

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4724651号
(P4724651)

(45) 発行日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)

(24) 登録日 平成23年4月15日 (2011. 4. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 25/04 (2006. 01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00 I O I

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 P 19/02

請求項の数 39 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-501608 (P2006-501608)
 (86) (22) 出願日 平成16年1月26日 (2004. 1. 26)
 (65) 公表番号 特表2006-517932 (P2006-517932A)
 (43) 公表日 平成18年8月3日 (2006. 8. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/000647
 (87) 国際公開番号 W02004/074275
 (87) 国際公開日 平成16年9月2日 (2004. 9. 2)
 審査請求日 平成19年1月23日 (2007. 1. 23)
 (31) 優先権主張番号 M12003A000287
 (32) 優先日 平成15年2月18日 (2003. 2. 18)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 592160973
 アジェンダ・キミケ・リウニテ・アンジェ
 リニ・フランチェスコ・ア・チ・エレ・ア
 ・エフェ・ソシエタ・ベル・アチオニ
 AZIENDE CHIMICHE RI
 UNITE ANGELINI FRAN
 CESCO A. C. R. A. F. SOC
 IETA PER AZIONI
 イタリア00181ローマ、ピアレ・アメ
 リア70番
 (74) 代理人 100072051
 弁理士 杉村 興作
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司

最終頁に続く

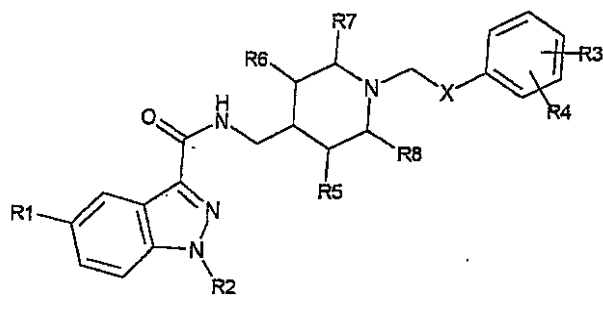
(54) 【発明の名称】 鎮痛作用を有するインダゾールアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

のインダゾールアミドであって、式中、

X は、NHC(O)またはC(O)NH基であり、

R1は、水素またはハロゲン原子、またはアミノカルボニル、アセチルアミノ、スルフォニルメチル、アミノスルフォニルメチル、直鎖状または分枝状の C₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃アルコキシ基であり、

R2は、水素原子または直鎖状または分枝状のC₁₋₆のアルキル基、または、上記の基が選

択的に、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシを含む群から選ばれる1以上の置換基によって置換されたアリール(C_{1-3})アルキル基であり、

R3およびR4は、同一でも相異なってもよく、水素またはハロゲン原子、またはアミノ、ニトロ、ヒドロキシル、直鎖状または分枝状の C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ジ(C_{1-3})アルキルアミノ、アセチルアミノ、またはO-(C_{1-3})アルキルフェニル基、またはR3とR4とが共に5~7員環を形成し、1又は2つの該員は、N、S、およびOから選ばれるヘテロ原子でもよく、

R5、R6、R7およびR8は、同一でも相異なってもよく、Hまたはメチルである、インダゾールアミド、および、該インダゾールアミドの薬学的に許容できる有機および無機酸との酸付加塩。

10

【請求項2】

R1が、H、メチル、またはメトキシであることを特徴とする、請求項1記載のインダゾールアミド。

【請求項3】

R2が、H、メチル、またはイソプロピルであることを特徴とする、請求項1または2記載のインダゾールアミド。

【請求項4】

R3が、H、メチル、ヒドロキシル、アミノ、またはジメチルアミノであることを特徴とする、請求項1~3のいずれか1項記載のインダゾールアミド。

【請求項5】

20

R4が、H、メチル、またはヒドロキシルであることを特徴とする、請求項1~4のいずれか1項記載のインダゾールアミド。

【請求項6】

R5、R6、R7およびR8が、Hであることを特徴とする、請求項1~5のいずれか1項記載のインダゾールアミド。

【請求項7】

シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、リン酸、硫酸、を含む群から選ばれる薬学的に許容できる酸との酸付加塩であることを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項記載のインダゾールアミド。

30

【請求項8】

N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項9】

前請求項8の化合物の塩酸塩。

【請求項10】

N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項11】

前の請求項10の化合物のトシル酸塩。

40

【請求項12】

N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-ベンジル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項13】

前請求項12の化合物の塩酸塩。

【請求項14】

N3-((1-(2-オキソ-2-((4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項15】

50

N3-((1-(2-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項 16】

前請求項 15 の化合物の塩酸塩。

【請求項 17】

N3-((1-(2-オキシ-2-((4-ニトロフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項 18】

10

N3-((1-(2-オキシ-2-((4-アミノフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項 19】

前請求項 18 の化合物の二塩酸塩。

【請求項 20】

5-メチル-N3-((1-(2-オキシ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項 21】

前請求項 20 の化合物の塩酸塩。

20

【請求項 22】

5-メチル-N3-((1-(2-オキシ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項 23】

前請求項 22 の化合物の塩酸塩。

【請求項 24】

N3-((1-(2-オキシ-2-((4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩。

30

【請求項 25】

前請求項 24 の化合物の二塩酸塩。

【請求項 26】

N3-((1-(2-オキシ-2-((2,6-ジメチルフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、および薬学的に許容できるその酸付加塩

【請求項 27】

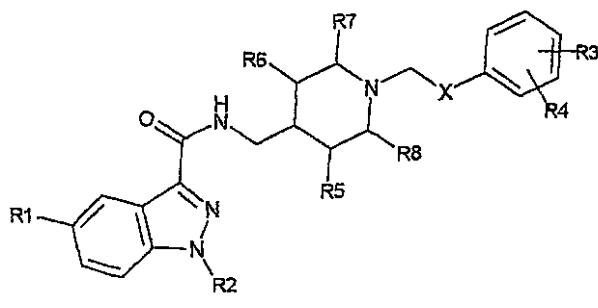
前請求項 26 の化合物のシュウ酸塩。

【請求項 28】

式I

40

【化 2】



10

のインダゾールアミドであって、式中、

X は、NHC(O)またはC(O)NH基であり、

R1は、水素またはハロゲン原子、またはアミノカルボニル、アセチルアミノ、スルフォニルメチル、アミノスルフォニルメチル、直鎖状または分枝状の C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシ基であり、

R2は、水素原子または直鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基、または、選択的に上記の基が、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシを含む群から選ばれた1以上の置換基により置換されたアリール(C_{1-3})アルキル基であり、

20

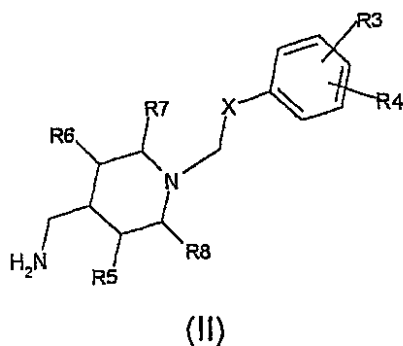
R3およびR4は、同一でも相異なってもよく、水素またはハロゲン原子、またはアミノ、ニトロ、ヒドロキシル、直鎖状または分枝状の C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ジ(C_{1-3})アルキルアミノ、アセチルアミノ、またはO-(C_{1-3})アルキルフェニル基、または、R3とR4とが共に5～7員環を形成し、該員の1又は2つは、N、S、およびOの中から選ばれるヘテロ原子でもよく、

R5, R6, R7 および R8は、同一でも相異なってもよく、水素またはメチルである、インダゾールアミド、および、薬学的に許容できるその有機および無機酸との酸付加塩を調製する方法であって、下記の段階、即ち：

a) 式(II)

【化 3】

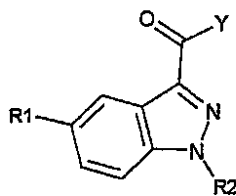
30



40

のアミンであって、式中、X, R3, R4, R5, R6, R7およびR8は、上に与えた意味を持つアミンを、式(IIIa)

【化 4】

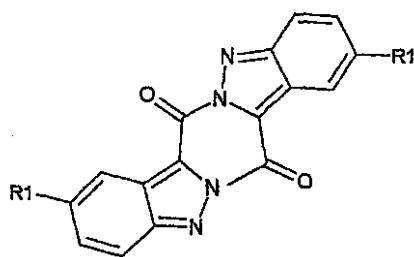


(IIIa)

のインダゾールカルボン酸誘導体であって、式中、R1およびR2は上に与えた意味を持ち、
Yは塩素または臭素原子、または Rが炭素原子 1～6個を含む直鎖または分枝鎖アルキル
であるORまたはOC(O)R基であるインダゾールカルボン酸誘導体と、または、式(IIIb)

10

【化 5】



(IIIb)

20

で表され、式中R1は上に与えた意味を持つインダゾールカルボン酸誘導体と、縮合させ、
式(I)のインダゾールアミドを得る段階、および、

b) 選択的に、式(I)のインダゾールアミドの、薬学的に許容できる有機および無機酸との
酸付加塩を形成する段階、
を含むことを特徴とする方法。

【請求項 29】

30

段階(a)が、式(II)の化合物を、Yが塩素である式(IIIa)の化合物と、または式(IIIb)
の化合物と、適当な希釈剤存在下、0～140 の温度範囲で、0.5～20時間反応させて実施
されることを特徴とする、請求項 28記載の方法。

【請求項 30】

反応温度が、15～40 の範囲であることを特徴とする、請求項 29記載の方法。

【請求項 31】

反応時間が1～14時間の範囲であることを特徴とする、請求項 29記載の方法。

【請求項 32】

希釈剤が、非プロトン性であることを特徴とする、請求項 28～31のいずれか1項
記載の方法。

40

【請求項 33】

希釈剤が、非プロトン性、非極性希釈剤であることを特徴とする、請求項 32記載の方
法。

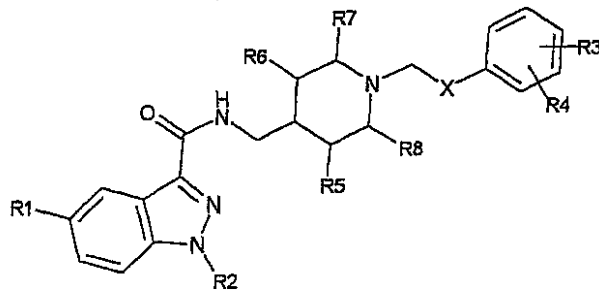
【請求項 34】

Yが塩素または臭素であるとき、上記の段階a)が、有機または無機酸アクセプタ存在下
で実施されることを特徴とする、請求項 28～33のいずれか1項記載の方法。

【請求項 35】

有効量の式(I)

【化 6】



10

の化合物を含有する薬剤組成物であって、式中、

Xは、NHC(O)またはC(O)NH基であり、

R1は、水素またはハロゲン原子、またはアミノカルボニル、アセチルアミノ、スルフォニルメチル、アミノスルフォニルメチル、直鎖状または分枝状の C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシ基であり、

R2は、水素原子または直鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基、または、上記の基が、選択的にハロゲン原子、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシを含む群から選ばれた1以上の置換基によって置換されたアリール(C_{1-3})アルキル基であり、

R3およびR4は、同一でも相異なってもよく、水素またはハロゲン原子、またはアミノ、ニトロ、ヒドロキシル、直鎖状または分枝状の C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ジ(C_{1-3})アルキルアミノ、アセチルアミノ、またはO-(C_{1-3})アルキルフェニル基、またはR3とR4とが共に5~7員環を形成し、該員の1又は2つはN、S、およびOから選ばれるヘテロ原子でもよく、

20

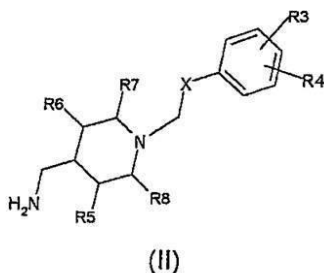
R5, R6, R7およびR8は、同一でも相異なってもよく、Hまたはメチルである、化合物、または該化合物の薬学的に許容できる酸との酸付加塩、および、少なくとも一の薬学的に許容できる不活性配合剤を含む薬剤組成物。

【請求項 3 6】

式 (I I)

【化 7】

30



で表される中間体であって、式中、

Xは、NHC(O)またはC(O)NH基であり、

R3およびR4は、同一でも相異なってもよく、水素またはハロゲン原子、またはアミノ、ニトロ、ヒドロキシル、直鎖状または分枝状の C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ジ(C_{1-3})アルキルアミノ、アセチルアミノ、またはO-(C_{1-3})アルキルフェニル基、またはR3とR4とが一緒になって5~7員環を形成し、該員の1又は2つはN、S、およびOから選ばれるヘテロ原子でもよく、(ただし、フェニル環がシクロペンタノンと縮合する化合物を除く)、

40

R5, R6, R7およびR8は、同一でも相異なってもよく、Hまたはメチルである、中間体。

【請求項 3 7】

R3が、H、メチル、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、またはジメチルアミノ、であることを特徴とする、請求項 3 6 記載の中間体。

50

【請求項 3 8】

R4が、H、またはメチルであることを特徴とする、請求項 3 6 記載の中間体。

【請求項 3 9】

R5、 R6、 R7、 および R8がHであることを特徴とする、請求項 3 6 記載の中間体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、鎮痛作用を有するインダゾールアミド、その調製方法、および該インダゾールアミドを含む医薬品組成物に関する。

【背景技術】

10

【0002】

慢性的疼痛は、きわめて普遍的である。平均して、成人人口の約 20 %がこのために苦しんでいる。この型の痛みは、一般に、慢性病変および/または変性過程に関連している。慢性的疼痛を特徴とする病変の典型例は、リウマチ性関節炎、骨関節炎、線維筋痛、神経障害などである[非特許文献 1]。

【0003】

現在用いられている鎮痛薬は、基本的に 2 つの種別に属する：すなわち、鎮痛作用と抗炎症作用を併せ持つ非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID)、およびオピオイド鎮痛薬である。これらの種別が、世界保健機構が痛みの薬理学的処置について提案した 3 段階の「鎮痛尺度」の基盤となっている[非特許文献 2]。

20

【0004】

慢性的疼痛は、しばしば衰弱を起し、作業能力の喪失と、生活の質の劣化を招く。したがって、経済的および社会的影響の両面から重大な結果をもたらす。加えて、疼痛症状に適切な治療法が無い、かなりの数の患者が存在する[非特許文献 3]。

【0005】

適切な鎮痛化合物の同定に向けて行われた膨大な研究努力は、未だに相当な成果を挙げてはいない。

【非特許文献 1】 Ashburn M.A., Staats P.S. Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69

【非特許文献 2】 Textbook of pain. Fourth edition. Wall P.D. and Melzack R. Eds. Churchill Livingstone, 1999

30

【非特許文献 3】 Scholz J., Woolf C.J. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002 Nov; 5 Suppl : 1062-7

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

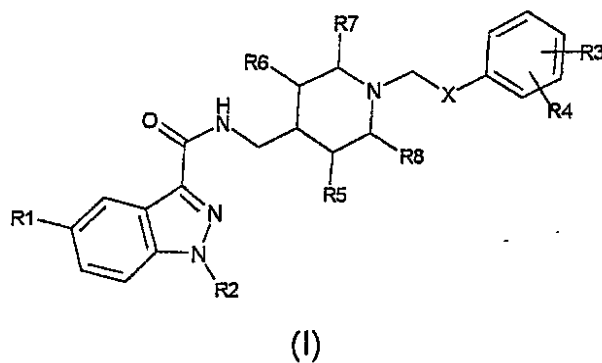
驚くべき事に、インダゾールアミドの新しいファミリーがこの性質を持っていることが、今発見された。

【0007】

まず第 1 に、本発明は、それゆえ、式 I

40

【化 1】



10

のインダゾールアミドであって、式中、

Xは、NHC(O) またはC(O)NH基、

R1は、水素またはハロゲン原子、またはアミノカルボニル、アセチルアミノ、スルフォニルメチル、アミノスルフォニルメチル、直鎖状または分枝状のC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃アルコキシ基であり、

R2は、水素原子、または直鎖状または分枝状のC₁₋₆アルキル基、または、選択的に上記の基がハロゲン原子、C₁₋₃アルキルおよびC₁₋₃アルコキシ基からなる群から選ばれる1以上の置換基によって置換されたアリール(C₁₋₃)アルキル基、であり、

20

R3およびR4は、同一でも相異していてもよく、水素またはハロゲン原子、またはアミノ、ニトロ、ヒドロキシル、直鎖状または分枝状のC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、ジ(C₁₋₃)アルキルアミノ、アセチルアミノ、またはO-(C₁₋₃)アルキルフェニル基、または、R3とR4とが共に5～7員環を形成し、該員の一または二は、N、S、およびOから選ばれるヘテロ原子でもよく、

R5, R6, R7 および R8は、同一でも相異していてもよく、Hまたはメチルである、インダゾールアミド、および、その薬学的に許容できる有機および無機酸との酸付加塩に関する。

【0008】

30

R1は、好ましくは、H、メチル、およびメトキシである。

【0009】

R2は、好ましくは、H、メチル、およびイソプロピルである。

【0010】

R3は、好ましくは、H、メチル、ヒドロキシル、アミノ、およびジメチルアミノである。

【0011】

R4は、好ましくは、H、メチル、およびヒドロキシルである。

【0012】

R5, R6, R7およびR8は、好ましくは、Hである。

40

【0013】

式(I)の化合物の鎮痛作用が、ラットの2つの実験モデル：CFAにより誘導された機械痛覚過敏、およびストレプトゾトシンにより誘導された糖尿病性神経障害における機械誘発性痛覚過敏、を用いて証明された。

【0014】

従来技術において知られているように、上述の実験モデルは、ヒトにおける作用を予測するものと考えられる。

【0015】

CFA-誘導痛覚過敏は、専ら炎症反応制御を行う回路の活性化により特徴付けられ、また、痛みの知覚に干渉する条件の出現を伴う症候群を代表する。具体的には、CFAの注入は

50

、末梢では、局所的な外傷に關与する「炎症スーブ」(炎症反応と発痛因子の媒介物質)の放出を、中枢では、脊髄において、痛覺の増幅を維持する生化学的変化を誘導することができる。周知のように、このモデルは、ヒトの炎症性疼痛の治療に、特に痛覺過敏や異痛症のような症状の抑制に用いる薬物の研究に有効な道具である。

【0016】

変性炎症過程を伴うこの型の痛みにより特徴付けられるヒトの病変の典型例は、リウマチ性関節炎と骨関節炎である。

【0017】

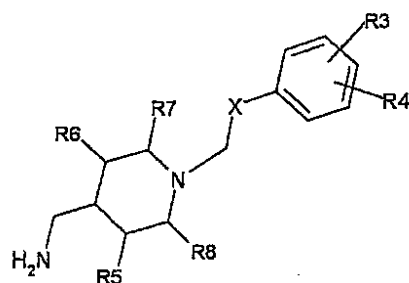
一方、ラットにおいてストレプトゾトシンにより誘発される糖尿病性神経障害は、運動神経および知覚神経双方の伝導速度減少、および痛みの知覺における一連の異常の出現により特徴付けられる、インスリン依存性症候群を代表する。周知のように、この実験モデルはヒトの神経障害性疼痛治療用薬剤の研究の有用な手段である。特に、このモデルは、神経系の一次損傷または機能不全に起因する痛覺過敏や異痛症のような症状を特徴とする神経障害性疼痛の型の大きな群の妥当な例である。この型の機能不全と神経障害性疼痛の存在を特徴とするヒトの病変の典型例には、糖尿病、ガン、免疫不全、外傷、貧血、多発性硬化症、坐骨神経痛、三叉神経痛、およびヘルペス後症候群がある。

【0018】

第2に、本発明は、式(1)の化合物と、その薬学的に許容できる有機または無機酸との酸付加塩の調製方法に關し、この方法は、以下の段階、即ち：

a) 式(II)

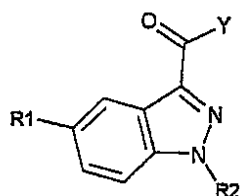
【化2】



(II)

のアミンであって、式中、X, R3, R4, R5, R6, R7 およびR8は上記の意味を持つアミンを、式(IIIa)

【化3】

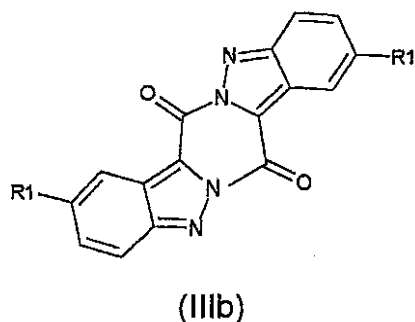


(IIIa)

のインダゾールカルボン酸誘導体であって、式中、R1とR2は上記の意味を持ち、YはClまたはBr原子、またはORかOC(O)R基であり、Rは1～6の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖のアルキルである

インダゾールカルボン酸誘導体と、または、式(IIIb)

【化 4】



10

で表され、式中R1は上記の意味を持つインダゾールカルボン酸誘導体と縮合させ、式(I)のインダゾールアミドを得る段階及び、

b) 選択的に、式(I)のインダゾールアミドの薬学的に許容できる有機もしくは無機酸との酸付加塩を形成する段階、を含むことを特徴とする。

【0019】

式(II)のアミンは、通常の方法に従い、例えば、イソニペコタミドの適当なハロゲン化物によるアルキル化に続く、アミドの第1級アミンへの還元(国際公開第98/07728号)、または、アミノメチルピペリジンをベンズアルデヒドにより保護し(Synthetic Communications 22 (16), 2357-2360, 1992)、適当なハロゲン化物によるアルキル化と脱保護により、得ることができる。

20

【0020】

X, R3, R4, R5, R6, R7およびR8が上記の意味を持つ式(II)の中間体は、新規である。

【0021】

第3に、本発明は、したがって、X, R3, R4, R5, R6, R7 および R8が上記の意味を持つ式(II)の中間体に関する。

【0022】

式(IIIa)と(IIIb)のインダゾールもまた、通常の方法により得ることができる。例えば、Yが塩素である式(IIIa)の化合物は、チオニルクロリドを用いて対応する酸から得ることができ(J. Med. Chem, 1976, Vol. 19(6), pp. 778-783)、YがORまたはOC(O)Rである式(IIIa)の化合物は、既知のエステル化反応または混合無水物形成のための既知の反応により得ることができる(R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, pp. 965-966)。次に、式(IIIb)の化合物は、J.O.C.1958, Vol. 23 p.621に従って得ることができる。

30

【0023】

本発明の方法の1つの実施形態において、段階(a)は、式(II)の化合物を、Yが塩素である式(IIIa)の化合物または式(IIIb)の化合物と、適当な希釈剤存在下、0~140 の温度範囲、0.5~20 時間の範囲で、反応させることにより実施される。

40

【0024】

反応温度は、15~40 の範囲が好ましく、反応時間は、1~14時間の範囲が有利である。

【0025】

希釈剤は、非プロトン性で、極性または非極性が好ましい。非プロトン性で非極性の希釈剤がより好ましい。適当な非プロトン性で非極性の希釈剤の例は、芳香族炭化水素、例えばトルエンである。適当な非プロトン性で極性の希釈剤の例は、ジメチルフォルムアミドとジクロロメタンである。

【0026】

YがClまたはBrである式(IIIa)の化合物が使用される実施形態においては、上述の段階(

50

a)を有機または無機酸アクセプタ存在下で実施することができる。

【0027】

適当な有機酸アクセプタの例は、ピリジン、トリエチルアミンなどである。適当な無機酸アクセプタの例は、アルカリ金属炭酸塩および炭酸水素塩である。

【0028】

本発明の方法に従って、段階(b)において、薬学的に許容できる有機または無機酸を、段階(a)で得られた式(I)のインダゾールアミドに加えるには、該インダゾールアミドを単離する段階を先行させるのが好ましい。

【0029】

薬学的に許容できる酸の代表的な例は：シュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、塩酸、リン酸、硫酸、である。

10

【0030】

第4に、本発明は、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容できる酸との付加塩、および少なくとも1の薬学的に許容できる不活性成分、を含む医薬品組成物に関する。

【0031】

本発明の医薬品組成物によって有効に治療できる病理学的症状の典型例は、慢性的疼痛である。概して、この慢性的疼痛は、慢性病変または変性過程、例えば、リウマチ性関節炎、骨関節炎、線維筋痛、腫瘍疼痛、神経障害疼痛、などを原因とする。

20

【0032】

本発明の医薬品組成物は、適当な剤形に調製されるのが好ましい。

【0033】

適当な剤形の例には、経口投与用の錠剤、カプセル、コーティング錠、顆粒、溶液およびシロップ；局所投与用のクリーム、軟膏、薬用パッチ；直腸投与用の座薬；注射投与、エアロゾル投与、または点眼投与用の滅菌溶液がある。

【0034】

これらの剤形が、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる酸との塩の、時間的に制御された放出を確保するように形成されるのが有利である。具体的には、治療の型により、必要な放出時間は、短時間、通常、または持続性である。

30

【0035】

剤形は、また他の通常の配合剤：保存剤、安定剤、界面活性剤、緩衝剤、浸透圧調節用塩、乳化剤、甘味料、着色料、香味料など、を含んでもよい。

【0036】

さらに、特殊な治療に必要な場合は、本発明の医薬品組成物は、同時投与が有効な他の薬理学的有効成分を含んでもよい。

【0037】

本発明の医薬品組成物中の、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる酸との塩の量は、既知の因子、例えば治療する病気の型、病気の重症度、患者の体重、剤形、選択した投与経路、1日の投与回数、および選択した式(I)の化合物の効能、に依存して大幅に変化できる。しかし、最適量は、当業者が容易に、型通りに決めることができる。

40

【0038】

概して、本発明の医薬品組成物中の式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる酸との塩の量は、0.001~100 mg/kg/日の投与量レベルを確保するように決めることになる。さらにより好ましくは、量は0.1~10 mg/kg/日となる。

【0039】

本発明の医薬品組成物の剤形は、混合、粒状化、錠剤化、溶解、滅菌などを含む、薬剤師に周知の技法により調製することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0040】

50

以下の実施形態は、本発明を説明するのに役立つが、しかし、本発明を限定するものではない。

【 0 0 4 1 】

以下の実施形態の中で、芳香環上の置換基(R3およびR4)は太字の番号により示される。

【実施例 1】

【 0 0 4 2 】

2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-フェニルアセトアミド 二塩酸塩
(AF3R279)

(化合物II: R3 = R4 = R5 = R6 = R7 = R8 = H, X = C(O)NH)

【 0 0 4 3 】

10

a) N-ヘキサヒドロ-4-ピリジルメチル-N-フェニルメチリデンアミン

【 0 0 4 4 】

ベンズアルデヒド(12.7 g; 0.12モル)を、4-アミノメチルピペリジン(13.7 g; 0.12モル)のトルエン(50 ml)溶液に滴下した。

【 0 0 4 5 】

このようにして得られた溶液を室温で攪拌した。3時間後、溶媒を減圧下蒸発により除き、残存物を2回トルエンで抽出した(2 × 50 ml)。

【 0 0 4 6 】

N-ヘキサヒドロ-4-ピリジルメチル-N-フェニルメチリデンアミン(25 g)をこのようにして得、それ以上精製せずに用いた。

20

【 0 0 4 7 】

b) 2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-フェニルアセトアミド

【 0 0 4 8 】

上の段階 a)で述べたようにして調製した生成物(26.3 g; 0.13 モル)を、無水エタノール(100 ml)に溶解し、Beilstein (I) Syst. No 1607, p. 243,の記載に従い調製した N-2-クロロアセチルアニリン(22.4 g; 0.13モル)および無水炭酸カリウム(33 g; 0.24モル)の無水エタノール(250 ml)懸濁液に加えた。

【 0 0 4 9 】

このようにして得た懸濁液を、16時間還流した。反応混合物を、室温まで放冷し、濾過した。濾液を減圧下蒸発させ、このようにして得た残存物を3N 塩酸(90 ml)に懸濁し、室温で2時間攪拌した。

30

【 0 0 5 0 】

溶液を分液ロートに移し、酸性の水相を酢酸エチルで4回洗浄した(4 × 50 ml)。水相を6N NaOHでpH 13まで塩基性とし、ジクロロメタン(80 ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下蒸発させて除き、2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-フェニルアセトアミド(10 g)を得た。

【 0 0 5 1 】

c) 2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-フェニルアセトアミド 二塩酸塩

【 0 0 5 2 】

上の段階b)の記述のように調製した生成物(4 g)を、エタノール(60 ml)に溶解し、塩酸エタノール(5 ml)を加え、95 °エタノールから結晶化することにより、対応する二塩酸塩に転換した。

40

【 0 0 5 3 】

2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-フェニルアセトアミド 二塩酸塩(3.5 g)をこのようにして得た。

【 0 0 5 4 】

融点: 288 (分解点)

【 0 0 5 5 】

元素分析

C₁₄H₂₁N₃O · 2HCl · H₂O に対して、

50

【 0 0 5 6 】

【表 1】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 49.73 | 7.55 | 12.21 |
| 計算% | 49.71 | 7.45 | 12.42 |

$^1\text{H-NMR}$ (, DMSO- d_6): 1.44-1.70(m, 2H); 1.71-2.20 (m, 3H); 2.77(s, 2H); 3.04-3.26 (m, 4H); 4.18(s, 2H); 7.12(t, J=7 Hz, 1H); 7.35(t, J=7 Hz, 2H); 7.66(d, J=7 Hz, 2H); 8.33(broad s, 3H); 10.18(s, 1H); 11.07(s, 1H). 10

【実施例 2】

【 0 0 5 7 】

N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩 (AF3R172)

(化合物 1: $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_6 = \text{R}_7 = \text{R}_8 = \text{H}$, $\text{R}_2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{X} = \text{C}(\text{O})\text{NH}$)

【 0 0 5 8 】

欧州特許出願公開第0 975 623号の記載に従い調製した1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル クロリド(17.5 g; 0.079 モル)を、小分けにして、実施例 1b)に記載のように調製した生成物(19.5 g; 0.079モル)のトルエン(300 ml)懸濁液に加えた。 20

【 0 0 5 9 】

反応混合物を、室温で6時間攪拌した。次に溶媒を減圧下蒸発して除いた。残存物を、1N NaOH (100 ml)とジクロロメタン(100 ml)中に取り出し、分液ポートに移した。

【 0 0 6 0 】

有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。次に溶媒を減圧下蒸発して除き、このようにして得た残存物(20 g)を、フラッシュクロマトグラフィーにより7 / 3 ヘキサン/酢酸エチル混合液で溶出し、精製した。

【 0 0 6 1 】

得た生成物を、酢酸エチルに溶解し、塩酸エタノールを加え、酢酸エチル/無水エタノール9/1混合液から結晶化することにより、対応する塩酸塩に転換した。 30

【 0 0 6 2 】

所望の生成物(12.8 g)をこのようにして得た。

【 0 0 6 3 】

融点: 201-202 (分解点)

【 0 0 6 4 】

元素分析

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ に対して、

【 0 0 6 5 】

【表 2】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 63.83 | 6.74 | 14.75 |
| 計算% | 63.89 | 6.86 | 14.90 |

$^1\text{H-NMR}$ (, DMSO- d_6): 1.55 (d, J=7 Hz, 6H); 1.50-2.10(m, 5H); 3.00- 3.70(m, 6H); 4.16(s, 2H); 5.08(septet, J=7 Hz, 1H); 7.11(t, J=7 Hz, 1H); 7.20-7.50(m, 4H); 7.66(d, J=8 Hz, 2H); 7.79 (d, J=8 Hz, 1H); 8.18 (d, J=8 Hz, 1H); 8.37 (t, J=6 Hz, 1H); 10.03(broad s, 1H); 11.04(s, 1H).

【実施例 3】

40

50

【 0 0 6 6 】

N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド トシラート (AF3R276)

(化合物 I: R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = R7 = R8 = H, X = C(O)NH)

【 0 0 6 7 】

実施例 1 b)に記載のように調製した生成物(5.7 g; 0.026 モル)のジクロロメタン(30 ml)溶液を、J.O.C.1958,Vol.23,p.621 に記載のように調製された7H,14H-インダゾロ[2',3':4,5]ピラジノ[1,2-b]インダゾール-7,14-ジオン(3.7 g; 0.013 モル)のトルエン(30 ml)懸濁液に、滴下ロートを用いて加えた。

【 0 0 6 8 】

室温18時間攪拌後、反応混合物を分液ロートに移し入れた。ジクロロメタン(30 ml)を加え、有機相を1N NaOHで洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥した。次に、溶媒を減圧下蒸発して除き、このようにして得た生成物を、酢酸エチルに溶解し、計算量のp-トルエンスルホン酸を加え、95°エタノールから再結晶することにより、対応するトシラートに転換した。

【 0 0 6 9 】

所望の生成物(4.3 g)をこのようにして得た。

【 0 0 7 0 】

融点: 215.5 - 217.5

【 0 0 7 1 】

元素分析

C₂₂H₂₅N₅O₂ · C₇H₈O₃S · 1/2 H₂O に対して、

【 0 0 7 2 】

【表 3】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 60.71 | 5.92 | 12.24 |
| 計算% | 60.82 | 5.98 | 12.23 |

¹H-NMR(, DMSO-d₆): 1.48-1.73(m, 2H); 1.77-2.10(m, 3H); 2.28(s, 3H); 2.93-3.65(m, 6H); 4.10(s, 2H); 7.07-7.67(m, 12H); 8.18(d, J=8 Hz, 1H); 8.53(t, J=6 Hz, 1H); 9.63(broad s, 1H); 10.52(s, 1H); 13.57(s, 1H).

【実施例 4】

【 0 0 7 3 】

N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-ベンジル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩 (AF3R277)

(化合物I: R1 = R3 = R4 = R5 = R6 = R7 = R8 = H, R2 = C₆H₅CH₂, X = C(O)NH)

【 0 0 7 4 】

a) 1-ベンジル-1H-インダゾール-3-カルボキシル クロリド

【 0 0 7 5 】

チオニル クロリド(5.6 g; 0.077 モル)を、J. Med. Chem.,1976,Vol.19(6),pp.778-783 に記載の通り調製した1-ベンジル-1H-インダゾール-3-カルボン酸(6.5 g; 0.026 モル)のトルエン(65 ml)懸濁液に加え、反応混合物を2時間還流した。溶媒を減圧下蒸発させて除き、残存物を2回トルエンで抽出し(2 × 50 ml)、所望の生成物(7 g)を得、さらに精製することなく用いた。

【 0 0 7 6 】

b) N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-ベンジル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩

【 0 0 7 7 】

実施例 2 の記載と類似した操作により、実施例 4 a) に記載の通り調製した生成物(8.2

10

20

30

40

50

g; 0.030 モル)を、実施例 1 b)に記載の生成物(7.5 g; 0.030モル)と反応させ、反応生成物に対応する塩酸塩に転換した。

【 0 0 7 8 】

所望の生成物(4.5 g)をこのようにして得た。

【 0 0 7 9 】

融点：196-198 °C

【 0 0 8 0 】

元素分析

$C_{29}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ に対して、

【 0 0 8 1 】

【表 4】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 66.19 | 6.28 | 13.24 |
| 計算% | 66.09 | 6.31 | 13.29 |

1H -NMR(, $CDCl_3$): 1.64-2.40(m, 5H); 3.10-3.77(m, 6H); 4.13(s, 2H); 5.58(s, 1 H); 7.00-7.40 (m, 13H); 7.74(d, J=8 Hz, 1H); 8.34(d, J=8 Hz, 1H); 10.88(s, 1H); 11.26(broad s, 1H).

【実施例 5】

【 0 0 8 2 】

N3-((1-(2-オキソ-2-((4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

(AF3R331)

(化合物 1: $R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$, $R_2 = i-C_3H_7$, $R_3 = 4-OCH_2C_6H_5$, $X = C(O)NH$)

【 0 0 8 3 】

a) N1-(4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)-2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)エタンアミド 塩酸塩

【 0 0 8 4 】

実施例 1 a)の記載通り調製した生成物(68 g; 0.34モル)を、Indian J. Appl.Chem.1967, Vol.30(3-4), pp.91-95の記載に従い調製したN1-(4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)-2-クロロエタンアミド(93.7 g; 0.34 モル)と、実施例 1 b)の記載に類似の操作により反応させた。

【 0 0 8 5 】

このようにして得た油状の残存物(120 g)を、フラッシュクロマトグラフィーにより10/4/1 クロロフォルム/メタノール/アンモニア水 混合液で溶出し精製した。

【 0 0 8 6 】

N1-(4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)-2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)エタンアミド 塩基(70 g)をこのようにして得、これをエタノールに溶解し、塩酸エタノールを加え、無水エタノールから再結晶して、対応する二塩酸塩に転換し、65 gの希望する化合物を得た。

【 0 0 8 7 】

元素分析

$C_{21}H_{27}N_3O_2 \cdot 2HCl$ に対して、

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

【表 5】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|------|
| 検出% | 58.88 | 6.75 | 9.55 |
| 計算% | 59.16 | 6.86 | 9.85 |

$^1\text{H-NMR}$ (, DMSO- d_6): 1.45-1.70(m, 2H); 1.70-2.20(m, 3H); 2.72(s, 2H); 3.02-3.68(m, 4H); 4.12(s, 2H); 5.08(s, 2H); 7.00(d, J=9 Hz, 2H); 7.26-7.48(m, 5H); 8.56(d, J=9 Hz, 2H); 8.27(s, 3H); 10.14(s, 1H); 10.92(s, 1 H).

10

【 0 0 8 9 】

b) N3-((1-(2-オキソ-2-((4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【 0 0 9 0 】

欧州特許出願公開第0 975 623号の記載に従い調製した1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル クロリド(31.1 g; 0.14モル)を、実施例 5 a)に記載の通り調製したN1-(4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)-2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)エタンアミド(49.5 g; 0.14モル)のトルエン(500 ml)懸濁液に、小分けにして加えた。

【 0 0 9 1 】

反応混合物を室温で6時間攪拌してから濾過した。このようにして得た固体を、2 N NaOH とジクロロメタン中に取り出した。混合物を分液ロートに移し、有機相を分離して取出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下蒸発させて除き、このようにして得た残存物(75 g)を、イソプロパノールから2回結晶化して、所望の生成物56 gを得た。

20

【 0 0 9 2 】

融点: 113 ~ 115 °C

【 0 0 9 3 】

元素分析

$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ に対して、

【 0 0 9 4 】

【表 6】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 71.03 | 7.19 | 12.95 |
| 計算% | 71.22 | 6.91 | 12.98 |

30

$^1\text{H-NMR}$ (, DMSO- d_6): 1.24-1.44(m, 2H); 1.54(d, J=7 Hz, 6H); 1.48- 1.78(m, 3H); 2.10(t, J=11 Hz, 2H); 2.87(d, J=11 Hz, 2H); 3.05(s, 2H); 3.24(t, J=6 Hz, 2H); 5.07(septet, J=7 Hz, 1H); 5.07(s, 2H); 6.96(d, J=9 Hz, 2H); 7.20-7.48(m, 7H); 7.54(d, J=9 Hz, 2H); 7.78(d, J=9 Hz, 1H); 8.19(d, J=8 Hz, 1H); 8.23(t, J=6 Hz, 1H); 9.52(s, 1H).

40

【実施例 6】

【 0 0 9 5 】

N3-((1-(2-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩 (AF3R278)

(化合物 I: $\text{R}_1 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_6 = \text{R}_7 = \text{R}_8 = \text{H}$, $\text{R}_2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_3 = 4\text{-OH}$, $\text{X} = \text{C(=O)NH}$)

【 0 0 9 6 】

実施例 5 で述べた通りに調製した生成物(36.5 g; 0.068 モル)の95 °エタノール(1000 ml)溶液を、10% Pd-C(3.65 g)上、40 psiで5時間水素添加した。次に反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。

50

【 0 0 9 7 】

このようにして得た生成物を、無水エタノールに溶解し、塩酸エタノールを加え、無水エタノールから再結晶することにより、対応する塩酸塩に転換し、所望の生成物20 gを得た。

【 0 0 9 8 】

融点： 277 °C (分解点)

【 0 0 9 9 】

元素分析

$C_{25}H_{31}N_5O_3$ HCl に対して、

【 0 1 0 0 】

【表 7】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 61.76 | 6.76 | 14.44 |
| 計算% | 61.78 | 6.64 | 14.41 |

10

1H -NMR(, DMSO- d_6): 1.55 (d, J=7 Hz, 6H); 1.46-1.75(m, 2H); 1.75-2.10(m, 3H); 2.95-3.64(m, 6H); 4.07(s, 2H); 5.08(septet, J=7 Hz, 1H); 6.75(d, J=9 Hz, 2H); 7.20-7.31(m, 1H); 7.35-7.49(m, 3H); 7.79(d, J=9 Hz, 1H); 8.17(dt, J=8;1 Hz, 1H); 8.36(t, J=6 Hz, 1H); 9.37(s, 1H); 9.89(broad s, 1H); 10.62(s, 1H).

20

【実施例 7】

【 0 1 0 1 】

N3-((1-(2-オキソ-2-((4-ニトロフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (AF3R335)

(化合物 1: $R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$, $R_2 = i-C_3H_7$, $R_3 = 4-NO_2$, $X = C(O)NH$)

【 0 1 0 2 】

a) 2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-(4-ニトロフェニル)アセトアミド

【 0 1 0 3 】

実施例 1 a) の記載に従い調製した生成物(28 g; 0.14モル)を、実施例 1 b) の記載に類似した操作により、N1-(4-ニトロフェニル)-2-クロロエタンアミド(30 g; 0.14モル)と反応させた。

30

【 0 1 0 4 】

油状の残存物(20 g)をこのようにして得、フラッシュクロマトグラフィーにより10/4/1 クロロフォルム/メタノール/アンモニア水 混合液で溶出し、所望の生成物15 gを得た。

【 0 1 0 5 】

元素分析

$C_{14}H_{20}N_4O_3$ に対して、

【 0 1 0 6 】

【表 8】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 57.23 | 7.00 | 18.98 |
| 計算% | 57.52 | 6.90 | 19.16 |

40

1H -NMR(, DMSO- d_6 + D_2O): 1.20-1.40(m, 2H); 1.48-1.78(m, 3H); 2.17(t, J=12 Hz, 2H); 2.72(d, J=7 Hz, 2H); 2.89(d, J=12 Hz, 2H); 3.21(s, 2H); 7.90(d, J=9 Hz, 2H); 8.23(d, J=9 Hz, 2H).

【 0 1 0 7 】

b) N3-((1-(2-オキソ-2-((4-ニトロフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(

50

1-(メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【 0 1 0 8 】

欧州特許出願公開第0 975 623号の記載に従って調製した 1-(1-(メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル クロリド(3.1 g; 0.013モル)を実施例7a)に記載の通りに調製した生成物(4.07 g; 0.014 モル)のトルエン(300 ml)懸濁液に、小分けにして加えた。

【 0 1 0 9 】

反応混合物を、室温で6時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下蒸発させて除き、残存物を1 N NaOHとジクロロメタン中に取上げた。混合物を分液ロートに移し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下蒸発させて除き、このようにして得た残存物を、フラッシュクロマトグラフィーを用い酢酸エチルで溶出して精製し、所望の生成物2.8 gを得た。

10

【 0 1 1 0 】

元素分析

 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ に対して、

【 0 1 1 1 】

【表 9】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 62.62 | 6.38 | 17.33 |
| 計算% | 62.75 | 6.32 | 17.56 |

20

$^1\text{H-NMR}$ (, CDCl_3): 1.36-1.55(m, 2H); 1.61(d, $J=7$ Hz, 6H); 1.66-1.98(m, 3H); 2.32(td, $J=12;2\text{Hz}$, 2H); 2.95(d, $J=12$ Hz, 2H); 3.13(s, 2H); 3.46(t, $J=7$ Hz, 2H); 4.89(septet, $J=7$ Hz, 1H); 7.19(t, $J=6$ Hz, 1H); 7.23-7.30(m, 1H); 7.35-7.50(m, 2H); 7.75(d, $J=9$ Hz, 2H); 8.21(d, $J=9$ Hz, 2H); 8.38(dt, $J=8;1$ Hz, 1H); 9.60(s, 1H).

【実施例 8】

【 0 1 1 2 】

5-メチル-N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩 (AF3R295)

30

(化合物 1: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_6 = \text{R}_7 = \text{R}_8 = \text{H}$, $\text{X} = \text{C}(\text{O})\text{NH}$)

【 0 1 1 3 】

a) 2,9-ジメチル-7H,14H-インダゾロ[2'3':4,5]ピラジノ[1,2-b]インダゾール-7,14-ジオン

【 0 1 1 4 】

チオニル クロリド(11 ml; 0.151 モル)を、J. Heterocyclic Chem. 1964, Vol. 1(5) 239-241の記載に従って調製した 5-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸(12.2 g; 0.056 モル)のトルエン(130 ml)懸濁液に加え、反応混合物を4時間還流した。次に、溶媒を減圧下蒸発させて除き、残存物をトルエンで2回抽出して、所望の生成物12 gを得た。

【 0 1 1 5 】

40

$^1\text{H-NMR}$ (, CDCl_3): 2.54(d, $J=1$ Hz, 6H); 7.35(dd, $J=9;2$ Hz, 2H); 7.85(d, $J=9$ Hz, 2H); 8.01 (m, 1H).

【 0 1 1 6 】

b) 5-メチル-N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩

【 0 1 1 7 】

実施例 1 b)に従って調製した生成物(4.5 g; 0.018 モル)と、実施例 8 a)に従って調製した生成物(2.8 g; 0.009 モル)を、実施例 3 の記載に類似した方法で反応させた。

【 0 1 1 8 】

3.8 gの5-メチル-N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル

50

) -1H-インダゾール-3-カルボキサミドをこのようにして得、これを酢酸エチルに溶解し、塩酸エタノールを加え、95/5 酢酸エチル/エタノール混液から再結晶して、対応する塩酸塩に転換し、所望の生成物 2.7 gを得た。

【 0 1 1 9 】

融点： 252 (分解点)

【 0 1 2 0 】

元素分析

$C_{23}H_{27}N_5O_2 \cdot HCl$ に対して、

【 0 1 2 1 】

【表 1 0 】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 62.62 | 6.38 | 15.70 |
| 計算% | 62.51 | 6.39 | 15.85 |

1H -NMR (, DMSO- d_6): 1.50-1.72(m, 2H); 1.80-2.00(m, 3H); 2.43(s, 3H); 2.96-3.64(m, 6H); 4.13(s, 2H); 7.12(t, J=7 Hz, 1H); 7.24(dd J=9;1.5 z, 1H); 7.36(t, J=7 Hz, 2H); 7.50(d, J=9 Hz, 1 H); 7.62(d, J=7 Hz, 2H); 7.95(s, 1H); 8.46(t, J=6 Hz, 1H); 9.86(broad s, 1H); 10.52(s, 1H); 13.51(s, 1H).

【実施例 9 】

【 0 1 2 2 】

5-メチル-N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩 (AF3R299)

(化合物 I : $R_1 = CH_3$, $R_2 = i-C_3H_7$, $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$, $X = C(O)NH$)

【 0 1 2 3 】

a) イソプロピル 1-(1-メチルエチル)-5-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキシレート

【 0 1 2 4 】

水素化ナトリウムの60%鉱油懸濁液(17.1 g; 0.43モル)を、J. Heterocyclic Chem. 196 4, Vol. 1(5) 239-241の記載に従い調製した 5-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸(30 g; 0.17 mol)のジメチルフォルムアミド(450 ml)懸濁液に加え、反応混合物を70 に加熱した。30分後、イソプロピル プロミド(48 ml; 0.51モル)を加えた。

【 0 1 2 5 】

反応混合物を6時間70 で攪拌した。冷却後、水を加えた。反応混合物を分液ロートに移し入れ、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、最後に溶媒を減圧下蒸発させて除いた。

【 0 1 2 6 】

このようにして油状物20 gを得、フラッシュクロマトグラフィーにより、7/3ヘキサン/酢酸エチル混合液で溶出して精製し、所望の生成物 12 gを得た。

【 0 1 2 7 】

1H -NMR (, $CDCl_3$): 1.47(d, J=6 Hz, 6H); 1.64 (d, J=7 Hz, 6H); 2.50(d, J=1 Hz, 3 H); 4.92(septet, J=7 Hz, 1H) ; 5.39(septet, J=6 Hz, 1H); 7.23(dd, J=9;1 Hz, 1H); 7.40(d, J=9 Hz, 1H); 7.95(quintet, J=1 Hz, 1H).

【 0 1 2 8 】

b) 1-(1-メチルエチル)-5-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸

【 0 1 2 9 】

実施例 9 a)に従って調製した生成物(8 g; 0.03モル)の1 M NaOH(42 ml)懸濁液を、3時間還流した。次に、それを水に注ぎ、2M 塩酸で酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を減圧下蒸発させて除いて、7 gの所望の生成物を得た。

【 0 1 3 0 】

¹H-NMR (, CDCl₃): 1.61(d, J=7 Hz, 6H); 2.44(s, 3H); 4.88 (septet, J=7 Hz, 1H); 7.19(d, J=9 Hz, 1H); 7.34(d, J=9 Hz, 1H); 7.97(s, 1H); 9.32(broad s, 1H).

【 0 1 3 1 】

c) 1-(1-メチルエチル)-5-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキシル クロリド

【 0 1 3 2 】

実施例 9 a) に従って調製した生成物(12.2 g; 0.056モル)を、実施例 4 a) の記載に類似した方法で塩素化した。

【 0 1 3 3 】

13.3 g の望みの生成物をこのようにして得、さらに精製することなく用いた。

10

【 0 1 3 4 】

d) 5-メチル-N3-((1-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩

【 0 1 3 5 】

実施例 1 b) に従って調製した生成物(3 g; 0.012モル)を、実施例 9 c) に従って調製した生成物(2.9 g; 0.012 モル)のトルエン(60 ml)懸濁液に加えた。

【 0 1 3 6 】

反応混合物を、室温で6時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除いた。残存物を 2N NaOH とジクロロメタンに取り出した。混合液を分液ロートに移し入れ、有機相を分離して取り出し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下蒸発させて除いた。このようにして得られた残存物(4 g)を、フラッシュクロマトグラフィーにより、97/3クロロフォルム/メタノール混合液で溶出し、精製した。得られた生成物を、酢酸エチルに溶かし、塩酸エタノールを加え、無水エタノールから結晶化することにより、対応する塩酸塩に転換し、所望の生成物 2.3 gを得た。

20

【 0 1 3 7 】

融点: 241 °C (分解点)

【 0 1 3 8 】

元素分析

C₂₆H₃₃N₅O₂ HCl に対して

【 0 1 3 9 】

30

【表 1 1】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 64.69 | 7.09 | 14.44 |
| 計算% | 64.52 | 7.08 | 14.47 |

¹H-NMR (, DMSO-d₆): 1.59(d, J=7 Hz, 6H); 1.78-2.25(m, 5H); 2.47(s, 3H); 3.06-3.27(m, 2H); 3.41(t, J=6 Hz, 2H); 3.56-3.77(m, 2H); 4.01(s, 2H); 4.83(septet, J=7 Hz, 1H); 7.06-7.39(m, 6H); 7.76(d, J=8 Hz, 2H); 8.12(s, 1H); 10.91(s, 1H); 11.79(broad s, 1H).

40

【実施例 1 0】

【 0 1 4 0 】

N3-((1-(2-オキソ-2-((4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (AF3R301)

(化合物 I : R1 = R4 = R5 = R6 = R7 = R8 = H, R2 = i-C₃H₇, R3 = 4-N(CH₃)₂, X = C(O)NH)

【 0 1 4 1 】

a) 2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-アセトアミド

【 0 1 4 2 】

50

実施例 1 a) に従って調製した生成物 (25 g; 0.12 モル) を、実施例 1 b) の記載に類似した方法で、N1-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-クロロエタンアミド (25.5 g; 0.12 モル) と反応させた。

【 0 1 4 3 】

36 g の油状の残存物を得、フラッシュクロマトグラフィーにより、10/4/1 クロロフォルム/メタノール/アンモニア水 混合液で溶出して精製し、望みの生成物 25 g を得た。

【 0 1 4 4 】

元素分析：

$C_{16}H_{26}N_4O$ に対して

【 0 1 4 5 】

【表 1 2】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 66.53 | 9.30 | 18.97 |
| 計算% | 66.17 | 9.02 | 19.29 |

1H -NMR (, DMSO- d_6 + D_2O): 1.18-1.50(m, 2H); 1.55-1.78(m, 3H); 2.15-2.35 (m, 2H); 2.80-3.10(m, 10H); 3.34(s, 2H); 6.67(d, J=9 Hz, 2H); 7.39(d, J=9 Hz, 2H).

【 0 1 4 6 】

b) N3-((1-(2-オキソ-2-((4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩

【 0 1 4 7 】

実施例 2 の記載に類似した操作により、実施例 10a) に従って調製した生成物 (6.4 g; 0.022 モル) を、1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル クロリド (4.9 g; 0.022 モル) と反応させ、反応生成物を対応する塩酸塩に転換した。

【 0 1 4 8 】

望みの生成物 4.2 g をこのようにして得た。

【 0 1 4 9 】

融点： 203 °C (分解点)

【 0 1 5 0 】

元素分析

$C_{26}H_{36}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ に対して

【 0 1 5 1 】

【表 1 3】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 57.18 | 7.17 | 14.68 |
| 計算% | 57.14 | 7.10 | 14.81 |

1H -NMR (, $CDCl_3$): 1.61(d, J=7 Hz, 6H); 1.78-2.30(m, 5H); 3.16(s, 6H); 3.00-3.90(m, 6H); 4.31(s, 2H); 4.90(septet, J=7 Hz, 1H); 7.25(t, J=8 Hz, 1H); 7.35-7.46(m, 2H); 7.49(d, J=9 Hz, 1H); 7.70(d, J=9 Hz, 2H); 7.86(d, J=9 Hz, 2H); 8.30(d, J=8 Hz, 1H); 10.65(broad s, 2H); 11.55(s, 1 H).

【実施例 1 1】

【 0 1 5 2 】

N3-((1-(2-オキソ-2-((2,6-ジメチルフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド シュウ酸塩 (AF3R305)

10

20

30

40

50

(化合物 1: $R1 = R5 = R6 = R7 = R8 = H$, $R2 = i-C_3H_7$, $R3 = 2-CH_3$, $R4 = 6-CH_3$,
 $X = C(O)NH$)

【0153】

a) 2-(4-(アミノメチル)-1-ピペリジル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド 二塩酸塩

【0154】

実施例 1 a) に従って調製した生成物 (32 g; 0.16 モル) を、実施例 1 b) の記載に類似した方法で、N1-(2,6-ジメチルフェニル)-2-クロロエタンアミド (31.6 g; 0.16 モル) と反応させた。

【0155】

54 g の残存物をこのようにして得、酢酸エチルから結晶化し、望みの生成物 45 g を得、これを酢酸エチルに溶解し、塩酸エタノールを加え、95 ° エタノールから再結晶して、対応する塩酸塩に転換し、望みの生成物 40 g を得た。

【0156】

元素分析

$C_{16}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$ に対して

【0157】

【表 1 4】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 55.12 | 7.77 | 20.22 |
| 計算% | 55.17 | 7.81 | 20.36 |

1H -NMR (, DMSO- d_6): 1.43-1.71(m, 2H); 1.73-2.06(m, 3H); 2.18(s, 6H); 2.71(s, 2H); 3.05-3.66(m, 4H); 4.25(s, 2H); 7.10(s, 3H); 8.35(broad s, 3H); 10.19(broad s, 1 H); 10.33(s, 1 H).

【0158】

b) N3-((1-(2-オキソ-2-((2,6-ジメチルフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド シュウ酸塩

【0159】

欧州特許出願公開第 0 975 623 号記載のように調製した 1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル クロリド (11.3 g; 0.051 モル) を、実施例 11a) に記載の通りに調製した生成物 (14.1 g ; 0.051 モル) を塩基として含むトルエン (200 ml) 懸濁液に小分けにして加えた。

【0160】

反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下蒸発除去後、残存物を 1N NaOH とジクロロメタン中に取り出した。混合物を分液ロートに移し入れ、有機相を分離して取出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下蒸発させて除いた。このようにして得た残存物 (20 g) を、フラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶出して精製した。得た生成物を、酢酸エチルに溶解し、計算量のシュウ酸を加え、95 ° エタノールから結晶化し、対応するシュウ酸塩に転換し、7.8 g の望む生成物を得た。

【0161】

融点: 214 ° C (分解点)

【0162】

元素分析

$C_{27}H_{35}N_5O_2 \cdot C_2H_2O_4$ に対して

【0163】

【表 1 5】

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 63.09 | 6.80 | 12.73 |
| 計算% | 63.14 | 6.76 | 12.70 |

$^1\text{H-NMR}$ (, DMSO- d_6): 1.54(d, J=7 Hz, 6H); 1.42-1.64 (m, 2H); 1.72-1.92(m, 3H); 2.15(s, 6H); 2.78(t, J=12 Hz, 2H); 3.17-3.40(m, 4H); 3.81(s, 2H); 5.08(septet, J=7 Hz, 1 H); 6.20(broad s, 2H); 7.09(s, 3H); 7.20-7.30(m, 1H); 7.38-7.48(m, 1H); 7.79(d, J=9 Hz, 1H); 8.17(d, J=8 Hz, 1H); 8.31(t, J=6 Hz, 1H); 9.68(s, 1H).

10

【実施例 1 2】

【0 1 6 4】

N3-((1-(2-オキソ-2-((4-アミノフェニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジル)メチル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (AF3R292)

(化合物 I : R1 = R4 = R5 = R6 = R7 = R8 = H, R2 = i-C₃H₇, R3 = 4-NH₂, X = C(O)NH)

【0 1 6 5】

実施例 7b)に従って調製した生成物(1.4 g; 0.003モル)の無水エタノール(50 ml)溶液を10% Pd-C(90 mg)上、40 psiで、3時間水素化した。次に、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。このようにして得た生成物を、酢酸エチルに溶解し、塩酸エタノールを加え、95/5 酢酸エチル/エタノール混合液から結晶化して、対応する二塩酸塩に転換し、望みの生成物0.7 gを得た。

20

【0 1 6 6】

融点: 252 (分解点)

【0 1 6 7】

元素分析

C₂₅H₃₂N₆O₂ · 2HCl · H₂Oに対して

【0 1 6 8】

【表 1 6】

30

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 検出% | 55.70 | 6.52 | 15.44 |
| 計算% | 55.66 | 6.73 | 15.58 |

$^1\text{H-NMR}$ (, DMSO- d_6): 1.55(d, J=7 Hz, 6H); 1.40-2.09(m, 5H); 2.96- 3.71(m, 6H); 4.16(s, 2H); 5.00(septet, J=7 Hz, 1H); 7.20-7.38(m, 3H) 7.30-7.48(m, 1H); 7.70(d, J=9 Hz, 2H); 7.79(d, J=9 Hz, 2H); 8.17(d, J=8 Hz, 1H); 8.37(t, J=6 Hz, 1H); 10.03 (broad s, 4H); 11.17(s, 1H).

40

試験

【0 1 6 9】

1. ラットのCFA-誘導機械誘発性痛覚過敏

【0 1 7 0】

到着したばかりの体重150~200 gのオスCDラットを用いた。

【0 1 7 1】

無痛覚計を使用し、機械的侵害刺激に対する応答閾値が150~180 gの範囲のラットを選択した。この計器は、ラット左後足の背側領域に次第に増大する圧力を加えることにより、動物が足を引込める瞬間に対応した、グラム表示の侵害防御応答を記録することを可能

50

にする[Randall LO and Selitto JJ. A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957; 111: 409-419]。

【 0 1 7 2 】

「完全フロイントアジュバント」(CFA) 150 μ lを、動物の左後足表皮の片側に注射し、痛覚過敏を誘導した[Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. J Neurophysiol. 1999; 82(5):2649-2656; Hargreaves K, Dubner R, Brown R, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32: 77-88]。

【 0 1 7 3 】

CFA注射23時間後、テスト化合物をテストした(用量: 10^{-5} モル/kg)。

【 0 1 7 4 】

処理1時間後、対照動物で測定した痛覚閾値を、テスト生成物で処理した動物で測定した痛覚閾値と比較した。対照動物は、テスト生成物の投与に用いたものと同じ媒体(水)で処理した。結果を表1に示す。

【 0 1 7 5 】

【表 1 7】

表 1 CFA に対する効果

| 処理 | ラット数 | 処理 1 時間後の痛覚閾値(g) |
|---------|------|------------------|
| 媒体 | 12 | 120 \pm 6.1 |
| AF3R172 | 12 | 175 \pm 10.2 |
| AF3R278 | 12 | 164 \pm 10.2 |
| AF3R301 | 12 | 151 \pm 10.7 |
| AF3R276 | 12 | 185 \pm 15.9 |
| AF3R277 | 12 | 170 \pm 10.7 |
| AF3R295 | 12 | 202 \pm 17.0 |
| AF3R299 | 12 | 167 \pm 8.5 |
| AF3R305 | 12 | 174 \pm 8.4 |
| AF3R292 | 12 | 154 \pm 11.5 |
| AF3R331 | 12 | 156 \pm 8.7 |
| AF3R335 | 12 | 168 \pm 6.8 |

同等の 体重/年齢 の正常動物の痛覚閾値 = 155 \pm 2.1 g

【 0 1 7 6 】

2 . ストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットの機械誘発性痛覚過敏

【 0 1 7 7 】

到着したばかりの体重240~300 gのオスCDラットを用いた。

【 0 1 7 8 】

糖尿病症候群を、滅菌生理溶液に溶解した80 mg/kgのストレプトゾトシンの1回の腹腔内(i.p.)注射により誘導した[Courteix C. Eschali r A. Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53: 81-88; Bannon A.W. Decker M.W. Kim D.J. Campbell J.E. Arneric S.P. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801: 158-63]。

【 0 1 7 9 】

ストレプトゾトシン注射の少なくとも3週間後、血糖レベル 300 mg/dl であって機械的侵害刺激に対する反応閾値 120 g のラットを選択した。血糖レベルを、反射率計により、グルコースオキシダーゼを浸透させた反応小片を用いて測定した。痛覚閾値を

、無痛覚計を用いて測定した。この計器は、ラットの左後足の背側領域に、次第に増大する圧力を加えることにより、動物が足を引込める瞬間に対応したグラム表示の侵害防御応答の記録を可能にする。

【 0 1 8 0 】

処理 2 時間後、対照動物で測定した痛覚閾値を、テスト生成物で処理した動物で測定した閾値と比較した（用量： 10^{-5} モル/kg）。

【 0 1 8 1 】

対照動物は、テスト生成物の投与に用いた同じ媒体（水）で処理した。結果を表 2 に示す。

【 0 1 8 2 】

10

【 表 1 8 】

表 2 糖尿病性神経障害に対する影響

| 処理 | ラット数 | 処理 2 時間後の痛覚閾値(g) |
|---------|------|------------------|
| 媒体 | 8 | 114 ± 2.7 |
| AF3R172 | 8 | 186 ± 13.0 |
| AF3R278 | 8 | 240 ± 16.5 |
| AF3R301 | 8 | 201 ± 13.8 |
| AF3R276 | 8 | 210 ± 10.9 |
| AF3R277 | 8 | 188 ± 11.0 |
| AF3R295 | 8 | 212 ± 14.6 |
| AF3R299 | 8 | 200 ± 10.7 |
| AF3R305 | 8 | 189 ± 9.2 |
| AF3R292 | 8 | 202 ± 8.7 |
| AF3R331 | 8 | 192 ± 11.5 |
| AF3R335 | 8 | 180 ± 13.0 |

20

同等の 体重／年齢 の正常動物の痛覚閾値 = 240 ± 8.7 g

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 211/26 (2006.01) C 0 7 D 211/26

(74)代理人 100101096

弁理士 徳永 博

(74)代理人 100086645

弁理士 岩佐 義幸

(74)代理人 100107227

弁理士 藤谷 史朗

(74)代理人 100114292

弁理士 来間 清志

(74)代理人 100119530

弁理士 富田 和幸

(72)発明者 マリア アレッサンドラ アリシ

イタリア国 0 0 1 9 9 ローマ ヴィア ネモレンゼ 1 8 8

(72)発明者 ニコラ カッツォーラ

イタリア国 0 0 0 4 1 アルバーノ ラツィアーレ ヴィア アベトニア 2 0 / エッレ

(72)発明者 アンジェロ ググリエルモッティ

イタリア国 0 0 1 4 9 ローマ ヴィア ガエターノ フュゲッタ 5 9

(72)発明者 ゲイド フルロッティ

イタリア国 0 0 1 5 5 ローマ ヴィア エッレ タンブラーノ 3 1

(72)発明者 ジュセッペ ルナ

イタリア国 0 0 0 4 0 チェッチーナ ピアッツァ ヴェンティチンクエ アプリーレ 8

(72)発明者 ロレンツォ ポレンツァーニ

イタリア国 0 0 0 4 6 グロッタフェルラータ ヴィアレ 第1マジオ 1 3 2

審査官 富永 保

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 1 / 0 0 2 7 1 9 5 (U S , A 1)

特表2 0 0 2 - 5 1 2 2 3 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)