

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5358571号  
(P5358571)

(45) 発行日 平成25年12月4日(2013.12.4)

(24) 登録日 平成25年9月6日(2013.9.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 249/12	(2006.01)	C07D 249/12	506
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 249/12	C S P
A61P 43/00	(2006.01)	A61K 31/496	
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 43/00	114
A61P 25/18	(2006.01)	A61P 25/00	101

請求項の数 21 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-519520 (P2010-519520)  
 (86) (22) 出願日 平成20年8月6日(2008.8.6)  
 (65) 公表番号 特表2010-535751 (P2010-535751A)  
 (43) 公表日 平成22年11月25日(2010.11.25)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2008/002669  
 (87) 國際公開番号 WO2009/019472  
 (87) 國際公開日 平成21年2月12日(2009.2.12)  
 審査請求日 平成23年8月4日(2011.8.4)  
 (31) 優先権主張番号 0715378.6  
 (32) 優先日 平成19年8月7日(2007.8.7)  
 (33) 優先権主張国 英国(GB)  
 (31) 優先権主張番号 0810168.5  
 (32) 優先日 平成20年6月4日(2008.6.4)  
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

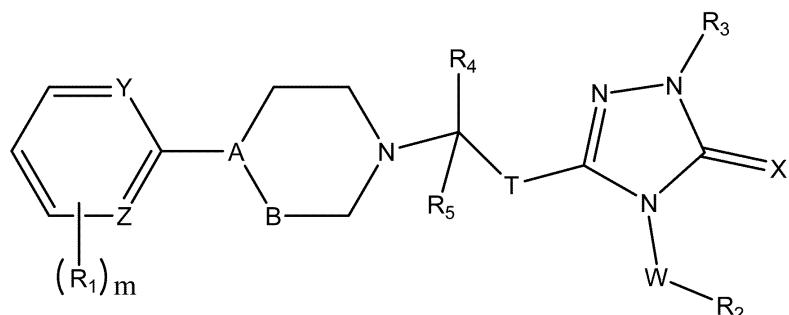
(73) 特許権者 510033402  
 プロサリク リミテッド  
 英国 C B 22 7 Z E ケンブリッジ  
 ニュートン タウン ストリート ニュー  
 トン ハルル  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹  
 (72) 発明者 ジョナトハン リチャルド ヘアル  
 英国 C B 22 7 Z E ケンブリッジ  
 ニュートン タウン ストリート ニュー  
 トン ハルル プロサリク リミテッド  
 (72) 発明者 ジョセップ ミチャエル シエリダン  
 英国 C B 22 7 Z E ケンブリッジ  
 ニュートン タウン ストリート ニュー  
 トン ハルル プロサリク リミテッド  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】セロトニン作動性調節因子としての1, 2, 4-トリアゾール誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物：  
 【化1】



10

(I)

式中、

それぞれのR<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、又は-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>を表し；

20

$m$ は、1～2の整数を表し、 $m$ が2を表す場合、前記R<sup>1</sup>基は、双方が同時に-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>ではなく、又は双方が同時に-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>ではなく、又は双方が同時に-NO<sub>2</sub>ではなく；

R<sup>2</sup>は、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルを表し；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

-A-B-は、-C=CH-、又は-N-CH<sub>2</sub>-を表し；

Tは、-CH<sub>2</sub>-を表し；

Xは、0又はS原子を表し；

Y及びZは、独立して、CH又はN原子を表し；かつ、

Wは、-CH<sub>2</sub>-を表す。

10

【請求項2】

R<sup>1</sup>が、オルト位、及び/又はメタ位に存在する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>1</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、又は-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>を表す、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup>が、2-メトキシ又は3-エタンアミドを表す、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R<sup>1</sup>が、3-エタンアミドを表す、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>2</sup>が、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はシクロオクチルを表す、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項7】

R<sup>2</sup>が、シクロヘキシルを表す、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>3</sup>が、メチル、エチル、又はイソプロピルを表す、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>3</sup>が、メチルを表す、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>4</sup>が、水素又はメチルを表す、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項11】

R<sup>4</sup>が、水素を表す、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>5</sup>が、水素を表す、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

-A-B-が、-N-CH<sub>2</sub>-を表す、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項14】

Xが、0原子を表す、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項15】

Y及びZが、双方とも-CH-を表す、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項16】

mが、1を表す、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項17】

下記から選択される化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物である、請求項1～16のいずれか一項記載の化合物：

4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E37)；

N-[3-(4-{2-[4-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジノ)フェニル]アセトアミド(E41)；

50

4-(シクロヘキシリルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E42)；及び  
4-(シクロヘキシリルメチル)-2-エチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E43)。

## 【請求項 18】

N-[3-(4-{2-[4-(シクロヘキシリルメチル)-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジノ)フェニル]アセトアミド(E41)、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物である、請求項17記載の化合物。

## 【請求項 19】

請求項1～18のいずれか一項記載の式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物、及び1つ以上の医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 20】

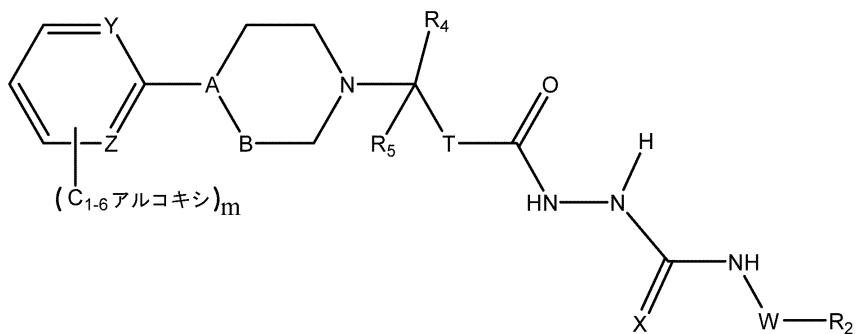
疼痛性障害、不安症及びうつ病の治療における使用のための請求項1～18のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 21】

請求項1記載の式(I)の化合物の製造方法であつて：

(a) 式(II)の化合物の閉環を含む、式(I)の化合物(式中、R<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルコキシを表し、かつR<sup>3</sup>は、水素を表す。)を製造すること：

## 【化 2】

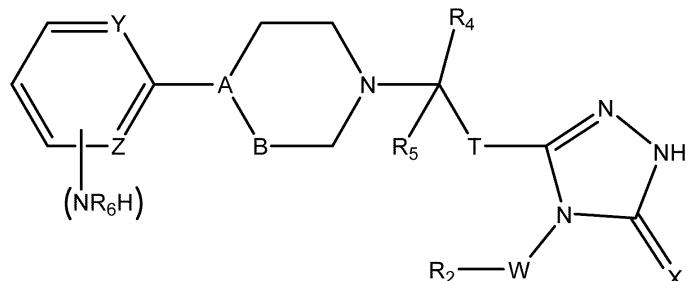


(II)

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、-A-B-、T、X、Y、Z、W及びmは、請求項1に定義されるものである。)；又は

(b) 式(III)の化合物と式L<sup>1</sup>COR<sup>7</sup>の化合物とを反応させることを含む、式(I)の化合物(式中、mは、1を表し、R<sup>1</sup>は、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>を表し、かつR<sup>3</sup>は、水素を表す。)を製造すること：

## 【化 3】



(III)

(式中、L<sup>1</sup>は、塩素などの適当な脱離基を表し、かつR<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、-A-B-、T、X、Y、Z及びWは、請求項1に定義されるものである。)；

10

20

30

40

50

及びその後、任意に

(c) 式(I)の化合物から更なる式(I)の化合物への相互変換；及びその後、任意に

(d) 式(I)の保護された誘導体の脱保護

を含む、前記製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)受容体作動薬化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、及び5-HT作用に関連した病状の治療のための該化合物の使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

5-HT<sub>1A</sub>受容体は、421個のアミノ酸残基からなる5-HT受容体サブタイプであり、約42,000ダルトンの分子量を有するタンパク質である。5-HT<sub>1A</sub>受容体は、縫線核のシナプス前に存在し、ここで、細胞体自己受容体として作動して、5-HT神経の発火頻度を抑制し、かつ辺縁系及び皮質領のシナプス後に存在し、ここでも、発火活性を減衰させる。近年の研究から、5-HT<sub>1A</sub>作動薬及び部分作動薬は、不安症及びうつ病の治療と特に関連があることが示されている。

現在、5-HT<sub>1A</sub>作動薬の大部分は、例えば、ブスピロン(US4,182,763に開示)、ゲピロン、ザロスピロン、イプサビロン及びタンドスピロンなどのアザピロン系である。しかし、それらの見かけ上の有効性にも関わらず、これらの化合物は、めまい、疲労、吐気、神経過敏、頭部のふらつき及び焦燥感などの不快な副作用を引き起こす恐れがある。更に、該アザピロン系は、結果的に非常に短い排出半減期(～2-3時間)をもたらす、急速な代謝にも悩まされ、1日2回の投与計画を必要とする。

20

【0003】

加えて、US4,487,773は、抗うつ特性を有する、フェノキシリアルキル置換1,2,4-トリアゾロン(中間体として記載されている3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン, 5-[3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-4-エチル-2,4-ジヒドロを含有する。)を開示しており、かつWO2004/069794は、アリールピペラジニルスルホンアミド化合物、及び該化合物が、5-HT受容体によって直接、又は間接的に媒介されることを含む、疾病治療のためのその使用を開示している。Khadse, B.G.らの文献((1976) Bull Haff Inst 4(2), 1-4)は、抗菌薬の例として、3-メルカプト-4-(p-クロロフェニル)-5[N-(p-クロロフェニル)-N-ピペラジノメチル]-1,2,4-トリアゾールを開示している。Papakonstantinou-Garoufalia, S.S.らの文献((1998) J. Pharm. Pharmacol. 50, 117-124)は、有望な抗ウイルス薬として、4-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール、4-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール、及び4-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオールを開示している。

30

【0004】

また、特定のトリアゾール中間体が、参照又は使用とは関連せず、ケミカルアブストラクトデータベースに記載されており、例えば：3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン, 2,4-ジヒドロ-5-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-4-フェニル(CAS登録番号RN418780-84-4)、3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン, 5-[2-[4-(クロロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-2,4-ジヒドロ-4-フェニル(CAS登録番号418785-15-6)、及び3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン, 5-[[4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル]メチル]-2,4-ジヒドロ-4-フェニル(CAS登録番号338979-15-0)である。

40

従って、本発明の目的は、更なる5-HT<sub>1A</sub>作動薬化合物を提供することである。

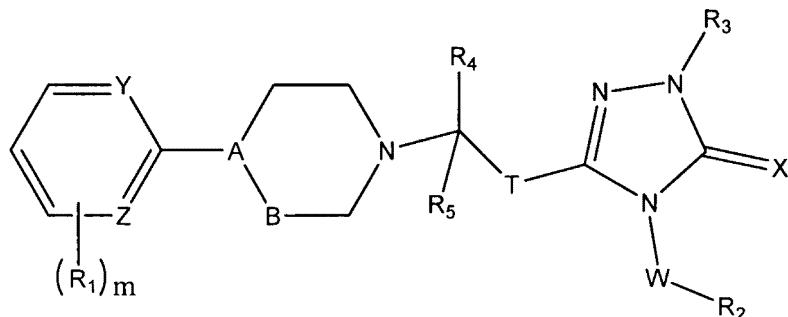
【発明の概要】

【0005】

50

本発明の第1の態様によると、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物が提供され；

【化1】



10

(I)

式中、

それぞれのR<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、又は-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>を表し；

20

mは、1～2の整数を表し、mが2を表す場合、前記R<sup>1</sup>基は、双方が同時に-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>ではなく、又は双方が同時に-NOR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>ではなく、又は双方が同時に-NO<sub>2</sub>ではなく；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルを表し、ここで、前記アリールは、1つ以上（例えば、1又は2つ）のR<sup>8</sup>置換基で任意に置換されることができ；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>8</sup>は、ハロゲン、-COOH、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシを表し；

-A-B-は、-C=CH-、又は-N-CH<sub>2</sub>-を表し；

Tは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、及びC<sub>3-8</sub>シクロアルキルから選択されるリンカーを表し；

nは、0～4の整数を表し；

Xは、0又はS原子を表し；

30

Y及びZは、独立して、CH又はN原子を表し；

Wは、結合、又は-C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)-、及びC<sub>3-8</sub>シクロアルキルから選択されるリンカーを表し、ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はアリールを表す。ただし、式(I)の化合物は、下記ではないことを条件とする：

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、2,4-ジヒドロ-5-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-4-フェニル；

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、5-[2-[4-クロロフェニル]-1-ピペラジニル]エチル]-2,4-ジヒドロ-4-フェニル；

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、5-[[4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル]メチル]-2,4-ジヒドロ-4-フェニル；

40

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、5-[[4-[(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-4-エチル-2,4-ジヒドロ；

4-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール；

4-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール；

4-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール；又は

3-メルカプト-4-(p-クロロフェニル)-5[N-(p-クロロフェニル)-N-ピペラジノメチル]-1,2,4-トリアゾール。

50

## 【0006】

都合のよいことに、式(I)の化合物は、5-HT作動薬、例えば、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1C</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>、又は5-HT<sub>1F</sub>作動薬などの5-HT<sub>1</sub>受容体作動薬であることが見出されており、例えば、5-HT<sub>1A</sub>作動薬を、5-HT作用に関連した疾患又は病状の治療に使用することができる。5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬活性に加えて、特定の式(I)の化合物は、ドーパミンD2受容体遮断薬活性も示す。

特に、特定の化合物は、該5-HT<sub>1A</sub>に非常に活性的であり、かつすぐには代謝されない。従って、特定の化合物は、細胞ベースの実験において、半減期の安定性の増加を示し、5-HT作用に関連した疾患又は病状に必要な投与量を低減させることができる。

## 【0007】

更に、特定の式(I)の化合物は、5-HT受容体に高度に選択的であり、-アドレナリン受容体及びドーパミンD2受容体などの他の受容体に対して、ほとんど又は全く親和性を有さず、従って、生物学的副作用の危険を低下させる。一実施態様において、特定の式(I)の化合物は、-アドレナリン受容体及びドーパミンD2受容体に対して、10倍を越える5-HT<sub>1</sub>受容体への選択性を有する。更なる実施態様において、特定の式(I)の化合物は、-アドレナリン受容体及びドーパミンD2受容体に対して、50倍を越える5-HT<sub>1A</sub>受容体への選択性を有する。更なる実施態様において、特定の式(I)の化合物は、-アドレナリン受容体及びドーパミンD2受容体に対して、100倍を越える5-HT<sub>1A</sub>受容体への選択性を有する。より更なる実施態様において、特定の式(I)の化合物は、-アドレナリン受容体及びドーパミンD2受容体に対して、1000倍を越える5-HT<sub>1A</sub>受容体への選択性を有する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0008】

本明細書中に、基又は基の一部として使用される用語「C<sub>1-6</sub>アルキル」とは、炭素原子1~6個を含む、直鎖又は分枝の炭化水素基を意味する。そのような基の例を挙げると、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tertブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル又はヘキシルなどがある。

本明細書中に使用される用語「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」とは、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、ここで、C<sub>1-6</sub>アルキルは、本明細書中に定義されるものである。そのような基の例を挙げると、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ又はヘキソキシなどがある。

## 【0009】

本明細書中に使用される用語「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」とは、炭素原子3~8個の飽和单環式炭化水素環を意味する。そのような基の例を挙げると、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルなどがある。

本明細書中に使用される用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を意味する。

本明細書中に使用される用語「アリール」とは、少なくとも1つの環が芳香族である、C<sub>6-12</sub>单環式又は二環式炭化水素環を意味する。そのような基の例を挙げると、フェニル、インジル又はナフチルなどがある。

## 【0010】

本発明の一特定の態様によると、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物が提供され：

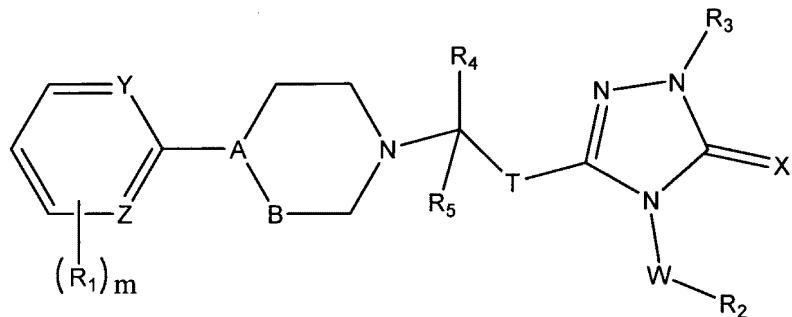
10

20

30

40

## 【化2】



10

(I)

式中、

それぞれのR<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、又は-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>を表す；

mは、1～2の整数を表す、mが2を表す場合、前記R<sup>1</sup>基は、双方が同時に-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>ではなく、又は双方が同時に-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>ではなく、又は双方が同時に-NO<sub>2</sub>ではなく；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルを表す、ここで、前記アリールは、1つ以上（例えば、1又は2つ）のR<sup>8</sup>置換基で任意に置換される；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表す；

R<sup>8</sup>は、ハロゲン、-COOH、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシを表す；

-A-B-は、-C=CH-、又は-N-CH<sub>2</sub>-を表す；

Tは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、及びC<sub>3-8</sub>シクロアルキルから選択されるリンカーを表す；

nは、0～4の整数を表す；

Xは、0又はS原子を表す；

Y及びZは、独立して、CH又はN原子を表す；

Wは、結合、又は-C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)-、及びC<sub>3-8</sub>シクロアルキルから選択されるリンカーを表す、ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はアリールを表す。

30

## 【0011】

一実施態様において、R<sup>1</sup>は、オルト及び/又はメタ位を表す。

一実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>又は-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>を表す。更なる実施態様において、R<sup>1</sup>は、メトキシ、エトキシ、-CH<sub>3</sub>CONH<sub>2</sub>（エタンアミド）又は-CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>（メタンスルホンアミド）を表す。更なる実施態様において、R<sup>1</sup>は、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>（例えば、3-NHCOCH<sub>3</sub>）を表す。更なる実施態様において、R<sup>1</sup>は、-メトキシ（例えば、2-メトキシ）を表す。更なる実施態様において、R<sup>1</sup>は、-エタンアミド（例えば、3-エタンアミド）を表す。

## 【0012】

一実施態様において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル）又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチル）を表す。別の実施態様において、R<sup>2</sup>は、アリール（例えば、ナフチル、又はインジル（indyl）、又はフェニル）を表す。更に別の実施態様において、R<sup>2</sup>は、1つ以上（例えば、1又は2つ）のR<sup>8</sup>置換基で任意に置換されたフェニル基を表す。

40

一実施態様において、R<sup>8</sup>は、フッ素、塩素、臭素、-COOH、メチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、ブチル（例えば、tert-ブチル）、メトキシ又はエトキシを表す。

## 【0013】

一実施態様において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル又はイソプロピル）を表す。更なる実施態様において、R<sup>3</sup>は、メチル又はエチルを表す。更なる実施態様において、R<sup>3</sup>は、メチルを表す。

50

一実施態様において、R<sup>4</sup>は、水素又はメチルを表す。更なる実施態様において、R<sup>4</sup>は、水素を表す。

一実施態様において、R<sup>5</sup>は、水素を表す。

【0014】

一実施態様において、-A-B-は、-N-CH<sub>2</sub>-を表す。

一実施態様において、Tは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (例えば、-(CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-)を表す。更なる実施態様において、Tは、-(CH<sub>2</sub>)-を表す。更なる実施態様において、Tは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-以外の基を表す。更なる実施態様において、Tは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-を表す。

一実施態様において、Xは、O原子を表す。

一実施態様において、Y及びZは、双方とも-CH-を表す。

一実施態様において、Wは、結合、又は-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>5</sub>)-、-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-、及びシクロプロピルから選択されるリンカーを表す。一実施態様において、Wは、-CH<sub>2</sub>-を表し、かつR<sup>2</sup>は、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル (例えば、シクロヘキシル) を表す。

一実施態様において、mは1を表す。

【0015】

一実施態様において、限定はされないが、下記の化合物から選択される化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物が提供される。

4-エチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E1)；

4-フェニル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E2)；

4-フェニル-2-エチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E3)；

4-フェニル-2-(イソプロピル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E4)；

4-(4-メトキシフェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E5)；

4-(4-クロロフェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E6)；

4-シクロペンチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E7)；

4-シクロヘキシル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E8)；

4-(シクロオクチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E9)；

4-シクロオクチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E10)；

4-(2-ナプチル(Naphthyl))-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E11)；

4-(4-メチルフェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E12)；

4-(ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E13)；

4-(4-イソプロピルフェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E14)；

4-(4-Tertブチルフェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E15)；

4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E16)；

4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E17)；  
 4-(1-フェニルエチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E18)；  
 4-(1-フェニルプロピル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E19)；  
 4-(4-クロロベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E20)；  
 4-(3,4-ジクロロベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E21)；  
 4-(2-エトキシベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E22)；  
 4-(2-フェニルシクロプロピル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E23)；  
 4-(2-メチルベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E24)；  
 4-(2,4-ジクロロベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E25)；  
 4-(3-フルオロベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E26)；  
 4-(4-メチルベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E27)；  
 4-(ジフェニルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E28)；  
 4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E29)；  
 4-(2-フルオロベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E30)；  
 4-(3-メトキシベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E31)；  
 4-(2-クロロベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E32)；  
 4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E33)；  
 4-(4-ブロモフェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロピル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E34)；  
 4-[5-オキソ-3-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]安息香酸(E35)；  
 4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロピル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E36)；  
 4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロピル}-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E37)；  
 N-[3-(4-{2-[4-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジン-1-イル)フェニル]アセトアミド(E38)；  
 N-[3-(4-{3-[4-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロピル}ピペラジン-1-イル)フェニル]アセトアミド(E39)；  
 N-[3-(4-{4-[4-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ブチル}ピペラジン-1-イル)フェニル]アセトアミド(E40)；  
 N-[3-(4-{2-[4-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジノ)フェニル]アセトアミド(E41)；  
 4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2-メチル

10

20

30

40

50

-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E42)；及び  
4-(シクロヘキシルメチル)-2-エチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E43)。

【0016】

一実施態様において、該化合物は、E1～E40から選択されるもの、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物である。

一実施態様において、該化合物は、E10、E17、E21、E37若しくはE38から選択されるもの、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物である。

更なる実施態様において、該化合物は、E40～E43から選択されるもの、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物である。更なる実施態様において、該式(I)の化合物は、E41の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物（例えば、N-[3-(4-{2-[4-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジノ)フェニル]アセトアミド）である。

10

【0017】

また、本主題の発明は、同位体標識された化合物を含み、該化合物は、式(I)及び下記に挙げるものと同一であるが、実際は、1つ以上の原子が、通常、天然に見られる原子質量又は原子番号とは異なる、原子質量又は原子番号を有する原子で置換えられている。本発明の化合物に組込むことができる同位体元素の例を挙げると、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I及び<sup>125</sup>Iなどがある。そのような組込みの例として、式中、R<sup>1</sup>が、<sup>18</sup>F若しくは-OCH<sub>2</sub><sup>18</sup>Fを表し、又はR<sup>3</sup>が、-CH<sub>2</sub><sup>18</sup>Fを表す、式(I)の化合物とすることができる。

20

【0018】

前述の同位体元素、及び/又は他の原子の同位体を含む、本発明の化合物、及び前記化合物の医薬として許容し得る塩は、本発明の範囲内に含まれる。同位体標識された本発明の化合物、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>Cなどの放射性同位元素が組込まれた該化合物は、薬剤及び/又は物質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識（すなわち、<sup>3</sup>H）及び炭素-14（すなわち、<sup>14</sup>C）が、これらの調製のしやすさ、及び検出性のために、特に好ましい。<sup>1</sup><sup>1</sup>C及び<sup>8</sup>F同位体は、PET（陽電子放射断層撮影法）に、特に有用であり、かつ<sup>125</sup>I同位体は、SPECT（単一光子放射型コンピュータ断層撮影法）に、特に有用である。PET及びSPECTは、脳画像診断に有用である。更に、重水素（すなわち、<sup>2</sup>H）などのより重い同位体での置換は、良好な代謝的安定性に起因する特定の治療上の利点、例えば、インビボでの半減期の増加、又は必要投与量の低減を可能とし、従って、いくつかの場合において好ましい。一般に、非同位体標識の試薬を、容易に入手可能な同位体標識された試薬に置換えることによる、下記のスキーム及び/又は実施例に開示された方法を行うことによって、同位体標識された本発明の式(I)及び下記の化合物を、製造することができる。

30

【0019】

（合成方法）

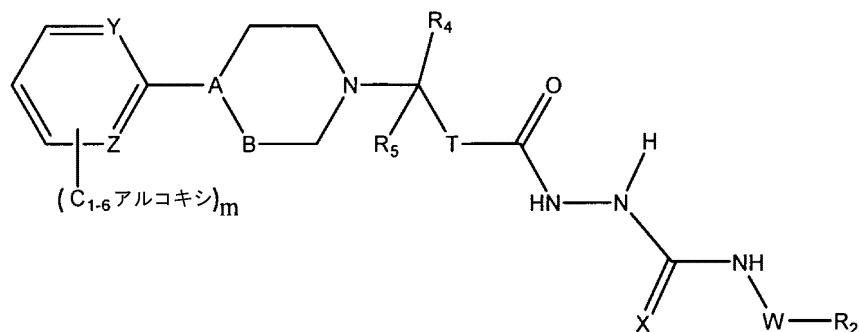
式(I)の化合物は、通常利用可能な出発物質、及び/又は従来方法で製造された出発物質を使用して、様々な異なる経路を介して合成され得ることが、理解されよう。

40

本発明の更なる態様によると、式(I)の化合物の製造方法が提供される。該方法は：

(a) 式(II)の化合物の閉環を含む、式(I)の化合物（式中、R<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルコキシを表し、かつR<sup>3</sup>は、水素を表す。）を製造すること；

【化3】



10

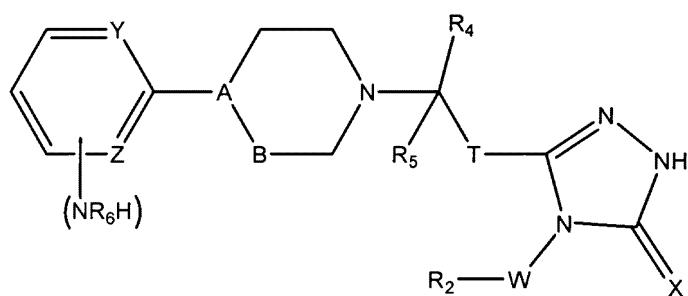
(II)

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、-A-B-、T、X、Y、Z、W及びmは、式(I)に定義されるものである。)  
又は：

(b) 式(III)の化合物と式L<sup>1</sup>COR<sup>7</sup>の化合物とを反応させることを含む、式(I)の化合物(式中、mは、1を表し、R<sup>1</sup>は、-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>を表し、かつR<sup>3</sup>は、水素を表す。)を製造すること；

【化4】

20



(III)

30

(式中、L<sup>1</sup>は、塩素などの適当な脱離基を表し、かつR<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、-A-B-、T、X、Y、Z及びWは、式(I)に定義されるものである。)；かつその後、任意に、

(c) 式(I)の化合物から更なる式(I)の化合物への相互変換；かつその後、任意に

(d) 式(I)の保護された誘導体の脱保護を含む。

【0020】

典型的には、工程(a)は、強アルカリ(例えば、2MのNaOH)による式(II)化合物の処理を含む。

典型的には、工程(b)は、ピリミジンの存在下で、例えば、塩素などの酸ハロゲン化物を使用して、式(III)の化合物のアミンをアシル化し、アミドを形成することを含む。

40

【0021】

従来の相互変換方法、例えば、エピマー化、酸化、還元、アルキル化、求核若しくは求電子芳香族置換、エステル加水分解、アミド結合の形成又は遷移金属媒介のカップリング反応などを使用して、工程(c)を行うことができる。相互変換方法として有用な、遷移金属媒介のカップリング反応の例を挙げると、アリールハライドなどの有機求電子剤と、例えば、ボロン酸などの有機金属試薬との間の、パラジウム触媒によるカップリング反応(スズキクロスカップリング反応)；アリールハライドなどの有機求電子剤と、アミン及びアミドなどの求核剤との間の、パラジウム触媒によるアミノ化及びアミド化反応；有機求電子剤(アリールハライドなど)と、アミドなどの求核剤との間の、銅触媒によるアミド化反応；並びにフェノールとボロン酸との間の、銅媒介によるカップリング反応がある。

50

## 【0022】

相互変換の一例は、例えば、アセトニトリルなどの溶媒、及び例えば、PS-BEMPなどの塩基の存在下で、ヨードメタンなどのアルキル化剤を使用して、式(I)の化合物（式中、R<sup>3</sup>は、水素を表す。）を、式(I)の化合物（式中、R<sup>3</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルを表す。）に変換できることである。

## 【0023】

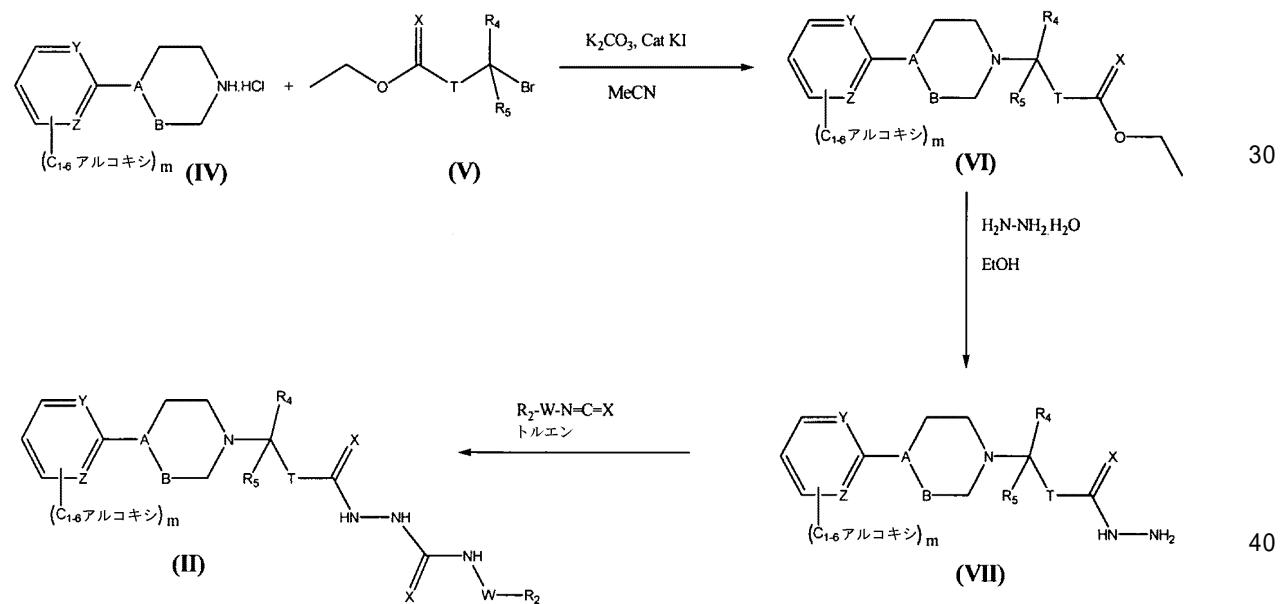
工程(d)における、保護基及びその除去方法の例は、T. W. Greeneの文献「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」(J. Wiley and Sons, 1991)に見出すことができる。適当なアミン保護基を挙げると、スルホニル（例えば、トシリル）、アシリル（例えば、アセチル、2',2',2'-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル）及びアリールアルキル（例えば、ベンジル）があり、これらは、加水分解（例えば、ジオキサン中の塩酸、又はジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの酸を使用する。）によって、又は必要に応じて、還元的に除去する（例えば、ベンジル基を水素化分解する、又は酢酸中銅を使用して2',2',2'-トリクロロエトキシカルボニル基を還元的に除去する。）ことができる。他の適当なアミン保護基を挙げると、トリフルオロアセチル(-COCF<sub>3</sub>)があり、これは、塩基触媒による加水分解、又はメリフィールド樹脂結合2,6-ジメトキシベンジル基（エルマンリンカー（Elielmanninker））などの固相樹脂結合ベンジル基によって除去することができ、該固相樹脂結合ベンジル基は、例えば、トリフルオロ酢酸を用いる、酸触媒加水分解によって除去することができる。

## 【0024】

一実施態様において、式(II)の化合物を、下記のスキーム1に従って製造することができ、式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、-A-B-、T、X、Y、Z、W及びmは、式(I)に定義されるものである。

## 【化5】

## スキーム1

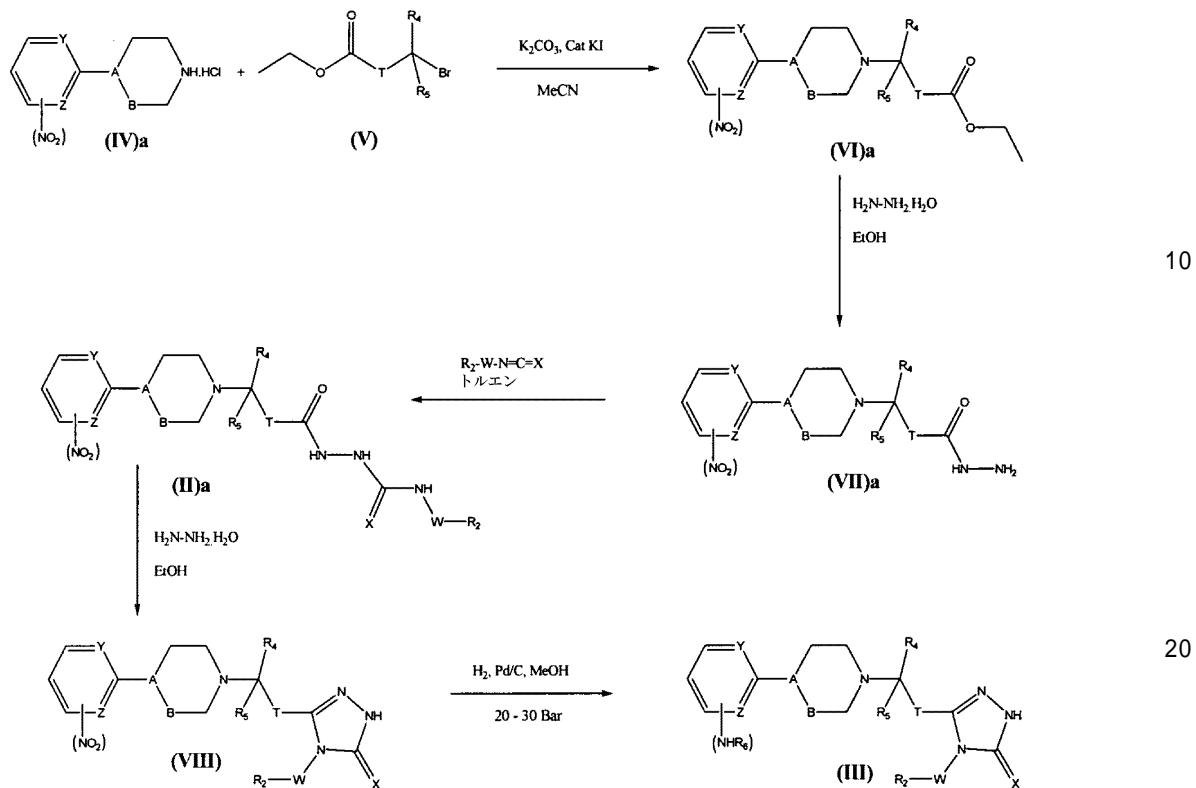


## 【0025】

一実施態様において、式(II)の化合物を、下記のスキーム2に従って製造することができ、式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、-A-B-、T、X、Y、Z及びWは、式(I)に定義されるものである。

## 【化6】

スキーム2



## 【0026】

## (化合物の使用)

本発明の化合物は治療に使用することができ、かつこれも本発明の実施態様である。従って、該化合物を使用して、5-HT作用に関連した様々な疾患又は病状を、治療又は予防することができる。

「5-HT作用に関連した疾患又は病状」とは、例えば、WO2004/069794に記載されているもののような、セロトニン系の機能低下又は機能亢進など、5-HTの過剰又は欠乏によって特徴付けられる病状を意味し、これらの病状は、参照により本明細書中に組込まれている。

## 【0027】

従って、本発明の化合物を使用して、疾病、疾患又は病状を治療することができ、該疾病、疾患又は病状を挙げると、限定はされないが下記のものがある。摂食障害、統合失調症、神経痛及び嗜癖障害；強迫性障害、パニック障害、中枢神経系並びに睡眠及び食物吸収障害に起因する性機能障害、アルコール依存症、疼痛、記憶欠損、単極性うつ病、気分変調症、双極性うつ病、治療抵抗性うつ病、医学的に病気のうつ病(depression in the medically ill)、パニック障害、強迫性障害、摂食障害、社会恐怖症、月経前不快気分障害、例えば、単発突発性(single episodic)若しくは反復性大うつ病性障害及び気分変調性障害などの、うつ病若しくはより具体的にはうつ病性障害などの気分障害、又は例えば、双極I型障害、双極II型障害及び気分循環性障害などの双極性障害；広場恐怖症を伴う又は伴わないパニック障害、パニック障害の病歴を伴わない広場恐怖症、例えば、特定動物恐怖症などの特定恐怖症、社会恐怖症、外傷後ストレス障害及び急性ストレス障害を含むストレス障害、及び全般性不安障害などの不安障害；例えば、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、及び妄想又は幻覚を伴う精神病性障害などの、統合失調症及び他の精神病性障害；せん妄、認知症、並びに健忘性及び他の認知性又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、老年認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、及び例えば、HIV疾患由来、頭部外傷、パーキン

30

40

50

ソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病又は複数の病因由来などの他の認知症など；パーキンソン病、並びに薬剤誘発性運動障害、例えば、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、悪性症候群、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性アカシジア、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジア及び薬剤誘発性姿勢振戦などの他の錐体外路性運動障害；アルコール、アンフェタミン（又はアンフェタミン様物質）カフェイン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤及びエアロゾル噴霧剤、ニコチン、オピオイド、フェニルグリシジン（phenylglycidine）誘導体、鎮静剤、睡眠剤及び抗不安薬の使用に起因する化学物質関連障害、該化学物質関連障害を挙げると、依存症及び乱用、中毒、退薬、中毒せん妄、退薬せん妄、持続性認知症、精神病性障害、気分障害、不安障害、性機能障害及び睡眠障害があり；てんかん；ダウン症候群；MS及びALSなどの脱髓疾患、並びに例えば、糖尿病性及び化学療法誘発性神経障害、及び治療後神経痛などの末梢神経障害、三叉神経痛、分節性又は肋間神経痛、並びに他の神経痛などの他の神経病理学的疾患；並びに急性又は慢性脳血管損傷、例えば、脳梗塞、くも膜下出血又は脳浮腫による脳血管障害。一実施態様において、セロトニン過剰又は欠乏に特徴付けられる病状（セロトニン系の機能低下又は機能亢進）は、うつ病を含まない。また、本発明の化合物を肥満症の治療に使用し、かつ前述の神経変性障害に対する神経保護効果を提供することができる。更に、本発明の化合物を、疼痛性障害の治療の鎮痛薬として使用することができる。

## 【0028】

加えて、本発明の化合物を、血管拡張、平滑筋収縮、気管支収縮、例えば、血管拡張並びに狭心症、血管性頭痛、片頭痛及びレイノー病などの血管攣縮性障害に起因する血流障害などの脳障害；並びにパーキンソン病及びアルツハイマー病を含む神経病理学的疾患の治療；循環器系の調整；卒中発作又は脳虚血などの脳梗塞（脳卒中）の発生の予防及び影響の制御に使用することができ；かつセロトニンシステムの障害及び糖代謝の障害に特徴付けられる、腸管の疾患の抑制に使用することができる。

## 【0029】

また、該化合物を様々な他の病状を治療するのに役立たせることができ、該病状を挙げると、ストレス性の体細胞疾患；肩/手などの反射性交感神経性ジストロフィー症；膀胱炎、膀胱排尿筋反射亢進、及び失禁などの膀胱機能の疾患；並びに前述の病状のいずれかに起因する又は関連する疼痛又は痛覚、特に片頭痛の疼痛伝達がある。

## 【0030】

一実施態様において、該化合物は、統合失調症、アルツハイマー病及び認知症を含む、認知性の疾患の治療に有用である。

従って、本発明は、これらの病状又は状態を、治療する又は予防するための方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、本発明の但し書きがない式(1)の化合物を投与することを含む。

## 【0031】

本明細書中に使用される用語「治療（treatment）」及び「治療すること（treating）」とは、疾病又は疾患などの病状と闘うための、患者の管理及び看護を意味することが理解されるであろう。該用語は、該患者が罹患しているものからの特定の病状に対して、十分な範囲の治療を含むことを意図し、例えば、該活性化合物を投与して、該症状若しくは合併症を緩和すること、該疾病、疾患若しくは病状の進行を遅らせること、該症状及び合併症を緩和若しくは軽減すること、及び/又は該疾病、疾患若しくは病状を治癒させる若しくは排除すること、並びに該病状を予防することであり、ここで、予防とは、該疾病、病状又は疾患と闘うための、患者の管理及び看護と理解され、かつ該活性化合物を投与して、該症状又は合併症の発症を防ぐことを含む。好ましくは、治療される該患者は、哺乳類であり、特にヒトであるが、イヌ、ネコ、雌ウシ、ヒツジ及びブタなどの動物を含めることもできる。

## 【0032】

一実施態様において、前述の化合物を使用して、不安症、より具体的には、全般性不安障害を治療又は予防する。別の実施態様において、但し書きがない式(1)の化合物を使用

10

20

30

40

50

して、うつ病を治療又は予防する。別の実施態様において、但し書きがない式(I)の化合物を使用して、パニック障害を治療又は予防する。更に別の実施態様において、但し書きがない式(I)の化合物を使用して、注意欠陥障害を治療又は予防する。更に別の実施態様において、但し書きがない式(I)の化合物を使用して、化学物質関連障害を治療又は予防する。更に別の実施態様において、但し書きがない式(I)の化合物を使用して、血管障害を治療又は予防する。

#### 【0033】

従って、いくつかの実施態様において、前述の疾病、疾患又は病状の治療又は予防のための薬剤の製造における、前述に定義された、但し書きがない式(I)の化合物の使用が提供される。更なる実施態様において、医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、前述の疾病、疾患又は病状の治療に使用するために、前述に定義された、但し書きがない式(I)の化合物を含む。10

#### 【0034】

##### (併用療法)

多くの疾病が、該治療において、2つ以上の薬剤を使用して治療され、該薬剤は、同時に投与されるか、又は順次に投与される。このように、前述の疾病の1つを治療するための治療法に、前記疾病の治療に通常使用される、他の確立された療法と互いに組合せて、又は補助として、又は併用して、本発明の化合物を使用することは、本発明の範囲内である。また、類推によって、前記疾病のための薬剤の製造において、前述の疾病の1つの治療に通常使用される、他の治療上有効な化合物と組合せて、本発明の化合物を使用することも、本発明の範囲内である。20

#### 【0035】

そのような併用療法の例には、本発明の化合物と、不安症及び/又はうつ病の治療に有用な薬剤、例えば、WO2004/002858（該文献は、参照により本明細書中に組込まれる。）に記載されるものとを、組合せて投与することが挙げられる。

例えば、該化合物を、他の5-HT作動薬/遮断薬、及び/又は選択的セロトニン再取込み阻害剤（SSRIs）、及び/又はセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害剤（SNRIs）とともに使用することができる。

#### 【0036】

また、そのような併用療法には、抗片頭痛薬、例えば、WO2004/002858（該文献は、参照により本明細書中に組込まれる。）に記載されるものと一緒に、本発明の化合物を投与することが挙げられる。30

また、そのような併用療法には、抗精神病薬、例えば、WO2004/002858（該文献は、参照により本明細書中に組込まれる。）に記載されるものと一緒に、本発明の化合物を投与することが挙げられる。

当業者によって必要又は好都合であるとされる、いかなる方法を用いても、該併用治療を行うことができ、かつ本明細書の目的のために、その順序、量、反復、又は組合せに使用される該化合物の相対量に関して、限定されないことが企図される。

#### 【0037】

##### (医薬組成物)

別の目的は、本発明の化合物を含む医薬組成物を提供することである。一般に、本発明の化合物を、遊離物質又はその医薬として許容し得る塩として利用することができる。40

本文中、用語「医薬として許容し得る塩」とは、患者に無害な塩を指すことを意図する。そのような塩を挙げると、医薬として許容し得る酸付加塩、医薬として許容し得る金属塩、アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩がある。酸付加塩を挙げると、無機酸及び有機酸の塩がある。適当な無機酸の代表例を挙げると、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸などがある。適当な有機酸の代表例を挙げると、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸50

、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスマチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などがある。更に、医薬として許容し得る無機又は有機酸付加塩の例を挙げると、J. P harm. Sci. 1977, 66, 2 (該文献は、参照により本明細書中に組込まれる。) に記載される医薬として許容し得る塩がある。金属塩の例を挙げると、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム塩などがある。アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩の例を挙げると、アンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、エチルアンモニウム塩、ヒドロキシエチルアンモニウム塩、ジエチルアンモニウム塩、ブチルアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩などがある。

10

## 【0038】

本発明の医薬組成物を、医薬として許容し得る担体、又は希釈剤、並びに他の公知の免疫賦活剤及び賦形剤とともに、Remington:「薬学の科学と実務 (The Science and Practice of Pharmacy)」(19版、Gennaro、編集、Mack Publishing Co.、イーストン、PA、1995) に記載されるものなどの従来技術に従って、処方することができる。

適当な医薬担体を挙げると、不活性な固体希釈剤、又は增量剤、滅菌水性溶液、及び様々な有機溶媒がある。固体担体の例には、乳糖、白土、ショ糖、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びセルロースの低級アルキルエステルがある。液体担体の例には、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン及び水がある。

20

加えて、本発明の化合物は、水又は通常の有機溶媒と溶媒和を形成することができる。また、そのような溶媒和も、本発明の範囲に包含される。

## 【0039】

従って、更なる態様において、下記の但し書きがない、式(I)の化合物、又は医薬として許容し得る塩、溶媒和、若しくはそのプロドラッグ、及び1つ以上の医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、2,4-ジヒドロ-5-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-4-フェニル；

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、5-[2-[4-クロロフェニル]-1-ピペラジニル]エチル]-2,4-ジヒドロ-4-フェニル；

30

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、5-[[4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル]メチル-2,4-ジヒドロ-4-フェニル；

3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン、5-[3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-4-エチル-2,4-ジヒドロ

## 【0040】

該組成物は、緩衝系、保存剤、等張化剤 (tonicity agent)、キレート化剤、安定化剤、及び界面活性剤を更に含むことができ、これは当業者には周知である。便宜上、Remington:「薬学の科学と実務 (The Science and Practice of Pharmacy)」(20版、2000) を参照する。また、該組成物は、同じ病態に対して活性を有する、1つ以上の治療薬を更に含むことができる。

40

本発明の組成物に有用な放出制御系を作り出す方法を挙げると、限定はされないが、結晶化、縮合、共結晶化、沈殿、共沈殿、乳化、分散、高圧ホモジナイゼーション、カプセル化、噴霧乾燥、マイクロカプセル化、コアセルベーション、相分離、溶媒蒸発による微小球の作製、押出及び超臨界流体法がある。一般的な参考文献は、「医薬放出制御ハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Controlled Release)」(Wise, D.L.、編集、Marcel Dekker、ニューヨーク、2000) 及び「薬物及び薬科学 (Drug and the Pharmaceutical Sciences)」vol. 99:「タンパク質組成物及び送達 (Protein Composition and Delivery)」(MacNally, E.J.、編集、Marcel Dekker、ニューヨーク、2000) である。

## 【0041】

50

本発明の医薬組成物の投与を、様々な投与経路、例えば、経口、直腸、経鼻、肺、局所（頬側及び舌下を含む。）、経皮、大槽内、腹腔内、腔内及び非経口（皮下、筋肉内、くも膜下腔内、静脈内及び皮内を含む。）経路によって行うことができる。好ましい経路は、治療される対象の一般的な病状及び年齢、治療される病状の性質、並びに選択される活性成分によるであろう。

局所的な使用について、本発明の化合物を含有する、スプレー剤、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚パッチ、埋め込み錠、懸濁剤などが企図される。本用途の目的について、局所的適用は、口の洗浄剤及びうがい剤を含む。

#### 【0042】

経口投与のための医薬組成物を挙げると、硬質又は軟質のカプセル剤、錠剤、トローチ剤、ドラジエ剤、丸剤、ロザンジ剤、散剤及び顆粒剤などの固体剤形があり、かつ経口投与のための液体剤形を挙げると、液剤、乳剤、水性又は油性の懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤があり、それぞれは、所定量の活性成分を含有し、かつ適当な賦形剤を含有することができる。

経口使用を対象とした組成物は、任意の公知の方法に従って製造することができ、かつそのような組成物は、医薬として洗練された、かつ口当たりの良い製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色料及び保存料からなる群から選択される、1つ以上の薬剤を含むことができる。

#### 【0043】

錠剤は、活性成分と、錠剤の製造に適した無毒性の医薬として許容し得る賦形剤との混合物を含有することができる。こうした賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、コーンスターク又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；例えば、澱粉、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤；並びに例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤とすることができる。

該錠剤は、未被覆とすることでき、又は消化管での崩壊及び吸収を遅延させるために、それらを公知の技術で被覆とすることでき、かつこれによって、長期間に渡っての持続性作用を提供することができる。例えば、グリセリルモノステアラート又はグリセリルジステアラートなどの、時間遅延材料を使用することができる。また、それらは、米国特許第4,356,108号；第4,166,452号；及び第4,265,874号（該文献は、参照により本明細書中に組込まれる。）に記載される技術によって被覆して、放出制御のための浸透圧性の治療錠剤を形成することができる。

#### 【0044】

また、経口使用のための製剤を、該活性成分と、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンなどの不活性固体希釈剤とを混合する、硬質ゼラチンカプセル剤として、あるいは該活性成分と、水又は、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒体とを混合する、軟質ゼラチンカプセル剤として提供することができる。

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤との混合物中に、該活性化合物を含有することができる。そのような賦形剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムなどの懸濁化剤であり；分散又は湿潤剤を、レシチンなどの天然に存在するホスファチド、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチル-エネオキシセタノール（eneoxycetanol）、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール由来の部分ステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアート、若しくはエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートとすることができる。また、該水性懸濁剤は、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味料、及びショ糖又はサッカリンなどの1つ以上の

10

20

30

40

50

甘味料を含むことができる。

#### 【0045】

該活性成分を、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油などの植物油中に、又は流動パラフィンなどの鉱物油中に懸濁させることによって、油状の懸濁剤を処方することができる。該油状の懸濁剤は、例えば、ミツロウ、固体パラフィン又はセチルアルコールなどの増粘剤を含むことができる。前述の甘味料及び香味料を加えて、口当たりの良い経口用剤を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を加えて保存することができる。

水の添加による水性懸濁剤の製造に適した分散性の散剤及び顆粒剤は、該活性化合物と分散又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ以上の保存剤との混合物を与える。適当な分散又は湿潤剤、及び懸濁化剤は、すでに上記で例証されている。また、例えば、甘味料、香味料及び着色料などの追加的な賦形剤を与えることができる。

10

#### 【0046】

また、本発明の医薬組成物を、水中油の乳剤の形態とすることができます。該油相は、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油などの植物油、又は例えば、流動パラフィンなどの鉱物油、あるいはそれらの混合物とすることができます。適当な乳化剤は、例えば、アカシアゴム又はトラガカントゴムなどの天然のガム、例えば、大豆、レシチン、並びに脂肪酸及びキシトール無水物由来のエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレアートなどのホスファチド、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートとすることができます。また、該乳化剤は、甘味料及び香味料を含有することができる。

20

#### 【0047】

シロップ剤及びエリキシル剤を、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はショ糖などの甘味料とともに処方することができる。また、そのような製剤は、粘滑薬、保存剤、並びに香味料及び着色料を含有することができる。該医薬組成物を、無菌注射用の水性又は油性懸濁剤の形態とすることができます。該懸濁剤を、適当な分散又は湿潤剤、及び上記の懸濁化剤を使用する公知の方法によって処方することができる。また、該無菌注射用製剤を、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液などの、無毒性の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒中の無菌注射用液剤又は懸濁剤とすることができます。許容し得る媒体及び溶媒のうちで、用いることができるのは、水、リングル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の固定油が、溶媒又は懸濁化媒体として好都合に用いられる。この目的のために、任意の無菌性の固定油を用いて、合成モノ又はジグリセリドを使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射用製剤での使用が見られる。

30

#### 【0048】

注射器、場合によっては、ペン型注射器を用いて、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内注射に、非経口投与を行うことができる。あるいは、注入ポンプを用いて、非経口投与を行うことができる。更なる選択肢は、組成物であり、該組成物を、経鼻又は肺のスプレーの形態のプロラクチン受容体遮断薬の投与のために、液剤又は懸濁剤とすることができます。更なる選択肢として、本発明の化合物を含有する医薬組成物はまた、例えば、無針注射によって、又はパッチ、場合によっては、イオン導入 (iontophoretic) パッチなどからの経皮投与、又は、例えば、頬側などの経粘膜投与に適合させることができる。

40

非経口投与のための医薬組成物を挙げると、無菌水性及び非水性の注射用の液剤、分散剤、懸濁剤又は乳剤、並びに使用前に無菌注射用液剤又は分散剤に再構築される、無菌散剤がある。

#### 【0049】

用語「水性組成物」とは、少なくとも50% w/wの水を含有する組成物と定義される。同様に、用語「水性溶液」とは、少なくとも50% w/wの水を含有する溶液と定義され、かつ用語「水性懸濁液」とは、少なくとも50% w/wの水を含有する懸濁液と定義される。そのような水性溶液は、必要に応じて、適宜緩衝させ、かつ最初に十分な生理食塩水又はグル

50

コースで等張性を与えた液体希釈剤とすべきである。該水性溶液は、静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内投与に特に適したものである。用いられる該無菌水性媒体は、当業者に公知の標準的な技術によって、全て利用可能である。また、注入可能なデポ剤の製剤も、本発明の範囲内にあることが企図される。

本発明の化合物又はその組成物が、同じ病態に対して活性を有する、第2の治療薬と組合せて使用される場合、それらは、単体で又は組合せて、1回又は複数回投与のいずれかで、順次に又は同時に、同投与経路で又は別経路で、好都合に投与することができる。

#### 【0050】

##### (有効投与量)

一般に、本発明の化合物、又はその組成物は、意図する結果を達成するのに有効な量、  
10 例えば、治療している特定の疾病を治療又は予防するのに有効な量で使用される。該化合物を、治療的に投与して、治療効果を達成することができる。治療効果とは、治療している基礎疾患の根絶若しくは寛解、及び/又は基礎疾患に関連した1つ以上の系の根絶若しくは寛解を意味する。また、治療効果は、改善が実現されるその有無に関わらず、疾病の進行を食い止めること又は遅くさせることを含む。

正確な投与量は、投与の頻度及び方法、治療される対象の性別、年齢、体重及び一般的病状、治療される病状及び治療される合併症の性質及び重症度、並びに当業者には明らかに他の因子によって決まるだろう。効果的な投与量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。

#### 【0051】

20

本発明の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和、若しくはプロドラッグを同じ病態に対して活性を有する、第2の治療薬と組合せて使用する場合、それぞれの化合物の投与量は、該化合物を単体で使用する場合と異なる可能性がある。適切な投与量は、当業者には容易に理解されるだろう。

#### 【実施例】

#### 【0052】

##### (実施例)

本明細書中に記載される様々な化合物の製造、及びそれらの生物活性のアッセイ方法を記載する、下記の実施例を参照にして、本発明は、更に定義されるであろう。材料及び方法の双方についての多くの改変が、本発明の範囲から逸脱することなく行われることは、当業者には明らかであろう。

30

#### 【0053】

##### (一般的なLC-MS分析法)

LC-Phenomenex Gemini 5  $\mu$ 、50 $\times$ 4.6mm、40 °C、1mL/分、H<sub>2</sub>O (+0.1%酢酸アンモニウム) 中20 ~ 90%のCH<sub>3</sub>CN、0.5分保持、3.5分勾配-1分間保持、20%CH<sub>3</sub>CNで再平衡化前にDAD検出、200 ~ 300nm、7分運転、注入量1 ~ 5  $\mu$ L。MS-APCI +veモード、質量範囲300 ~ 800、スキヤン速度500。

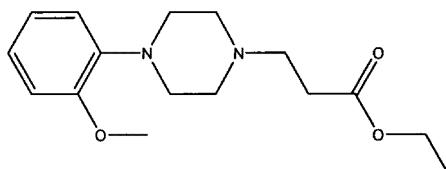
#### 【0054】

##### (中間体)

(中間体1:3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパン酸エチル(D1))

#### 【化7】

40



アセトニトリル(80mL)中、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン塩酸塩(9.10g、39.78mmol)、3-ブロモプロピオン酸エチル(7.29g、5.14mL、40.29mmol)、炭酸カリウム(20.00g、144.70mmol)及び触媒量のヨウ化カリウムの混合物を、還流で18時間加熱した。室

50

温で冷却後、該溶媒を減圧下で蒸発させ、かつ該残渣をジクロロメタンに溶解させた。該有機相を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、かつ蒸発乾固した。得られるオレンジ色の油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル60、45  $\mu m$ 、ヘキサン中50%酢酸エチル）で精製し、かつ8.30g（71%）の3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパン酸エチルD1を油状物として得た。

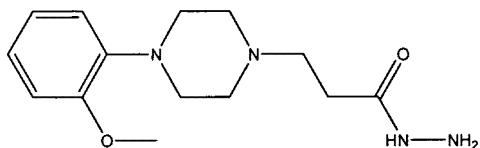
## 【化8】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H$  7.03-6.83 (4H, m, アリール), 4.13 (2H, q,  $J$  7.1 Hz,  $OCH_2$ ), 3.85 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.09 (4H, br.,  $NCH_2$ ), 2.76 (2H, t,  $J$  7.4 Hz,  $NCH_2CH_2CO$ ), 2.66 (4H, br.,  $CH_2N$ ), 2.52 (2H, t,  $J$  7.4 Hz,  $NCH_2CH_2CO$ ), 1.24 (3H, t,  $J$  7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ). 10

## 【0055】

（中間体2：3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジド(D2)）

## 【化9】



20

エタノール（80mL）中、3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパン酸エチルD1（8.30g、28.38mmol）及びヒドラジン-水和物（8.52g、8.3mL、170.03mmol）の溶液を、18時間還流した。該溶媒を減圧下で蒸発させ、得られる固体物をヘキサン中50%のアセトンにスラリー化させ、濾過し、かつ乾燥させて6.80g（87%）の3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジドD2を白色の固体として得た。

## 【化10】

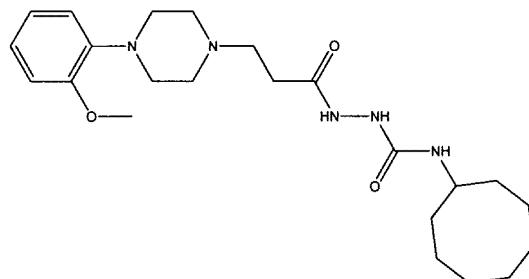
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H$  9.28 (1H, br. s,  $NH$ ), 7.05-6.95 (1H, m, アリール), 6.94-6.83 (3H, m, アリール), 4.10-3.70 (5H, br. 及び s,  $NH_2$  及び  $OCH_3$ ), 3.30-3.00 (4H, br.,  $NCH_2$ ), 2.85-2.60 (6H, m,  $CH_2N$  及び  $NCH_2CH_2CO$ ), 2.50 (2H, t,  $J$  6.1 Hz,  $NCH_2CH_2CO$ ). 30

LC-MS: 保持時間 2.1 分, 100%,  $ES^+$ : 279 [MH]<sup>+</sup>

## 【0056】

（中間体3：N-シクロオクチル-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル}-1-ヒドラジンカルボキサミド(D3)）

## 【化11】



40

無水トルエン（5mL）中、3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジドD2（0.30g、1.07mmol）の懸濁液に、イソシアニ酸シクロオクチル（0.177g、1.15mmol）を添加し、かつ該混合物を全ての固体物が溶解するまで還流で加熱した。該溶液を室温まで

50

ゆっくりと冷却させた。ヘキサンを添加し、かつ得られる油状物を酢酸エチルで抽出し、該有機相を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、かつ減圧下で蒸発させて、0.40g (84%) のN-シクロオクチル-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル}-1-ヒドラジン-カルボキサミドD3を無色の油状物として得た。

## 【化12】

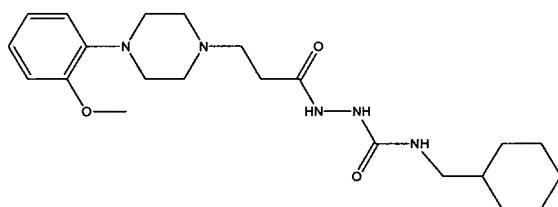
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_H$  9.52 (1H, br., NH), 7.59 (1H, br., NH), 6.98-6.82 (4H, m, アリール), 6.01 (1H, br., NH), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.70-3.58 (1H, m), 3.00-2.90 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.65-2.50 (8H, m), 1.75-1.40 (14H, m).

10

## 【0057】

(中間体4: N-(シクロヘキシルメチル)-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル}-1-ヒドラジンカルボキサミド(D4))

## 【化13】



20

無水トルエン (5mL) 中、3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジドD2 (0.30g、1.07mmol) に、イソシアニ酸シクロヘキサンメチル (0.16g、0.165mL、1.16mmol) を添加し、かつ該混合物を全ての固形物が溶解するまで還流で加熱した。該溶液を室温までゆっくりと冷却させた。ヘキサンを添加し、かつ得られる油状物を酢酸エチルで抽出し、該有機相を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、かつ減圧下で蒸発させて、0.40g (87%) のN-シクロメチル-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル}-1-ヒドラジンカルボキサミドD4を淡黄色の油状物として得た。

## 【化14】

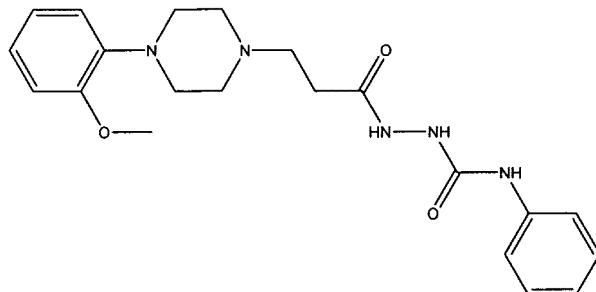
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_H$  9.52 (1H, br., NH), 7.66 (1H, br., NH), 7.00-6.86 (4H, m, アリール), 6.17 (1H, br., NH), 3.77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.00-2.92 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.90-2.83 (2H, m), 2.60-2.53 (2H, m), 2.32-2.25 (5H, m), 1.70-1.55 (6H, m), 1.40-1.30 (1H, m), 1.20-1.05 (3H, m), 0.90-0.72 (2H, m)

30

## 【0058】

(中間体5: 2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル}-N-フェニル-1-ヒドラジンカルボキサミド(D5))

## 【化15】



40

無水トルエン (2mL) 中、3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジドD2 (1.00g、3.60mmol) の懸濁液に、イソシアニ酸フェニル (0.45g、0.41mL、3.78mmol)

50

を添加し、かつ該混合物を室温で30分間攪拌し、次いで還流で1時間加熱した。該溶液を室温までゆっくりと冷却させ、かつ得られる沈殿物を濾過し、かつヘキサンで洗浄して1.2g (83.9%) の2-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル]-N-フェニル-1-ヒドラジンカルボキサミド5を白色の固体として得た。

## 【化16】

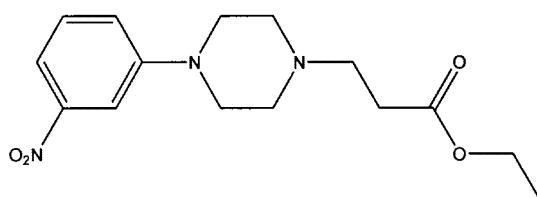
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  9.56 (1H, br., NH), 7.68 (1H, br., NH), 7.60-7.40 (5H, m, アリール), 7.00-6.80 (4H, m, アリール), 6.19 (1H, br., NH), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.90-2.80 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.65-2.54 (2H, m), 2.54-2.32 (6H, m)

10

## 【0059】

(中間体6:3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]プロパン酸エチル(D6))

## 【化17】



20

アセトニトリル (30mL) 中、1-(3-ニトロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (2.6g、10.66mmol)、3-プロモプロピオン酸エチル (2.41g、1.7mL、13.32mmol)、炭酸カリウム (6.1g、44.13mmol) 及び触媒量のヨウ化カリウムの混合物を、還流で18時間加熱した。室温まで冷却後、該溶媒を減圧下で蒸発させ、かつ該残渣をジクロロメタンに溶解させた。該有機相を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、かつ蒸発乾固して、3.00g (91.5%) の3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]プロパン酸エチルD6をオレンジ色の油状物として得、それは静置することで結晶化した。

## 【化18】

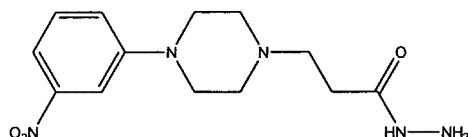
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.72-7.60 (2H, m, アリール), 7.40-7.32 (1H, m, アリール), 7.20-7.13 (1H, m, アリール), 4.14 (2H, q, *J* 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30-3.20 (4H, m), 2.75 (2H, t, *J* 7.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.65-2.60 (4H, m), 2.52 (2H, t, *J* 7.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.25 (3H, t, *J* 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

30

## 【0060】

(中間体7:3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジド(D7))

## 【化19】



40

エタノール (30mL) 中、3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]プロパン酸エチルD6 (3.00g、9.76mmol) 及びヒドラジン-水和物 (2.93g、2.85mL、58.56mmol) の溶液を、24時間還流した。該溶媒を減圧下で蒸発させ、該残渣に鹹水を添加し、かつ該生成物をジクロロメタンで数回抽出した。あわせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、かつ該溶媒を減圧下で蒸発させて3.00gの粗製生成物をオレンジ色の半固体として得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル60、45 μm、ジクロロメタン中10%メタノール) で精製し、0.55g (19%) の3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジドD7を得た。

50

## 【化20】

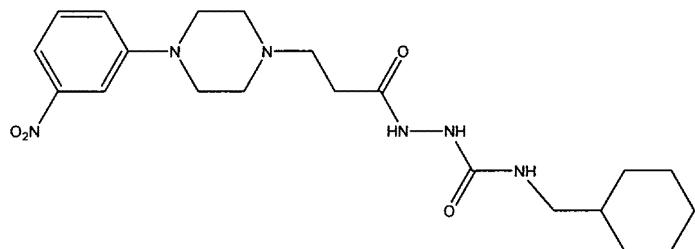
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  8.97 (1H, br., NH), 7.75-7.60 (2H, m, アリール), 7.44-7.32 (1H, m, アリール), 7.28-7.18 (1H, m, アリール), 4.14 (2H, br., NH<sub>2</sub>) 3.35-3.20 (4H, m), 2.59 (2H, t, *J* 7.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.55-2.48 (4H, m), 2.24 (2H, t, *J* 7.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

## 【0061】

(中間体8: N-(シクロヘキシルメチル)-2-{3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパノイル}ヒドラジンカルボキサミド(D8))

10

## 【化21】



トルエン (30mL) 中、3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]プロパノヒドラジドD7 (0.55g、1.87mmol) の溶液を、70°で加熱し、かつイソシアニ酸シクロヘキサンメチル (0.28g、0.30mL、1.96mmol) を速やかに添加した。該スラリーを全ての固形物が溶液に溶解するまで (15分) 加熱し、次いで、室温まで冷却した。得られる固形物を濾過し、かつトルエンで洗浄して0.70g (95%) のN-(シクロヘキシルメチル)-2-{3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパノイル}ヒドラジンカルボキサミドD8をオレンジ色の半固体として得た。

20

## 【化22】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  9.52 (1H, br., NH), 7.67-7.63 (2H, m, アリール), 7.60-7.55 (1H, m, アリール), 7.50-7.39 (2H, m, NH 及びアリール), 6.14 (1H, br., NH), 3.28-3.25 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.84 (2H, t, *J* 6.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.65-2.53 (6H, m, CH<sub>2</sub>N 及び NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.35-2.28 (2H, m), 1.68-1.52 (5H, m), 1.37-1.24 (1H, m), 1.17-1.00 (3H, m), 0.87-0.72 (2H, m).

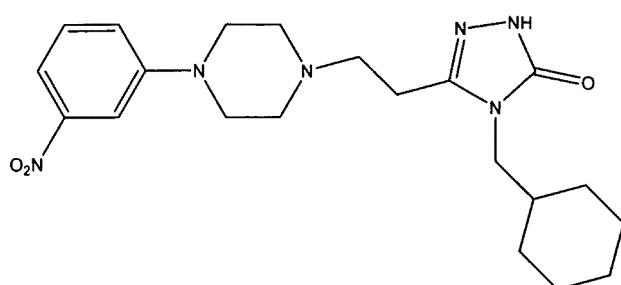
30

## 【0062】

(中間体9: 4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(D9))

## 【化23】

40



2MのNaOH水溶液 (10mL) 中、N-(シクロヘキシルメチル)-2-{3-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパノイル}ヒドラジンカルボキサミドD8 (0.70g、1.62mmol) の懸

50

濁液を還流で5時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、かつ28%のHClを滴加してpH8にした。得られる沈殿物を濾過し、水及びジエチルエーテルで洗浄して0.60g (89%) の4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンD9を黄色の固体として得た。

## 【化24】

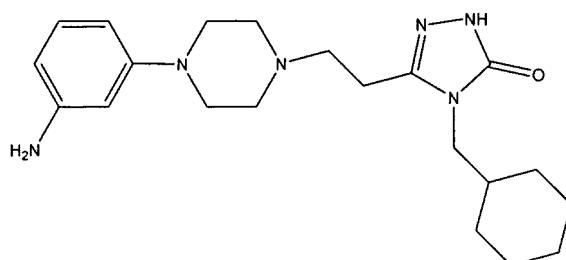
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.60-11.04 (1H, br., NH), 7.68-7.37 (4H, m, アリール), 3.39 (2H, d, *J* 7.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH-シクロヘキシル), 3.29-3.24 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.72-2.68 (4H, br.), 2.62-2.57 (4H, br., CH<sub>2</sub>N), 1.72-1.50 (6H, m), 1.22-1.08 (3H, m), 1.01-0.89 (2H, m).

10

## 【0063】

(中間体10: 5-{2-[4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-4-(シクロヘキシルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(D10))

## 【化25】



20

メタノール (20mL) 中、4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンD9 (0.30g, 0.72mmol) の溶液に、触媒量の10%Pd/Cを添加し、かつ該スラリーをオートクレーブ中で3日間、20~30barで加圧した。該触媒をセライトパッドで濾過し、かつ該濾液を蒸発させて0.26g (93%) の5-{2-[4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-4-(シクロヘキシルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンD10をオレンジ色の半固体として得た。

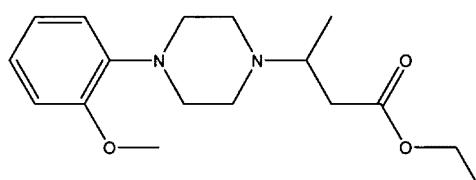
30

LC-MS: 保持時間3.13分、80%、ES<sup>+</sup>: 385[MH]<sup>+</sup>

## 【0064】

(中間体11: 3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸エチル(D11))

## 【化26】



40

アセトニトリル (50mL) 中、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン塩酸塩 (5g, 21.86mmol)、3-ブロモ酪酸エチル (4.48g, 22.96mmol)、炭酸カリウム (10.57g, 76.51mmol)、及び酵素量のヨウ化カリウムのスラリーを、還流で18時間加熱した。室温で冷却後、該反応混合物を水 (100mL) に添加し、かつ該水相をAcOEt (100mL) で抽出した。該有機相を水 (2x75mL)、鹹水 (75mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、かつ蒸発乾固した。得られる淡黄色の油状物を、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage社 Isolute SI、40gカラム、ヘキサンからヘキサン中33%酢酸エチルへ勾配) で精製し、かつ2.8g (42%) の3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸エチルD11を無色の油状物として得た。

## 【化27】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.02-6.82 (4H, m, アリール), 4.20-4.10 (2H, m, OCH<sub>2</sub>), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.28-3.18 (1H, m), 3.09 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.80-2.68 (4H, br., CH<sub>2</sub>N), 2.67-2.57 (1H, m), 2.31-2.22 (1H, m), 1.30-1.20 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.11 (3H, d, *J* 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH).

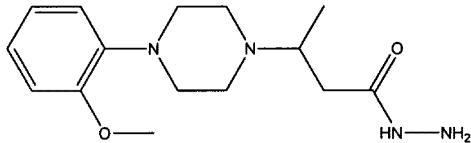
LC-MS: 保持時間 4.30 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 307 [MH]<sup>+</sup>

## 【0065】

10

(中間体12: 3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタノヒドラジド(D12))

## 【化28】



エタノール (40mL) 中、3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸エチルD11 (2.75g、8.97mmol) 及びヒドラジン-水和物 (2.7g、53.85mmol) の溶液を48時間還流した。該溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエン (50mL) を添加し、かつ該溶媒を蒸発させ、かつ得られる淡黄色の油状物を、ヘキサン中50%のAcOEt (10mL) で倍散した。得られる白色の固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、かつ乾燥させて2g (76%) の3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタノヒドラジドD12を得た。

20

## 【化29】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  9.52 (1H, br. s, NH), 7.05-6.80 (4H, m, アリール), 4.10-3.60 (5H, br. 及び s, NH<sub>2</sub> 及び OCH<sub>3</sub>), 3.41-3.30 (1H, m), 3.28-3.01 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.98-2.88 (2H, br.), 2.81-2.70 (2H, br.), 2.68-2.52 (1H, m), 2.35-2.28 (1H, m), 1.12 (3H, d, *J* 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH).

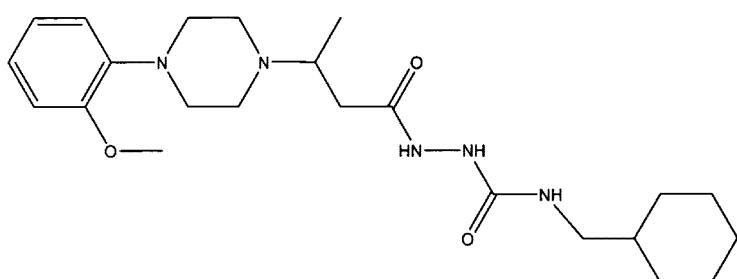
30

LC-MS: 保持時間 2.44 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 293 [MH]<sup>+</sup>

## 【0066】

(中間体13: N-(シクロヘキシリルメチル)-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタノイル}ヒドラジンカルボキサミド(D13))

## 【化30】



無水トルエン (7mL) 中、3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタノヒドラジドD12 (0.5g、1.71mmol) の懸濁液に、イソシアニ酸シクロヘキサンメチル (0.25g、1.80mmol) を、室温で滴加し、該混合物を100 °C で加熱し、かつ10分間攪拌した。該溶液を室温までゆっくりと冷却させ、AcOEt (15mL) を添加し、かつ該有機相を水で洗浄し (2x10mL) 、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、かつ減圧下で蒸発させて0.909gのN-(シクロヘキシリルメチル)-2

50

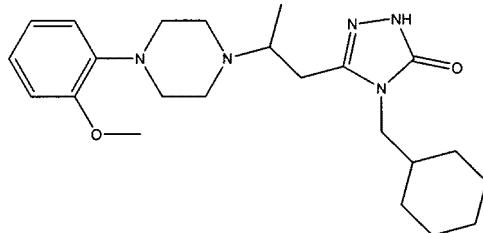
-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタノイル}ヒドラジンカルボキサミドD13をオレンジ色の油状物として得た。少量のトルエンを含有する該生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

LC-MS: 保持時間3.61分、96%、ES<sup>+</sup>: 432[MH]<sup>+</sup>

【0067】

(中間体14: 4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(D14))

【化31】



10

2MのNaOH水溶液(20mL)中、N-(シクロヘキシルメチル)-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタノイル}ヒドラジンカルボキサミドD13(0.90g、2.08mmol)を、還流で18時間加熱した。該pHを濃HClで8に調節し、かつ得られる黄色のスラリーをDCMで2回抽出した(50mL及び20mL)。あわせた有機の抽出物を濾過し、かつDCMを淡黄色のガラス状固体になるまで、減圧下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル60、45μm、ジクロロメタン中10%メタノール)、0.42g(48.8%)の4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンD14をクリーム状の固体として得た。

20

【化32】

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 9.58 (1H, br. s, NH), 7.05-6.82 (4H, m, アリール), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (2H, d, J 7.2 Hz, NCH<sub>2</sub>シクロヘキシル), 3.22-3.05 (5H, m 及び br.), 2.90-2.75 (5H, m 及び br.), 2.48-2.40 (1H, m), 1.80-1.60 (6H, m, CH<sub>2</sub>シクロヘキシル), 1.25-1.10 (6H, m, CH<sub>2</sub>シクロヘキシル 及び CH<sub>3</sub>CH), 1.06-0.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>シクロヘキシル).

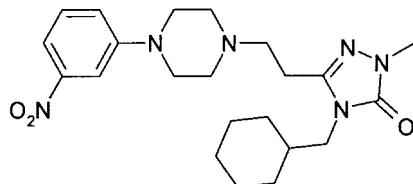
30

LC-MS: 保持時間3.98分, 70%, ES<sup>+</sup>: 414 [MH]<sup>+</sup>

【0068】

(中間体15: 4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル-5-{2-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(D15))

【化33】



40

4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(D9; 500mg、1.207mmol)とNaH(鉱物油中60%、97mg、2.412mmol)との混合物に、DMF(20mL)を添加し、かつ該スラリーを室温で10分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.226mL、3.621mmol)を添加し、かつ該反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。該反応を水で停止させ(3mL)、かつ該溶媒を真空中で除去した。得られる黄色の固体を、AcOEt中10%MeOH(250mL)で倍散し、かつ該固体を濾過した。該

50

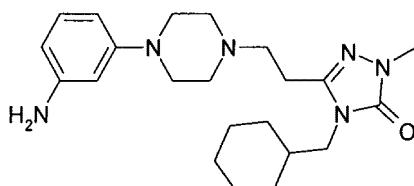
濾液を蒸発させて1.3gの粗製の黄色固体を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー( Biotage社 Isolute SI、5gカラム、勾配AcOEtを3分間、次いでAcOEt中0~10%MeOHを27分間、かつAcOEt中10%MeOHを15分間)で更に精製して490mg(94%)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

LC-MS: 保持時間6.38分、98.45%、ES<sup>+</sup> : 429[MH]<sup>+</sup>

【0069】

(中間体16: 5-{2-[4-(3-アミノフェニル)ピペラジノ]エチル}-4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(D16))

【化34】



10

MeOH(30mL)中、4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル-5-{2-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(D15; 490mg、1.143mmol)及び10%Pd/C(250mg)のスラリーをオートクレーブ中、30bar、かつ室温で4時間水素化した。該反応混合物をセライトのパッドで濾過し、かつ該溶媒を真空中で除去して薄茶色の膜を得た。これをMeCN(20mL)に再溶解させ、かつセライトプラグを通して更に濾過した。該溶媒を真空中で蒸発させて、450mg(99%)の標題化合物を茶色の固体として得た。

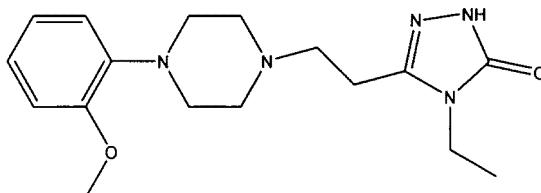
20

LC-MS: 保持時間4.75分、100%、ES<sup>+</sup> : 399[MH]<sup>+</sup>

【0070】

(実施例1: 4-エチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E1))

【化35】



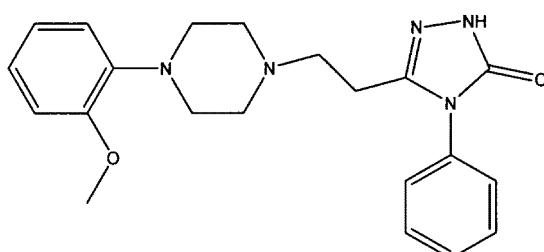
30

E2、E10及びE17と類似の方法で、E1を製造することができる。

【0071】

(実施例2: 5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E2))

【化36】



40

2MのNaOH水溶液(10mL)中、2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル}-N-フェニル-1-ヒドラジンカルボキサミドD5(1.00g、2.50mmol)の懸濁液を、還流で5時間加熱した。28%のHCl及びNaOHの連続添加によって、該溶液のpHを8に調節し、かつ得ら

50

れる白色の沈殿物を濾過し、水及びジエチルエーテルで洗浄して0.80g (84%) の5-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンE2を得た。

【化37】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.65 (1H, br., NH), 7.61-7.40 (5H, m, アリール), 6.96-6.80 (4H, m, アリール), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.90-2.80 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.65-2.54 (2H, m), 2.54-2.32 (6H, m)

LC-MS: 保持時間 3.39 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 380 [MH]<sup>+</sup>

10

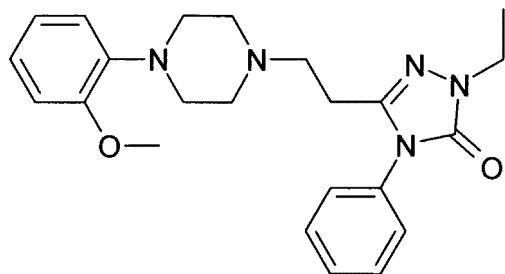
【0072】

(実施例3~9:)

E2、E10及びE17と類似の方法で、E3~E9を製造することができる。

(実施例3: 2-エチル-5-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E3))

【化38】



20

【化39】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.55-7.40 (3H, m, アリール), 7.40-7.30 (2H, m, アリール), 7.05-6.97 (1H, m, アリール), 6.95 (3H, m, アリール), 3.95-3.80 (5H, m, CH<sub>2</sub> 及び OCH<sub>3</sub>), 3.50-2.50 (12H, 2x br., CH<sub>2</sub>), 1.38 (3H, t, *J* 8Hz, CH<sub>3</sub>).

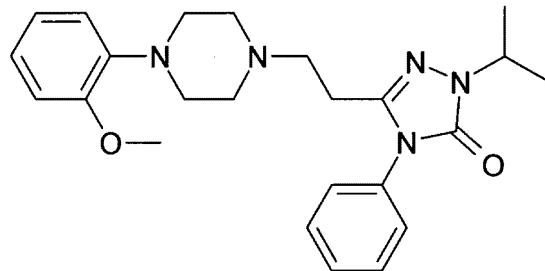
30

LC-MS: 保持時間 3.87 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 408 [MH]<sup>+</sup>

【0073】

(実施例4: 2-イソプロピル-5-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E4))

【化40】



40

## 【化41】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.50-7.35 (3H, m, アリール), 7.30 (2H, d, *J* 1.6 Hz, アリール), 7.00-6.92 (1H, m, アリール), 6.90-6.79 (3H, m, アリール), 4.50 (1H, m, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>), 3.8 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.11-2.90 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.72-2.45 (8H, m), 1.38 (6H, d, *J* 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>).

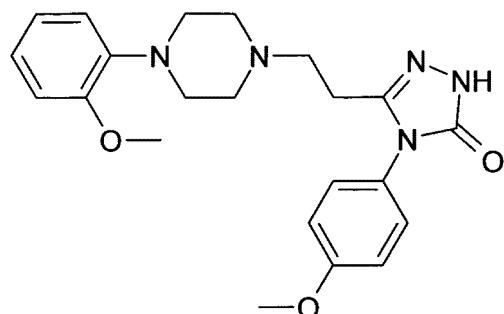
LC-MS: 保持時間 4.17 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 422 [MH]<sup>+</sup>

## 【0074】

10

(実施例5: 4-(4-メトキシ-フェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E5))

## 【化42】



20

## 【化43】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.58 (1H, br. s, NH), 7.32 (2H, d, *J* 8 Hz, アリール), 7.08 (2H, d, *J* 8 Hz, アリール), 6.95-6.80 (4H, m, アリール), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.92-2.80 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.60-2.35 (8H, m).

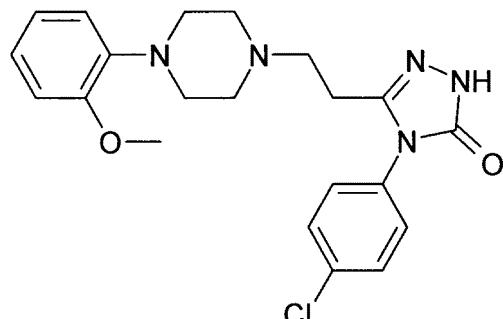
LC-MS: 保持時間 3.47 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 410 [MH]<sup>+</sup>

30

## 【0075】

(実施例6: 4-(4-クロロ-フェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E6))

## 【化44】



40

## 【化45】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.68 (1H, br., NH), 7.61 (2H, d, *J* 8.7 Hz, アリール), 7.47 (2H, d, *J* 8.2 Hz, アリール), 7.00-6.80 (4H, m, アリール), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.00-2.80 (8H, m), 2.68-2.60 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.45 (DMSOに覆われる), 2.45-2.35 (4H, br.).

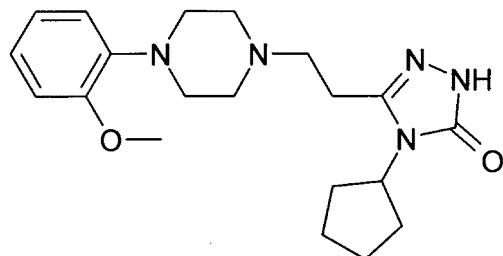
LC-MS: 保持時間 3.76 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 414 [MH]<sup>+</sup>

## 【0076】

10

(実施例7: 4-シクロペンチル-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E7))

## 【化46】



20

## 【化47】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.34 (1H, br., NH), 7.00-6.83 (4H, m, アリール), 4.28 (1H, m, シクロペンチル), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.10-2.90 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.90-2.60 (8H, br., NCH<sub>2</sub> 及び CH<sub>2</sub>), 2.15-2.00 (2H, m), 1.90-1.75 (4H, m), 2.60-2.50 (2H, m).

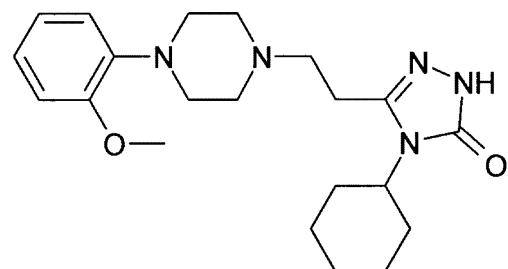
LC-MS: 保持時間 3.50 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 372 [MH]<sup>+</sup>

30

## 【0077】

(実施例8: 4-シクロヘキシル-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E8))

## 【化48】



40

## 【化49】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$ <sub>H</sub> 11.45 (1H, br. s, NH), 7.10-6.85 (4H, m, アリール), 3.85-3.70 (4H, m, OCH<sub>3</sub> 及び NCH), 3.30-2.80 (12H, br., CH<sub>2</sub>), 2.20-2.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.85-1.60 (5H, m, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.20-1.08 (1H, m, CH<sub>2</sub>).

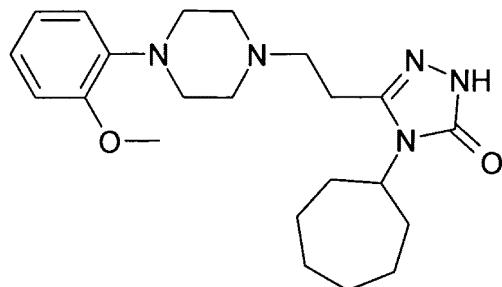
LC-MS: 保持時間 3.67 分, 97%, ES<sup>+</sup>: 386 [MH]<sup>+</sup>

## 【0078】

10

(実施例9: 4-シクロヘプチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E9))

## 【化50】



20

## 【化51】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$ <sub>H</sub> 11.28 (1H, br. s, NH), 7.00-6.85 (4H, m, アリール), 3.95-3.82 (1H, m, NCH), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.00-2.92 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.78-2.55 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 2.22-2.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.82-1.70 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.40 (6H, m, CH<sub>2</sub>).

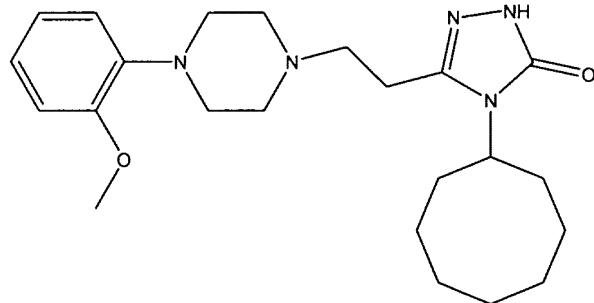
LC-MS: 保持時間 3.85 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 400 [MH]<sup>+</sup>

30

## 【0079】

(実施例10: 4-シクロオクチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E10))

## 【化52】



40

2MのNaOH水溶液 (10mL) 中、N-シクロオクチル-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル}-1-ヒドラジンカルボキサミドD3 (0.40g, 0.93mmol) を、還流で18時間加熱した。該溶液を室温まで冷却し、かつ28% HClを滴加してpHを8に調節した。得られる沈殿物を濾過して白色の固体物を得て、これを酢酸エチルで2回煮沸し、かつ加熱しながら濾過した。該濾液をあわせて、かつ減圧下で蒸発させて0.18g (47%) の4-シクロオクチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリア

50

ゾール-3-オンE10を得た。

【化53】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$ <sub>H</sub> 11.28 (1H, br. s, NH), 7.00-6.80 (4H, m, アリール), 4.00-3.90 (1H, m, NCH-シクロオクチル), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.02-2.90 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.75-2.50 (7H, m), 2.28-2.21 (2H, m), 1.80-1.41 (13H, m).

LC-MS: 保持時間 4.07 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 414 [MH]<sup>+</sup>

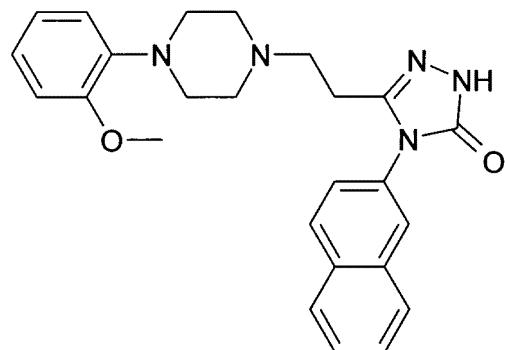
【0080】

(実施例11～16: )

E2、E10及びE17と類似の方法で、E11～E16を製造することができる。

(実施例11: 5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-4-ナフタレン-2-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E11) )

【化54】



10

20

【化55】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$ <sub>H</sub> 11.71 (1H, br., NH), 8.10-7.98 (4H, m, アリール), 6.68-6.50 (3H, m, アリール), 6.95-6.75 (4H, m, アリール), 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.85-2.75 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.70-2.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.45 (DMSOに覆われる), 2.40-2.30 (4H, br., NCH<sub>2</sub>).

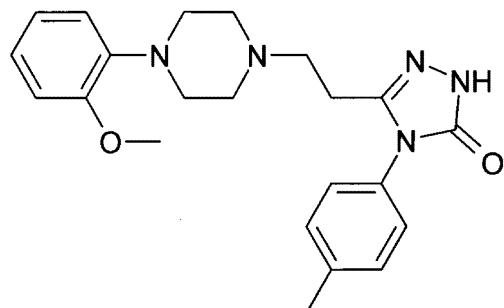
LC-MS: 保持時間 3.88 分, 94%, ES<sup>+</sup>: 430 [MH]<sup>+</sup>

30

【0081】

(実施例12: 5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-4-*p*-トリル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E12) )

【化56】



40

## 【化57】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.60 (1H, br., NH), 7.40-7.25 (4H, m, トツル), 6.95-6.80 (4H, m, アリール), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.92-2.80 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.70-2.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.45 (DMSOに覆われる), 2.38 (6H, br.).

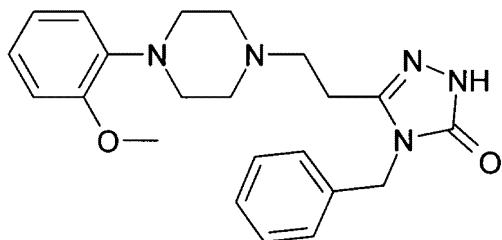
LC-MS: 保持時間 3.63 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 394 [MH]<sup>+</sup>

## 【0082】

10

(実施例13: 4-ベンジル-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E13))

## 【化58】



20

## 【化59】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.58 (1H, br. s, NH), 7.42-7.20 (5H, m, アリール), 6.98-6.80 (4H, m, アリール), 4.82 (2H, s, CH<sub>2,ヘンジル</sub>), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.00-2.80 (4H, br., CH<sub>2</sub>), 2.70-2.65 (4H, br., CH<sub>2</sub>), 2.50-2.30 (4H, br., CH<sub>2</sub>).

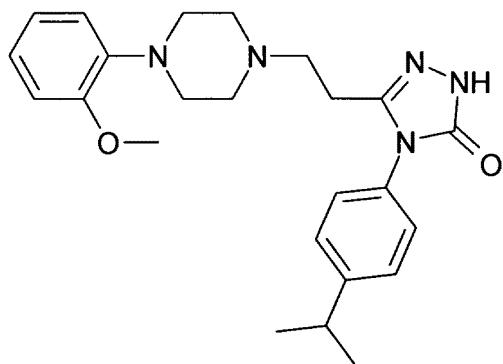
LC-MS: 保持時間 3.54 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 394 [MH]<sup>+</sup>

## 【0083】

30

(実施例14: 4-(4-イソプロピル-フェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E14))

## 【化60】



40

## 【化61】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.65 (1H, br. s, NH), 7.45-7.30 (4H, m, アリール), 7.00-6.75 (4H, m, アリール), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.00-2.75 (5H, m), 2.65-2.55 (2H, m), 2.52-2.45 (DMSOに覆われる), 2.40-2.30 (4H, m), 1.25 (6H, d, *J* 7 Hz, iPr).

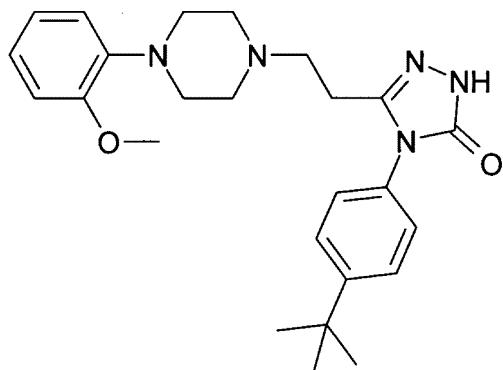
LC-MS: 保持時間 4.138 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 422 [MH]<sup>+</sup>

## 【0084】

10

(実施例15: 4-(4-*tert*-ブチル-フェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E15))

## 【化62】



20

## 【化63】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  7.54 (2H, d, *J* 8.7 Hz, アリール), 7.32 (2H, d, *J* 8.5 Hz, アリール), 6.95-6.80 (4H, m, アリール), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.90-2.80 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.62-2.58 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.45 (DMSOに覆われる), 2.32 (9H, s, tBu).

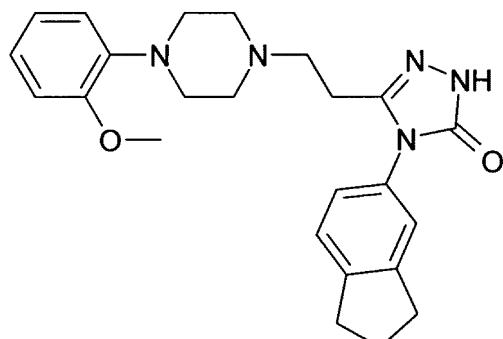
30

LC-MS: 保持時間 4.32 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 436 [MH]<sup>+</sup>

## 【0085】

(実施例16: 4-インダン-5-イル-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E16))

## 【化64】



40

## 【化65】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.56 (1H, br., NH), 7.36 (1H, d, *J* 7.7 Hz, アリール), 7.23 (1H, s, インダニル), 7.11 (1H, d, *J* 8 Hz, アリール), 6.97-6.80 (4H, m, アリール), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.00-2.80 (8H, m), 2.58 (1H, m), 2.55-2.45 (DMSOに覆われる), 2.11-2.02 (1H, m).

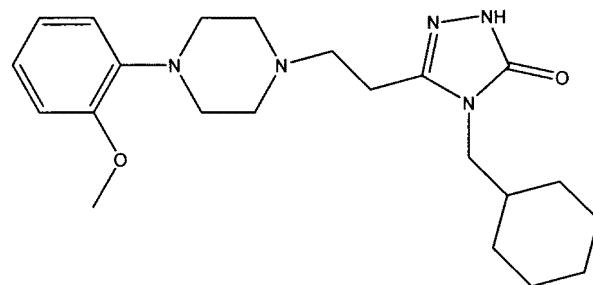
LC-MS: 保持時間 3.93 分, 98%, ES<sup>+</sup>: 420 [MH]<sup>+</sup>

## 【0086】

10

(実施例17: 4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E17))

## 【化66】



20

2MのNaOH水溶液 (10mL) 中、N(シクロヘキシルメチル)-2-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]プロパノイル]-1-ヒドラジンカルボキサミドD4 (0.40g, 0.96mmol) を、還流で7時間加熱した。得られる沈殿物を濾過し、水及びジエチルエーテルで洗浄して、0.22g (57%) の4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンE17を白色の固体として得た。

## 【化67】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta_{\text{H}}$  11.50-11.30 (1H, br. s, NH), 7.00-6.80 (4H, m, アリール), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (2H, d, *J* 7.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH-シクロヘキシル), 3.05-2.85 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.75-2.50 (8H, m), 1.75-1.50 (6H, m), 1.25-1.05 (3H, m), 1.04-0.85 (2H, m).

30

LC-MS: 保持時間 3.92 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 400 [MH]<sup>+</sup>

## 【0087】

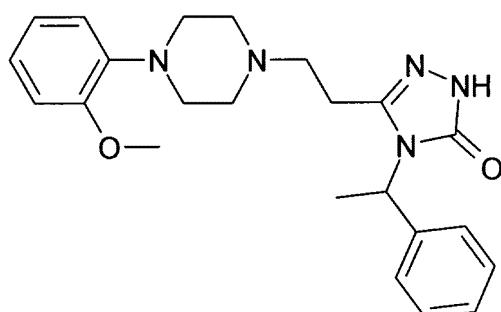
(実施例18~33: )

E2、E10及びE17と類似の方法で、E18~E33を製造することができる。

(実施例18: 5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-4-(1-フェニル-エチル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E18))

40

## 【化68】



50

## 【化69】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 9.79 (1H, br., NH), 7.40-7.28 (6H, m, アリール), 7.05-6.95 (1H, m, アリール), 6.95-6.83 (3H, m, アリール), 5.48 (1H, q, J 7 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.25-3.00 (4H, br.), 2.95-2.40 (8H, br.), 1.90 (3H, d, J 7 Hz, CH<sub>3</sub>CH).

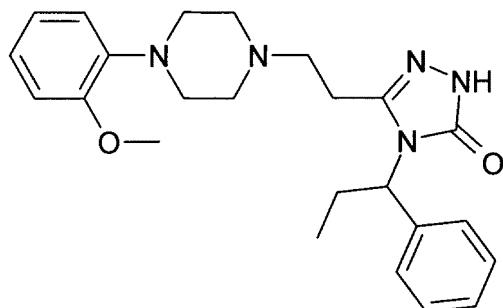
LC-MS: 保持時間 3.61 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 408 [MH]<sup>+</sup>

## 【0088】

10

(実施例19: 5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-4-(1-フェニル-プロピル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (E19))

## 【化70】



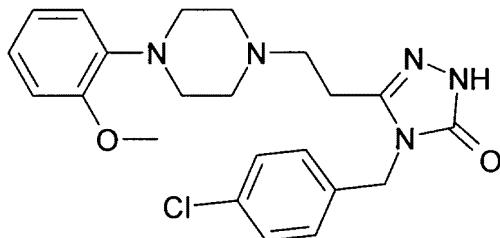
20

LC-MS: 保持時間 3.86 分、100%、ES<sup>+</sup>: 422 [MH]<sup>+</sup>

## 【0089】

(実施例20: 4-(4-クロロ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (E20))

## 【化71】



30

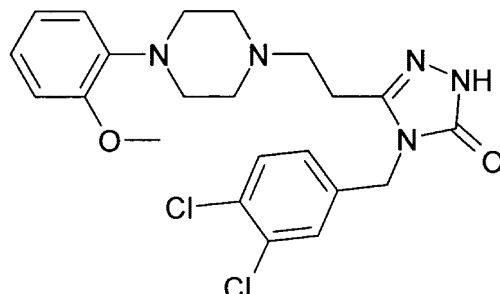
LC-MS: 保持時間 3.75 分、100%、ES<sup>+</sup>: 428 [M(<sup>35</sup>Cl)H]<sup>+</sup>、430 [M(<sup>37</sup>Cl)H]<sup>+</sup>

## 【0090】

(実施例21: 4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (E21))

## 【化72】

40



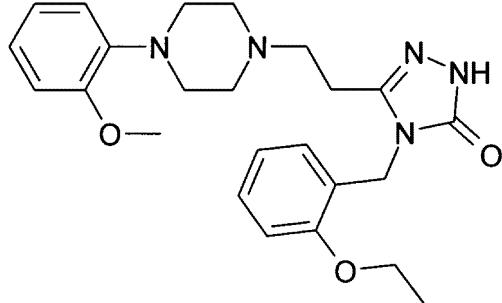
LC-MS: 保持時間 3.97 分、92.2%、ES<sup>+</sup>: 462 [M(<sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl)H]<sup>+</sup>、464 [M(<sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl)H]<sup>+</sup>

50

## 【0091】

(実施例22: 4-(2-エトキシ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E22))

## 【化73】



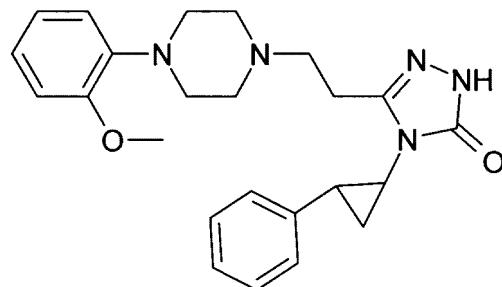
10

LC-MS: 保持時間3.78分、100%、ES<sup>+</sup>: 438[MH]<sup>+</sup>

## 【0092】

(実施例23: 5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-4-(2-フェニル-シクロプロピル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E23))

## 【化74】



20

## 【化75】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 10.2 (1H, br., NH), 7.37-7.18 (5H, m, アリール), 7.05-6.98 (1H, m, アリール), 6.95-6.82 (3H, m, アリール), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.22-2.65 (13H, m 及び 3x br.,), 2.55-2.45 (1H, m, CH<sub>シクロプロピル</sub>), 1.78-1.70 (1H, m, CH<sub>シクロプロピル</sub>), 1.62-1.55 (1H, m, CH<sub>シクロプロピル</sub>).

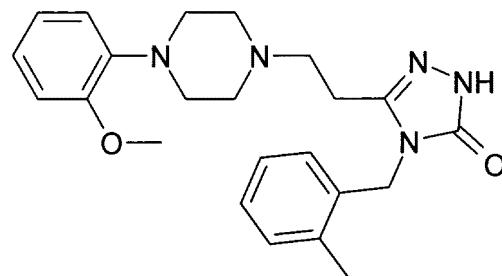
30

LC-MS: 保持時間3.68分, 100%, ES<sup>+</sup>: 420 [MH]<sup>+</sup>

## 【0093】

(実施例24: 5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-4-(2-メチル-ベンジル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E24))

## 【化76】



40

## 【化77】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 10.08 (1H, br., NH), 7.20-7.10 (3H, m, アリール), 7.05-6.95 (1H, m, アリール), 6.94-6.82 (4H, m, アリール), 4.88 (2H, s, CH<sub>2</sub>, ブル), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.20-3.00 (4H, br., CH<sub>2</sub>), 2.80-2.55 (8H, br., CH<sub>2</sub>), 2.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>, ブル).

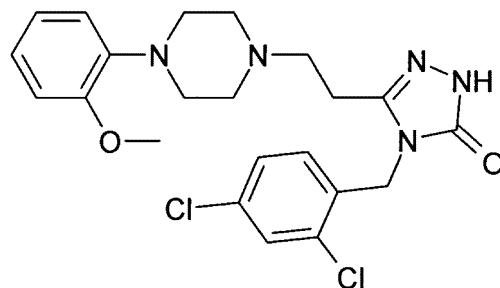
LC-MS: 保持時間 3.62 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 408 [MH]<sup>+</sup>

## 【0094】

10

(実施例25: 4-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E25))

## 【化78】



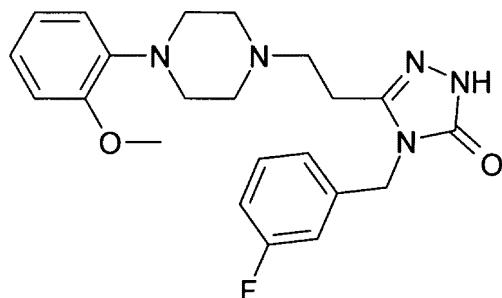
20

LC-MS: 保持時間4.06分、100%、ES<sup>+</sup>: 462[M(<sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl)H]<sup>+</sup>、464[M(<sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl)H]<sup>+</sup>

## 【0095】

(実施例26: 4-(3-フルオロ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E26))

## 【化79】



30

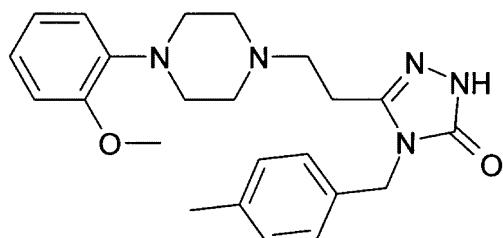
LC-MS: 保持時間3.51分、93.9%、ES<sup>+</sup>: 412[MH]<sup>+</sup>

## 【0096】

(実施例27: 5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-4-(4-メチル-ベンジル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E27))

40

## 【化80】



## 【化81】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  10.10 (1H, br., NH), 7.25-7.11 (4H, m, アリール), 7.08-7.00 (1H, m, アリール), 6.95-6.82 (3H, m, アリール), 4.90 (2H, s, CH<sub>2</sub>, ブル), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.40-3.20 (4H, br., CH<sub>2</sub>), 3.15-2.80 (8H, br., CH<sub>2</sub>), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>, ブル).

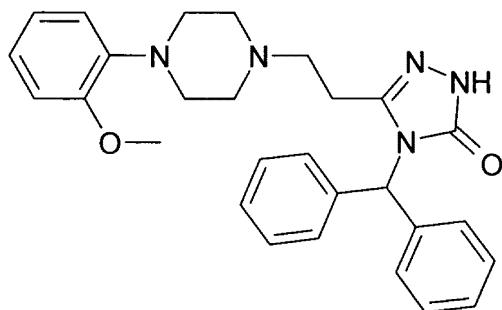
LC-MS: 保持時間 3.65 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 408 [MH]<sup>+</sup>

## 【0097】

10

(実施例28: 4-ベンズヒドリル-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E28))

## 【化82】



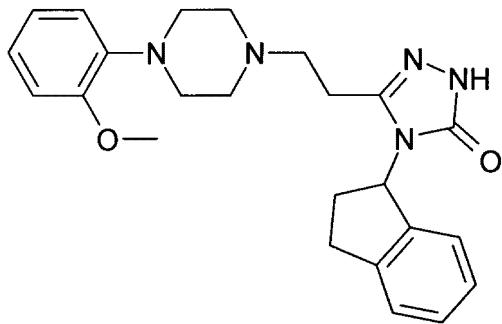
20

LC-MS: 保持時間4.22分、100%、ES<sup>+</sup>: 470 [MH]<sup>+</sup>

## 【0098】

(実施例29: 4-インダン-1-イル-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E29))

## 【化83】



30

## 【化84】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  9.95 (1H, br., NH), 7.35-7.20 (4H, m, アリール), 7.10-6.82 (4H, m, アリール), 5.82 (1H, m, J 8.2 Hz, インダニル), 3.87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.30-2.80 (10H, br.), 2.80-2.50 (4H, br.), 2.40-2.20 (2H, br.).

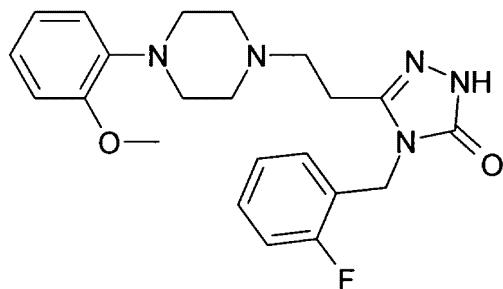
40

LC-MS: 保持時間 3.68 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 420 [MH]<sup>+</sup>

## 【0099】

(実施例30: 4-(2-フルオロ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E30))

## 【化 8 5】



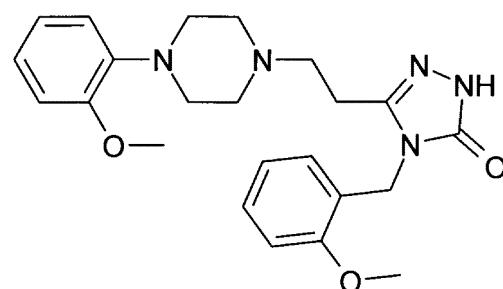
10

LC-MS：保持時間3.51分、100%、ES<sup>+</sup> : 412[MH]<sup>+</sup>

## 【0100】

(実施例31：4-(2-メトキシ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E31) )

## 【化 8 6】



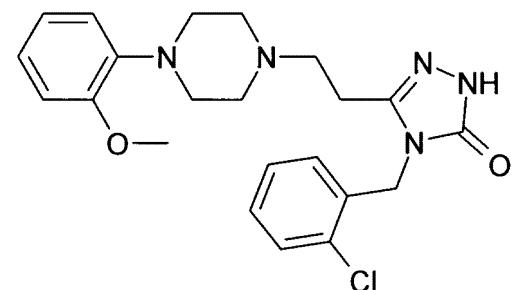
20

LC-MS：保持時間3.48分、100%、ES<sup>+</sup> : 424[MH]<sup>+</sup>

## 【0101】

(実施例32：4-(2-クロロ-ベンジル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E32) )

## 【化 8 7】



30

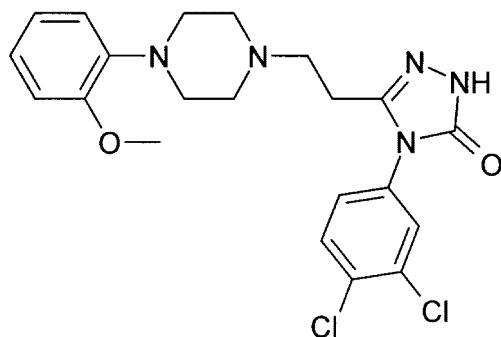
LC-MS：保持時間3.73分、100%、ES<sup>+</sup> : 428[M(<sup>35</sup>Cl)H]<sup>+</sup>、430[M(<sup>37</sup>Cl)H]<sup>+</sup>

## 【0102】

(実施例33：4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E33) )

40

## 【化 8 8】



10

LC-MS: 保持時間3.98分、100%、ES<sup>+</sup> : 448[M(<sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl)H]<sup>+</sup>、450[M(<sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl)H]<sup>+</sup>

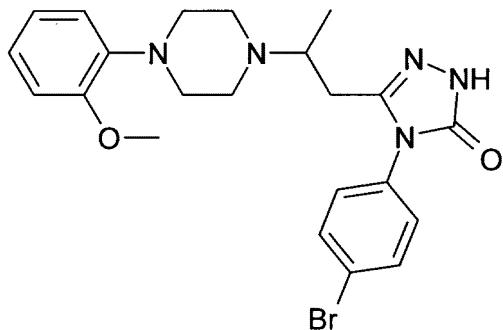
## 【0103】

(実施例34～36:)

E37と類似の方法で、E34～E36を製造することができる。

(実施例34: 4-(4-プロモ-フェニル)-5-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E34))

## 【化 8 9】



20

## 【化 9 0】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 9.68 (1H, br., NH), 7.65 (2H, d, J 8.7 Hz, アリール), 7.22 (2H, d, J 8.8 Hz, アリール), 7.05-6.95 (1H, m, アリール), 6.92-6.80 (3H, m, アリール), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.10-2.70 (6H, 2x br., CH<sub>2</sub>), 2.68-2.40 (5H, m 及び br., CHCH<sub>3</sub> 及び CH<sub>2</sub>), 1.70-1.65 (2H, br., CH<sub>2</sub>), 1.10-1.00 (3H, br., CH<sub>3</sub>).

30

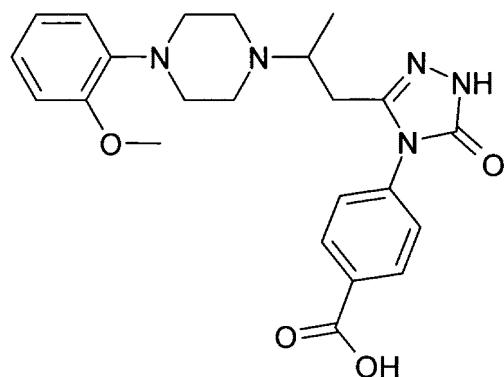
LC-MS: 保持時間 4.02 分, 99%, ES<sup>+</sup>: 436 (30), 421(20), 411(45), 395(86), 393(55) [(M-Br)+H]<sup>+</sup>, 379(95), 364(50), 363 (100).

## 【0104】

(実施例35: 4-(3-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イル)-安息香酸(E35))

40

## 【化91】



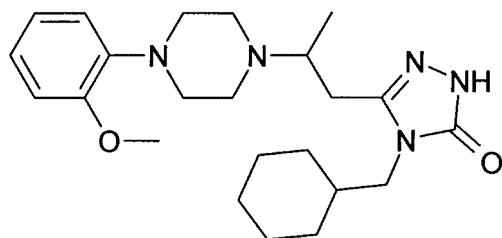
10

LC-MS: 保持時間2.08分、100%、ES<sup>+</sup> : 438[M+H]<sup>+</sup>

## 【0105】

(実施例36: 4-シクロヘキシリルメチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(E36))

## 【化92】



20

## 【化93】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  <sub>H</sub> 9.55 (1H, br. s, NH), 7.05-6.85 (4H, m, アリール), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.50-3.40 (2H, d, *J* 7.4 Hz, NCH<sub>2</sub>, シクロヘキシリル), 3.15-3.05 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.84-2.75 (4H, m), 2.50-2.40 (1H, m, CHCH<sub>3</sub>), 1.80-1.60 (8H, m), 1.25-1.10 (6H, m), 1.05-0.90 (2H, m).

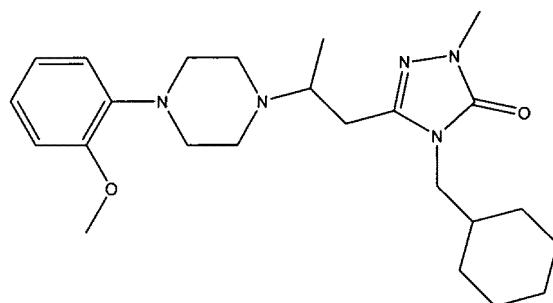
LC-MS: 保持時間3.98分, 96%, ES<sup>+</sup>: 414 [M + H]<sup>+</sup>

30

## 【0106】

(実施例37: 4-(シクロヘキシリルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E37))

## 【化94】



40

MeCN (2mL) 中、4-(シクロヘキシリルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンD14 (50mg、0.121mmol) 及びPS-BEMP (83mg、0.1820mmol、2.2mmol/g) のスラリーに、MeI (11.5  $\mu$ L、0.182mmol)

50

I) を添加し、かつ該混合物を室温で64時間振盪した。該樹脂を濾過し、かつ該濾液を減圧下で蒸発させた。得られる黄色の油状物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage社 Isolute SI、1gカラム、DCMからDCM中1%MeOHへ勾配) で精製し、かつ25mg (48%) の4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンE37を白色の固体として得た。

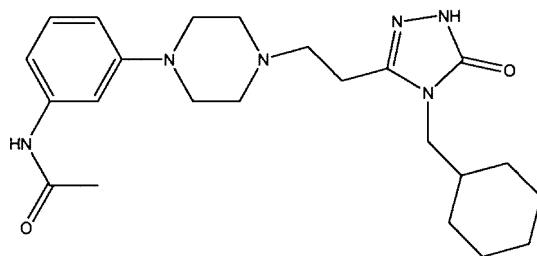
LC-MS: 保持時間4.41分、100%、ES<sup>+</sup>: 428[MH]<sup>+</sup>

【0107】

(実施例38: N-[3-(4-{2-[4-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジン-1-イル)フェニル]アセトアミド(E38))

【化95】

10



ピリジン (2mL) 中、5-{2-[4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}-4-(シクロヘキシルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンD10 (0.13g、0.34mmol) の溶液を、0 まで冷却し、かつ塩化アセチル (0.025mL、0.029g、0.36mmol) を添加した。該反応混合物を0 で18時間攪拌し、次いで、蒸発乾固した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル60、45 μm、ジクロロメタン中10%メタノール) で精製し、かつ0.015g (10%) のN-[3-(4-{2-[4-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジン-1-イル)フェニル]アセトアミドE38をオレンジ色の油状物として得た。

【化96】

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 10.03-9.98 (1H, br., NH), 7.40 (1H, s, CH<sub>3</sub>CONH), 7.30 (1H, app. s, アリール), 7.19-7.13 (1H, m, アリール), 6.84 (1H, d, J 7.7 Hz, アリール), 6.62 (1H, d, J 7.8 Hz, アリール), 3.44 (2H, d, J 7.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH-シクロヘキシル), 3.23-3.17 (4H, m, NCH<sub>2</sub>), 2.85-2.63 (8H, m), 2.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.82-1.60 (6H, m), 1.31-1.10 (3H, m), 1.05-0.90 (2H, m).

30

LC-MS: 保持時間3.14 分, 98%, ES<sup>+</sup>: 427 [MH]<sup>+</sup>

【0108】

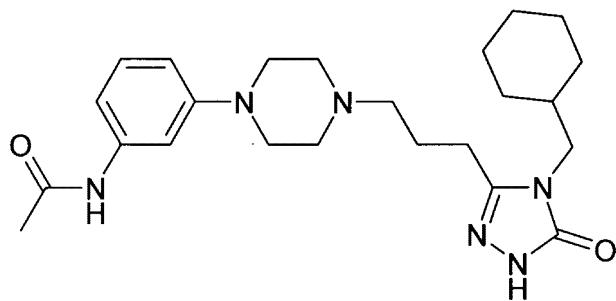
(実施例39～40: )

E38と類似の方法で、E39～E40を製造することができる。

(実施例39: N-(3-{4-[3-(4-シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル)アセトアミド(E39))

40

## 【化97】



10

## 【化98】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$ <sub>H</sub> 11.32 (1H, br. s, NNH), 9.75 (1H, br. s, NHCOCH<sub>3</sub>), 7.22 (1H, br. s, アリール), 7.10 (1H, app. t, アリール), 7.00 (1H, d, *J* 8 Hz, アリール), 7.62 (1H, d, *J* 8 Hz, アリール), 3.40 (2H, d, *J* 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 3.15-3.00 (4H, br., CH<sub>2</sub>), 2.65-2.45 (DMSOに覆われる), 2.40-2.30 (1H, t, *J* 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 2.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.75-1.50 (9H, m), 1.25-1.10 (5H, m), 1.10-0.90 (1H, m).

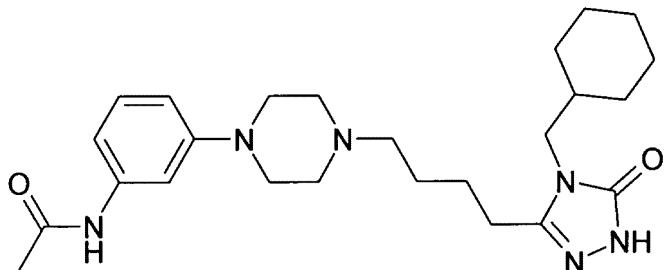
LC-MS: 保持時間 3.19 分, 92%, ES<sup>+</sup>: 441 [M + H]<sup>+</sup>

20

## 【0109】

(実施例40: N-(3-{4-[4-(4-シクロヘキシルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-アセトアミド(E40))

## 【化99】



30

## 【化100】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$ <sub>H</sub> 11.30 (1H, br. s, NNH), 9.72 (1H, br. s, NHCOCH<sub>3</sub>), 7.22 (1H, br. s, アリール), 7.12 (1H, app. t, アリール), 7.00 (1H, d, *J* 8 Hz, アリール), 7.60 (1H, d, *J* 8 Hz, アリール), 3.40 (2H, d, *J* 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 3.15-3.05 (4H, br., CH<sub>2</sub>), 2.65-2.45 (DMSOに覆われる), 2.40-2.30 (1H, br., CH<sub>2</sub>CH), 2.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.75-1.50 (11H, m), 1.25-1.10 (5H, m), 1.10-0.90 (1H, m).

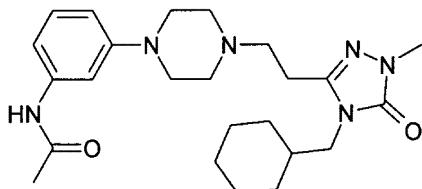
LC-MS: 保持時間 3.21 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 455 [M + H]<sup>+</sup>

40

## 【0110】

(実施例41: N-[3-{4-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}ピペラジノ]フェニル]アセトアミド(E41))

【化 1 0 1】



無水ピリジン (5mL) 中、5-{2-[4-(3-アミノフェニル)ピペラジノ]エチル}-4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (D16; 450mg、1.129mmol) に、無水酢酸 (0.112mL、1.185mmol) を室温で添加した。該反応混合物を1時間攪拌し、トルエン (30mL) を添加し、かつ該溶媒を真空中で除去して、薄茶色の固体を得た。分取LC-MSでの精製して、133mg (27%) の標題化合物を薄茶色の粉末として得た。

【化 1 0 2】

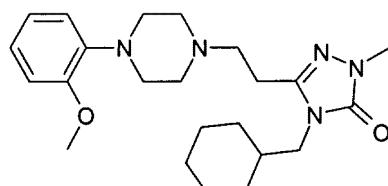
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ <sub>H</sub> 7.40 (1H, app. s, CH<sub>3</sub>CONH), 7.28 (1H, app. t, アリール), 7.10-7.06 (1H, d, *J* 6.9 Hz, アリール), 6.85-6.80 (1H, d, *J* 6.5 Hz, アリール), 3.62 (2H, d, *J* 7.4 Hz, NCH<sub>2</sub>シクロヘキシル), 3.50 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.32-3.28 (4H, m, NCH<sub>2</sub>), 3.00-2.80 (8H, m), 2.21 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.90-1.70 (6H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.20-1.05 (2H, m).

LC-MS: 保持時間 4.64 分 100% ES<sup>+</sup>: 441 [MH]<sup>+</sup>

[ 0 1 1 1 ]

(実施例42: 4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E42))

【化 1 0 3 】



MeCN (20mL) 中、PS-BEMP (0.95g、2.08mmol、2.2mmol/g) 及び4-(シクロヘキシリメル) -5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (E17; 415mg、1.028mmol) のスラリーに、ヨウ化メチル (0.13mL、2.08mmol) を添加し、かつ該反応混合物を室温で2日間攪拌した。該樹脂を濾過し、MeOH (25mL) で洗浄し、かつ該溶媒を真空中で蒸発させて、560mgの粗製の黄色のガラス状固体を得た。これをDCM (3mL) に溶解させ、かつフラッシュクロマトグラフィー (Flash Master、Biotage社 Isolute SI、20gカラム、30分かけてDCM中0~10%MeOHへ勾配) で精製して、350mgの淡黄色の油状物を得た。更に分取LC-MSで精製して、190mg (44%) の標題化合物をガラス状固体として得た。

【化 104】

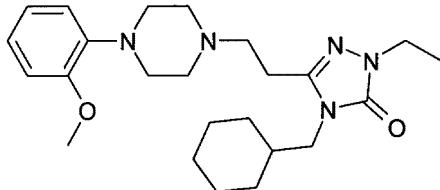
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ<sub>H</sub> 7.00-6.85 (4H, m, アリール), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.4 (2H, d, *J* 7.4 Hz, NCH<sub>2</sub>シクロヘキシル), 3.28 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.00-2.90 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 2.68 (4H, s), 2.62-2.55 (4H, br., NCH<sub>2</sub>), 1.72-1.50 (6H, m), 1.22-1.05 (3H, m), 1.00-0.85 (2H, m).

LC-MS: 保持時間 5.80 分, 100%, ES<sup>+</sup>: 414 [MH]<sup>+</sup>

## 【0112】

(実施例43: 4-(シクロヘキシルメチル)-2-エチル-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(E43))

## 【化105】



10

MeCN (10mL) 中、PS-BEMP (0.682g、1.50mmol、2.2mmol/g) 及び4-(シクロヘキシルメチル)-5-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (E17; 300mg、0.75mmol) のスラリーに、ヨウ化エチル (0.12mL、1.50mol) を添加し、かつ該反応混合物を室温で3日間攪拌した。該樹脂を濾過し、MeOH (10mL) で洗浄し、かつ該溶媒を真空中で蒸発させて、280mgの粗製の泡状固体を得た。分取LC-MSで精製して、190mg (59%) の標題化合物をガラス状固体として得た。

## 【化106】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  7.00-6.85 (4H, m, アリール), 3.78 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (2H, q, *J* 7.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.42 (2H, d, *J* 7.4 Hz,  $\text{NCH}_2$ シクロヘキシル), 3.28 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.00-2.90 (4H, br.,  $\text{NCH}_3$ ), 2.68 (4H, s), 2.62-2.55 (4H, br.,  $\text{NCH}_2$ ), 1.70-1.50 (6H, m), 1.22-1.10 (6H, m), 1.00-0.85 (2H, m).

LC-MS: 保持時間 6.24 分, 96.24%, ES<sup>+</sup>: 428 [MH]<sup>+</sup>

20

## 【0113】

(結合アッセイ: )

(5HT<sub>1A</sub>受容体アッセイ: )

Martin GR及びHumphrey PPAの文献 (Neuropharmacol. 33: 261-273) に記載される方法に従って、リガンドと5HT<sub>1A</sub>受容体との結合の測定を行った。

30

競合的結合について、放射標識した1.5nMの[3H]8-OH-DPATを5HT<sub>1A</sub>形質移入したヒト組換えCHO細胞膜とともに、50mMのTris-HCl、pH7.4、0.1%のアスコルビン酸、10mMのMgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O及び0.5mMのEDTA中でインキュベートし、かつ被験化合物の濃度を増加させた。使用した非特異的リガンドは、10mMのメテルゴリンであった。有意水準は、最大刺激又は阻害の50%とした。

## 【0114】

(1-アドレナリン受容体アッセイ)

Greengrass P及びBremner Rの文献 (Eur. J. Pharmacol. 1979, 55:323-326) に記載される方法に従って、リガンドと1-アドレナリン受容体との結合の測定を行った。

40

競合的結合について、放射標識した0.25nMの[3H]プラゾシンをa1形質移入したウィスターラット大脳皮質細胞膜とともに、50mMのTris-HCl、pH7.4、0.1%のアスコルビン酸、10mMのバージリン中でインキュベートし、かつ被験化合物の濃度を増加させた。使用した非特異的リガンドは、0.1 μMのプラゾシンであった。有意水準は、最大刺激又は阻害の50%とした。

## 【0115】

(ドーパミンD2受容体アッセイ: )

Grandyらの文献 (Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86:9762-9766) に記載される方法に従って、リガンドとドーパミンD2Lとの結合の測定を行った。

競合的結合について、放射標識した0.16 nMの[3H]スピペロンをD2L形質移入したヒト組

50

換えCHO細胞 (human recombinant CHO cell) とともに、50mMのTris-HCl、pH7.4、150mMのNaCl、1.4mMのアスコルビン酸、0.001%のBSA中でインキュベートし、かつ被験化合物の濃度を増加させた。使用した非特異的リガンドは、10mMのハロペリドールであった。有意水準は、最大刺激又は阻害の50%とした。

## 【0116】

(結果：)

(親和性解析)

実施例1～43の化合物を5HT<sub>1A</sub>受容体アッセイで試験し、下記の有効性レベルが明らかとなつた。

## 【表1】

10

ヒトへの親和性 5HT1A (nM)	実施例番号
< 10	8,9,10,13,17,19,20,21,23,25,27,28,29,31,33,36,37,41-43
> 10	1-7,11,12,14-16,18,22,24,26,30,32,34,35,38,39,40
> 300	1,5,34,35

20

## 【0117】

(選択性解析)

更に、実施例37、38及び39の化合物を、1-アドレナリン受容体アッセイで試験したところ、5HT<sub>1A</sub>に対する親和性が、それらの1-アドレナリン受容体に対する親和性よりも50倍を上回って高いことが示された。また、実施例37及び38の化合物を、ドーパミンD2受容体アッセイで試験したところ、5HT<sub>1A</sub>に対する親和性が、それらのドーパミンD2受容体に対する親和性よりも50倍を上回って高いことが示された。更に、実施例41もドーパミンD2受容体アッセイで試験したところ、5HT<sub>1A</sub>に対する親和性が、そのドーパミンD2受容体に対する親和性よりも1000倍を上回って高いことが示された。

30

## 【0118】

(有効性解析)

GTP Sアッセイを用いて、5HT<sub>1A</sub>作動薬活性について選択化合物を試験した。

Adlersbergらの論文 (J Neurosci. Res. 2000, 61(6) 674-685) に従つて、5HT<sub>1A</sub>に対するGTP S結合を測定した。化合物を、20mMのHEPES、pH7.4、100mMのNaCl、10mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのDTT、1mMのEDTA中、ヒトCHO細胞 (human CHO cell) チャイニーズハムスター由来とともに30分間30℃でインキュベートした。50%を上回る有意水準の作動薬で、セロトニン応答性に対する [<sup>35</sup>S] GTP Sの結合を増加させ、[<sup>35</sup>S]GTP S結合量を測定した。

実施例10、21、28、33、41及び42の化合物は、200nMより高い有効性でEC50を示すことがわかった。

40

## 【0119】

(安定性解析)

Kuhnz及びGieschenの文献 (Drug Metab. Dispos. 1998, 26:1120-1127) に記載される方法を使用して、ヒト肝ミクロソームにおける選択化合物の代謝的安定性を評価した。化合物 (1 μM) を、ヒト肝ミクロソーム (0.3mg/mL) とともに、pH7.4及び37℃で、0及び60分インキュベート後、LC/MSで測定した。

実施例13、17及び26の化合物は、ラット及びヒト肝ミクロソームの両方で、少なくとも1時間の半減期を示した。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	25/32	(2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/04	(2006.01) A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	15/08	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 15/08
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/16	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/30	(2006.01) A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/08	(2006.01) A 6 1 P 25/30
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/06	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	25/02	(2006.01) A 6 1 P 25/06
C 0 7 B	61/00	(2006.01) A 6 1 P 25/02 C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 ウィルリアム デンニス オルムロド ハミルトン  
 英国 C B 2 2 7 Z E ケンブリッジ ニュートン タウン ストリート ニュートン ハルル  
 プロサリク リミテッド

(72)発明者 シモン ジャメス グリムシャウ  
 英国 C B 2 2 7 Z E ケンブリッジ ニュートン タウン ストリート ニュートン ハルル  
 プロサリク リミテッド

(72)発明者 ソリン バシレ フィリップ  
 英国 C B 2 2 7 Z E ケンブリッジ ニュートン タウン ストリート ニュートン ハルル  
 プロサリク リミテッド

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表平10-502914 (JP, A)  
 特表平11-508888 (JP, A)  
 特開昭57-159774 (JP, A)  
 Arch. Pharm. (Weinheim), 1995年, Vol. 328, 623-625

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 4 9 / 1 2  
 C A p l u s ( S T N )  
 R E G I S T R Y ( S T N )