアラート：３．０ｍｇ

【０１８０】

経口投与では、１日当たり投与される活性成分の用量は、１回またはそれ以上の摂取で、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、０．０２～５０ｍｇ／ｋｇに到達することができる。

【０１８１】

より大きいまたはより小さい用量が適切である特別の場合もある；こうした用量も本発明の文脈から逸脱することはない。日常業務によれば、それぞれの患者に対して適切である用量は、投与様式、ならびに当該患者の体重および応答に従って医師によって決定される。

【０１８２】

別の態様では、本発明はまた、上に示した病理状態を治療するため方法に関し、その方法は、本発明による化合物またはその医薬として許容される塩の有効用量を患者に投与することを含む。

【０１８３】

本発明による化合物はまた、獣医学用途のための組成物を製造するために使用することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61P	***9/00***	***(2006.01)***	A61P	9/00
A61P	***7/02***	***(2006.01)***	A61P	7/02

(72)発明者 アラン・バドーク
フランス国エフ－７５００８パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ・パテントデパートメント
(72)発明者 アンジェリーナ・ベッセ
フランス国エフ－７５００８パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ・パテントデパートメント
(72)発明者 ヴァレリー・フォッセイ
フランス国エフ－７５００８パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ・パテントデパートメント
(72)発明者 ゲーアノート・ツェッヒ
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表２０１０－５２４９８４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５０７９１６（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００６／０２９３３３６（ＵＳ，Ａ１）
特表２００７－５１８８０９（ＪＰ，Ａ）
FILE REGISTRY ON STN, RN 1280292-88-7, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1280292-62-7, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1280291-16-8, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1280290-74-5, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1280290-70-1, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1280290-56-3, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1279880-54-4, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1279873-60-7, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1279844-27-7, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1279835-49-2 ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1279835-00-5, ENTERED STN: 14 APR 2011
FILE REGISTRY ON STN, RN 1279829-73-0, ENTERED STN: 14 APR 2011

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）