

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4115518号
(P4115518)

(45) 発行日 平成20年7月9日 (2008.7.9)

(24) 登録日 平成20年4月25日 (2008.4.25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 253/06 (2006.01)

C O 7 D 253/06

F

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 11 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-518345
 (86) (22) 出願日 平成7年12月1日 (1995.12.1)
 (65) 公表番号 特表平10-510286
 (43) 公表日 平成10年10月6日 (1998.10.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1995/001589
 (87) 国際公開番号 WO1996/016949
 (87) 国際公開日 平成8年6月6日 (1996.6.6)
 審査請求日 平成14年11月29日 (2002.11.29)
 (31) 優先権主張番号 94/14544
 (32) 優先日 平成6年12月2日 (1994.12.2)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者

ビエール、ファーブル、メディカマン
 フランス国ブローニュ、プラス、アベル、
 ガンス、45

(74) 代理人

弁理士 佐藤 一雄

(74) 代理人

弁理士 小野寺 捷洋

(74) 代理人

弁理士 中村 行孝

(72) 発明者

パトワゾー、ジャン-フランソワ
 フランス国カストル、リュ、ジュール-フェ
 リー、7

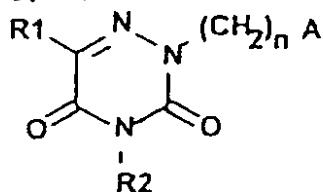
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規3, 5-ジオキソー (2 H, 4 H) -1, 2, 4-トリアジン誘導体、それらの調製および
 薬剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :



I

[式中、R1は水素、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル (C₁ - C₄ アルキル) またはフェ
 ニル基を示し、このフェニル環は (C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメ
 チルおよびハロゲンから選択される1種または2種以上の基により置換されていてもよく

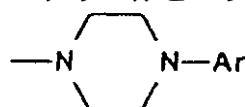
10

、
R2は水素または (C₁ - C₄) アルキル基を示し、

nは2 ~ 6の整数であることができ、

Aは

・アリールピペラジノ I I

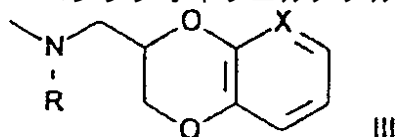


II

20

(式中、Ar 基自体は、フェニル、ナフチル、ピリミジル、ピリジルから選択される芳香族構造を示し、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから選択される 1 種または 2 種以上の基により置換されているてもよい)、または

・ベンゾジオキサニルメチルアミノまたはピリジジオキサニルメチルアミノ I I I



(式中、R は水素または (C₁ - C₃) アルキル基を示し、X は窒素または炭素原子を示す)

10

から選択される基を示す]

に相当する新規 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン誘導体、医薬剤として許容される酸との付加塩、または不斉炭素有する化合物の場合におけるそれらの各種鏡像異性体。

【請求項 2】

R 1 がフェニル (C₁ - C₄) アルキルまたはフェニル基を示し、このフェニル環は (C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメチルまたはハロゲンから選択される 1 種または 2 種以上の基により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

20

A における Ar 基が (C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチルまたはハロゲンから選択される 1 種または 2 種以上の基により置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

下記のものから選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 I の化合物。

- ・ 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン・塩酸塩、
- ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) ブチル) 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
- ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン塩酸塩、
- ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
- ・ 6 - フェニル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン塩酸塩、
- ・ 4 - メチル - 6 - フェニル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン・塩酸塩、
- ・ 2 - (4 - (4 - (2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
- ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
- ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジンフマル塩酸、
- ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
- ・ 6 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
- ・ 4, 6 - ジメチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ

30

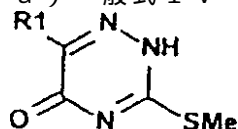
40

50

) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン・塩酸塩、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミノ) ブチル)
) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (N - メチル - N - 1, 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン・フマル酸塩、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキシノ - [2, 3 - b] - ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ブチル - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン・フマル酸塩、
 ・ 2 - (3 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 2 - (2 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) エチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン塩酸塩
 ・ 4 - メチル - 2 - (3 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミノ) プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン塩酸塩、
 ・ 4 - メチル - 2 - (3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキシノ - [2, 3 - b] - ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン・フマル酸塩、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 - クロロ - 2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4, 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 - メトキシ - 2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン
 ・ フマル酸塩、
 ・ 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン・フマル酸塩。

【請求項 5】

a) 一般式 I V



IV

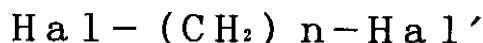
[式中、R1は請求項 1 ~ 3 のいずれかで定義したと同じ]
 にて表される化合物を、式 V

10

20

30

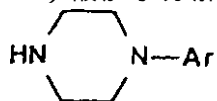
40



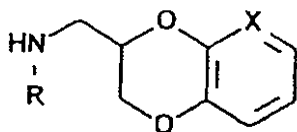
V

[式中、 n は請求項1で定義したと同じであり、HalおよびHal'はハロゲンを示す] にて表されるジハロゲン化誘導体で処理し；

b) 酸加水分解後、式VIまたは式VII



VI



VII

[式中、Ar、XおよびRは請求項1～3のいずれかにおいて定義したと同じ]

で表される誘導体を縮合させ；

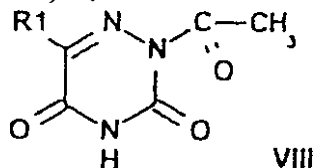
c) 誘導体R2Y (式中、R2は請求項1～3のいずれかにおいて定義したのと同じであり、Yは塩素、臭素またはヨウ素を示す) を用いてアルキル化を行う (R2は水素ではない) ；ことを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の調製法。

【請求項6】

Halが塩素であり、Hal'が臭素である、請求項5に記載の調製法。

【請求項7】

a) 式VIII



VIII

[式中、R1は請求項1～3で定義したと同じ]

にて表される化合物をハロゲンアルキルR2Y (式中R2およびYは請求項5で定義したと同じ) を用いて処理し；

b) 次に酸性媒体中で脱アセチル化し、

c) ジハロゲン化化合物Vで、ついで誘導体VIまたはVII (化合物V、VIおよびVIIは請求項5において定義したと同じ) で処理する；

ことを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の調製法。

【請求項8】

請求項1～4のいずれかに記載の化合物を含む、医薬剤。

【請求項9】

不安、抑うつ、痛み、精神分裂症、アルツハイマー病、睡眠障害の治療、食物摂取の調節、胃分泌の調節、脈管、心臓血管および脳血管障害の治療のための、請求項8記載の医薬剤。

【請求項10】

請求項1～4のいずれかで定義した化合物を含有することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項11】

請求項1～4のいずれかで定義した化合物を、適当な賦形剤との組み合わせで、含有することを特徴とする、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明の主題は、2 - 位で官能化された新規3, 5 - ジオキソ - (2 H, 4 H) - 1, 2, 4 - トリアジン誘導体、それらの調製およびそれらの治療的使用である。

非ベンゾジアゼピン特性を有する新規抗不安薬の探索の枠組み内では、ブスピロン (buspirone) の発見および開発が多くの研究の引き金となっている。多数の観察から、セロトニン作動系の機能不全を不安または抑うつ等の、ある種の精神医学的病理学と結び付けて考えることを可能にする (M. Hamon, H. Gozlan, Medecine / Sciences 1993, 9, 21 - 30) 。かくして過去数年の間に、5 HT

10

20

30

40

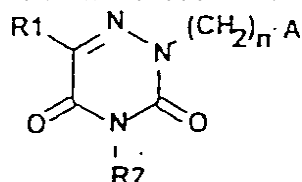
50

_{1A}受容体への親和性を有する多数の化合物が、人体治療におけるそれらの有利性および具体的に抗不安活性の場合のそれらの有利性を主張している（J. Peer g a a r d ら、治療に関する特許中での最近の意見、1993年1月、101-128）。

3, 5 - ジオキソ - 6 - アミノ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン誘導体は人体治療におけるそれらの適用の場合について、本願出願人によりクレームされている（06.07.93付フランス特許出願第93, 08259号）。

本発明の化合物は、それらの新規構造、5HT_{1A}受容体へのそれらの強力な親和性および薬理学的特性によって特徴付けられる。

本発明の化合物は式 I :



10

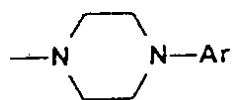
[式中、- R₁は水素、(C₁ - C₄アルキル、フェニル(C₁ - C₄アルキル)またはフェニル基を示し、このフェニル環は、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメチルまたはハロゲン等の1種または2種以上の基により任意に置換されてなり、

- R₂は水素または(C₁ - C₄)アルキル基を示し、

- nは2ないし6の整数であることができ、

- Aは

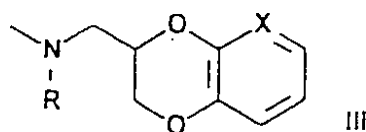
・アリールピペラジノ I I



II

(式中、Ar 基自体は(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチルまたはハロゲン等の1種または2種以上の基により任意に置換された、フェニル、ナフチル、ピリミジル、ピリジル等の芳香族構造を示す)、

・ベンゾジオキサニルメチルアミノまたはピリジジオキサニルメチルアミノ I I I



III

30

(式中、R は水素または(C₁ - C₃)アルキル基を示し、X は窒素または炭素原子を示す)

の型の基を示す]

に相当する。

さらに、この発明は医薬剤として許容される酸と一般式 I の化合物との塩、並びに不斉炭素を有する化合物の場合には、それらの各種鏡像異性体も包含する。

特に n は 2、3 または 4 の値を取ることができる。

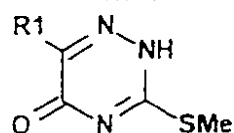
この発明の化合物は2つの異なった合成経路に従って得られる。

40

・方法 A

この方法の特徴はつぎのようである :

1 - 一般式 I V

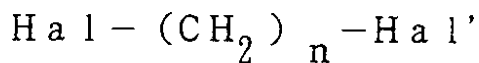


IV

[式中、R1は式 I で定義したと同じ]

にて表される化合物を、式 V

50

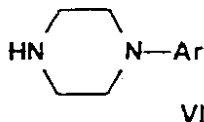


V

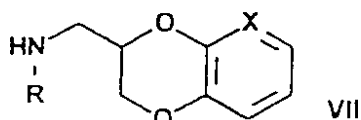
[式中、 n は式 I で定義したと同じであり、Hal および Hal' はハロゲン、好ましくは Hal の場合には塩素、Hal' の場合には臭素をそれぞれ示す]

にて表されるジハロゲン化誘導体で処理する。この反応は水素化ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミド中で実施する。

2 - 酸加水分解後、式 VI または式 VII



10



[式中、Ar、R および X は式 I、II および III において定義したと同じ] にて表される誘導体で処理する。この反応は、トリエチルアミンの存在下、トルエンまたはキシレンまたはブタノール中で加熱して遂行する。

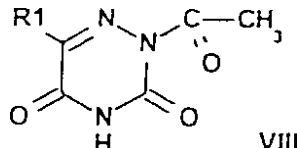
3 - 誘導体 R_2Y (式中、 R_2 は式 I において定義したと同じ、Y は塩素、臭素またはヨウ素を示す) を用いて水素化ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミド中で処理を任意に行う。

20

・方法 B

この方法の特徴はつぎのようである :

1 - 式 VIII



[式中、R1 は式 I で定義したと同じ]

30

にて表される化合物をハロゲン化アルキル R_2Y を用いて水素化ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミド中で処理する。

2 - エタノール中のパラトルエンスルホン酸等の酸媒体中で脱アセチル化を行う。

3 - 上記で定義したジハロゲン化化合物 V を用いた処理を、水素化ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミド中で行い、ついで上記定義の誘導体 VI または VII を用いて処理する。

所望であれば、中間体または最終化合物を、抽出、濾過、シリカゲルクロマトグラフィーおよび結晶化した選択した 1 種または 2 種以上の精製手段に従って精製してもよい。

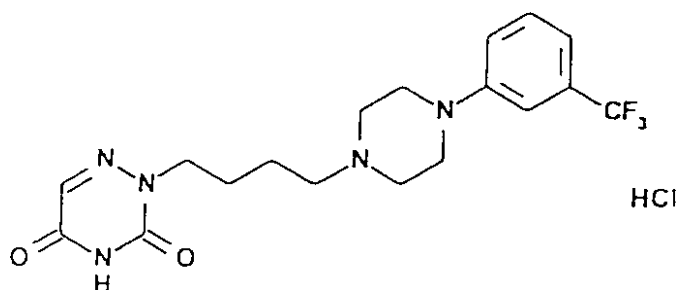
上記方法に使用する原材料は市販から入手可能か、または当業者には文献記載の方法により容易に得られる。

40

本発明をつぎの実施例により説明するが、この発明の制約を意図するものではない。

この発明にしたがって得られた化合物の構造は、元素分析および IR および NMR スペクトルにより確認される。

実施例 1 : 2 - [4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) ブチル] - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・塩酸塩 1 (方法 A)



a) 2-(4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)butyl)-3-methylthio-5-oxo-1,2,4-triazine 1a

10

3-methylthio-5-oxo-1,2,4-triazine (11.45 g; 0.088 mol) の DMF (100 mL) 溶液を、DMF (40 mL) 中の 60% 水素化ナトリウム (3.52 g; 0.088 mol) パラフィン油懸濁物中に滴下する。室温で 1 時間攪拌後、DMF (100 mL) 中の 1-ブromo-4-methylthio-5-oxo-1,2,4-triazine (11.45 g; 0.088 mol) を添加する。

室温で 1 時間攪拌後、1-ブromo-4-chlorobutane (15 g; 0.088 mol) を添加し、一昼夜攪拌する。減圧下で濃縮・乾燥後、残渣を水 (20 mL) 中に摂取し、メチレンクロライド (2 × 50 mL) で抽出する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮・乾燥すると上記化合物 1a が褐色油 (12.4 g) の形で得られる。

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

20

トルエン-ジオキサン-トリエチルアミン 80-15-5

Rf = 0.33

b) 2-(4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)butyl)-3,5-dioxo-1,2,4-triazine 1b

上記化合物 1a (16 g) を 2N 塩化水素酸 (80 mL) 中、100 °C で 30 分間加熱する。冷却後、この混合物をメチレンクロライド (2 × 50 mL) で抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で蒸発・乾燥させ、ついで沸騰エチルエーテル (100 mL) 中に溶解する。減圧下で濃縮しトルエンでペースト化後、濾過および減圧下 60 °C で乾燥により、上記化合物 1b (2.62 g) が得られる。

m.p. = 93

30

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CHCl_3 -MeOH 95-5; Rf = 0.35

c) 2-(4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)butyl)-3,5-dioxo-1,2,4-triazine・塩酸塩 1

上記化合物 1b (6.67 g; 0.033 mol) および 4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazine (15.3 g; 0.066 mol) を 120-130 °C で 7 時間加熱して乾燥させる。キシレン (40 mL) を加えて還流下でさらに 1 時間、加熱する。冷却および減圧下での濃縮・乾燥後、残渣を水 (30 mL) およびエチルエーテル (2 × 100 mL) 中に溶解する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮・乾燥させる。得られた油分をエチルエーテル (50 mL) 中に溶解し、エチルエーテル (20 mL) 中の塩酸を滴下して補給する。エタノール (50 mL) から結晶化される固形分を排液 (drained) する。濾過後、エチルエーテルで洗浄し、減圧下 80 °C で乾燥すると、上記化合物 1 (3.77 g) が得られる。

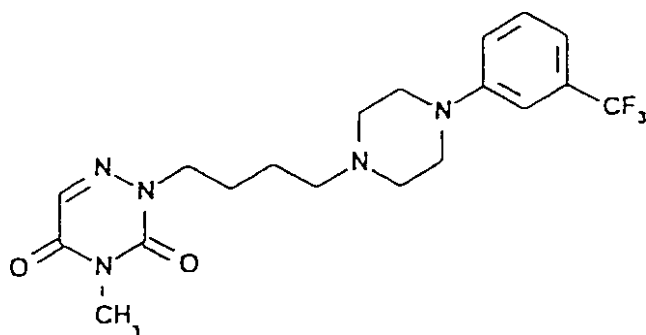
40

m.p. = 200

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CHCl_3 -MeOH 95-5; Rf = 0.27

実施例 2: 4-methyl-2-(4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)butyl)-3,5-dioxo-1,2,4-triazine 2



上記化合物 1 (3 . 7 7 g ; 0 . 0 0 9 m o l) を D M F (5 0 m L) 中の 6 0 % 水素化
ナトリウム (0 . 7 7 g ; 0 . 0 1 9 m o l) パラフィン油懸濁物中に滴下し、ついで室
温に 2 時間攪拌後、ヨードメタン (1 . 4 g ; 0 . 0 1 m o l) を添加する。室温で一夜
放置後、この混合物を減圧下で濃縮・乾燥させ、残渣を水 (1 0 0 m L) 中に溶解し、エ
チルエーテル (2 × 5 0 m L) で抽出する。Na₂SO₄で乾燥させた有機相を減圧下で濃
縮・乾燥させると油分が得られ、このものは徐々に結晶化する。

2 - プロパノールから再結晶し、減圧下 6 0 ° で乾燥させると、化合物 2 (2 g) が得ら
れる。

m . p . = 7 7

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 9 5 - 5 ; R f = 0 . 5 2

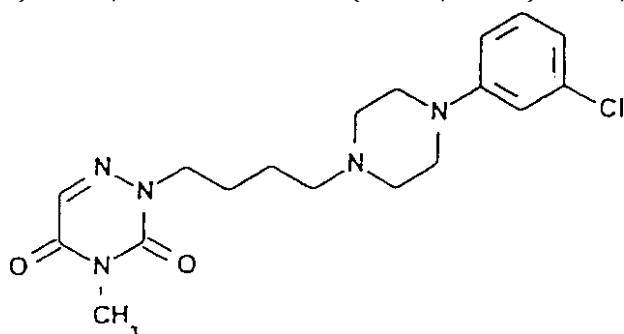
実施例 3 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジ
ノ) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン塩酸塩 3
エチルエーテル (4 0 m L) 中に溶解した上記化合物 2 (1 . 9 g) を塩化水素酸のエチ
ルエーテル溶液を用いて補給する。得られる白色沈殿物を濾過後、エタノール (6 0 m L)
から再結晶し、かつ減圧下 8 0 ° で乾燥すると、化合物 3 (1 . 5 g) が得られる。

m . p . = 2 2 5

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 9 5 - 5 ; R f = 0 . 5 2

実施例 4 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジノ) ブチル
) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 4 (方法 B)



a) 2 - アセチル - 3 , 5 - ジオキソ - (1 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 4 a
アザウラシル (5 0 g) を還流無水酢酸 (3 0 0 m L) 中、8 0 分間処理する。冷却およ
び減圧下での濃縮・乾燥後、トルエン (3 0 0 m L) でペースト化すると化合物 4 a (6
2 . 2 g) が得られる。

m . p . = 1 4 8

T L C : 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 9 0 - 1 0 ; R f = 0 . 3 8

b) 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 4 b

上記化合物 4 a (1 . 5 5 g ; 0 . 0 1 m o l) を D M F (2 5 m L) 中の 6 0 % 水素化
ナトリウム (0 . 4 4 g ; 0 . 0 1 1 m o l) 懸濁物中に滴下する。室温で 1 時間攪拌後
、ヨードメタン (1 . 5 6 g ; 0 . 0 1 1 m o l) を添加し、この混合物を一夜攪拌する

。減圧下で濃縮・乾燥した後、残渣をエタノールおよび p - トルエンスルホン酸 (0 . 2 g) 中に溶解し、ついで還流下で 2 時間加熱する。減圧下で濃縮・乾燥し、水 (5 m L) 中に溶解後、この混合物をメチレンクロライドで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮・乾燥する。トルエン (7 m L) から再結晶し 50 で乾燥すると、上記化合物 4 b (0 . 7 4 g) が得られる。

m . p . = 1 7 3

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

CHCl_3 - M e O H 9 5 - 5 ; R f = 0 . 4 9

c) 4 - メチル - 2 - (4 - クロロブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 4 c

D M F (7 0 m L) 中の上記化合物 4 b (7 . 1 1 g ; 0 . 0 5 6 m o L) を D M F (2 5 m L) 中の 6 0 % 水素化ナトリウム (2 . 4 6 g ; 0 . 0 6 2 m o L) 懸濁物中に添加する。室温で 2 時間攪拌後、1 - プロモ - 4 - クロロブタン (1 0 . 5 5 g ; 0 . 0 6 2 m o L) を添加し、さらにこの混合物を一夜攪拌する。減圧下で濃縮・乾燥後、残渣を水 (1 5 m L) 中に溶解し、エチルエーテル (2 x 5 0 m L) で抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、さらに減圧下で濃縮・乾燥すると油状の化合物 4 c が得られる。

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

トルエン - 酢酸エチル 7 0 - 3 0 ; R f = 0 . 4 7

d) 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジノ) - ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 4

上記化合物 4 c (5 . 5 g ; 0 . 0 2 5 m o L) および 4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン (9 . 8 3 g ; 0 . 0 5 m o L) をトリエチルアミン (1 0 m L) の存在下で還流ブタノール (1 5 0 m L) 中、3 時間加熱する。この混合物を濃縮・乾燥し水中に溶解し、ついでエチルエーテル (2 x 5 0 m L) で抽出する。 Na_2SO_4 上で乾燥した有機相を減圧下で濃縮・乾燥すると油分が得られ、このものはイソプロピルエーテル (7 0 m L) から結晶化する。2 - プロパノールからの再結晶および 40 における減圧下での乾燥後、化合物 4 (4 . 2 4 g) が得られる。

m . p . = 6 0 - 6 2

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

CHCl_3 - M e O H 9 5 - 5 ; R f = 0 . 4 1

実施例 5 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・塩酸塩 5

上記化合物 4 (2 . 5 g) をエタノール (5 0 m L) 中に溶解し、飽和塩化水素酸 / エタノール溶液で補給する。濾過後、沈殿を沸騰エタノール (5 0 m L) でペースト化し、液切り (drained) し、エチルエーテルで洗浄し、さらに減圧下 8 0 で乾燥すると化合物 5 (2 . 6 8 g) を与える。

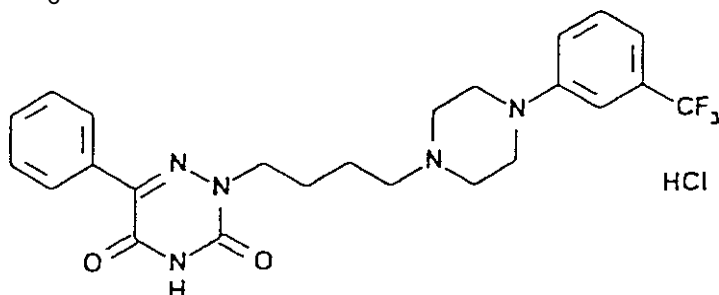
m . p . = 2 3 9

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

CHCl_3 - M e O H 9 5 - 5 ; R f = 0 . 4 3

実施例 6 : 6 - フェニル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・塩酸塩

6



10

20

30

40

50

この化合物は、段階 a) で 3 - メチルチオ - 5 - オキソ - 6 - フェニル - (2 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジンを使用して実施例 1 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 100

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0.42

実施例 7 : 4 - メチル - 6 - フェニル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジノ) - ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・塩酸塩 7

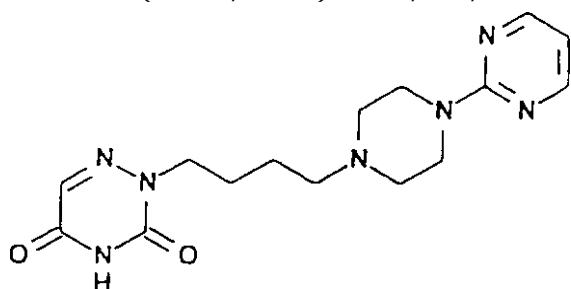
この化合物は実施例 2 および 3 に記載の方法に従って化合物 6 から調製される。

m . p . = 89

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

トルエン - ジオキサン - トリエチルアミン 80 - 15 - 5 ; Rf = 0.49

実施例 8 : 2 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジノ) - ブチル] - 3 - 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 8



この化合物は、段階 c) で 4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジンを使用して実施例 1 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 139

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 0.29

実施例 9 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - ピリミジニル - 2) ピペラジノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 9

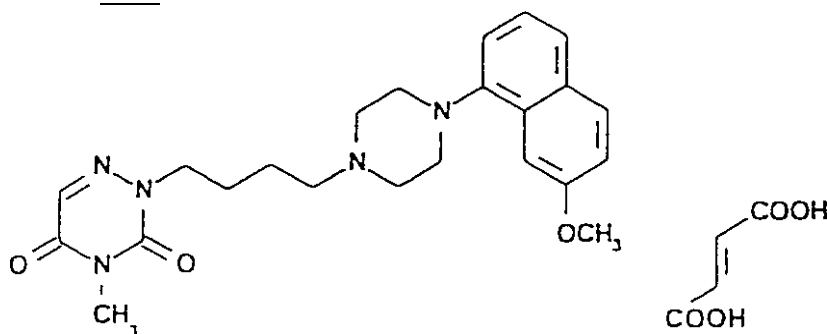
この化合物は実施例 2 記載の方法に従って化合物 8 から調製される。

m . p . = 93

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0.40

実施例 10 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) ピペラジノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 10



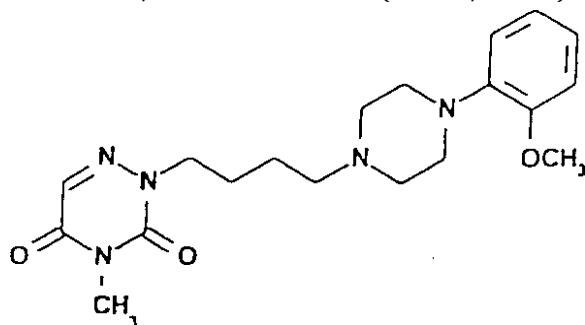
この化合物は段階 d) で 4 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) ピペラジンをを用い、かつフマル酸で塩形成させることにより実施例 4 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 172

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 0.68

実施例 1 1 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジノ) プチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 1 1



10

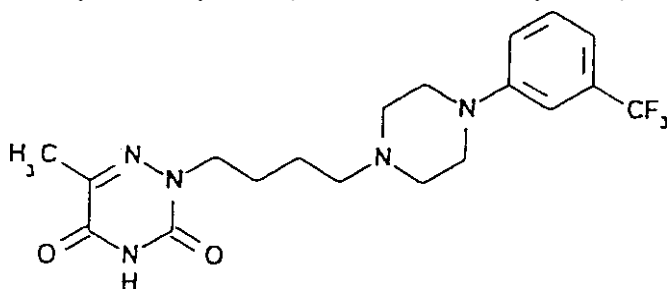
この化合物は段階 a) で 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンをを用いて実施例 4 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 7 2 - 7 4

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

C H C l ₃ - M e O H 9 5 - 5 ; R f = 0 . 3 1

実施例 1 2 : 6 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) プチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 1 2



20

この化合物は段階 a) で 3 - メチルチオ - 6 - メチル - 5 - オキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジンをを用いて実施例 1 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 1 2 3

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

C H C l ₃ - M e O H 9 5 - 5 ; R f = 0 . 3 0

実施例 1 3 : 4 , 6 - ジメチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ピペラジノ) プチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・塩酸塩 1 3

この化合物は、実施例 2 および 3 記載の方法に従って誘導体 1 2 から調製される。

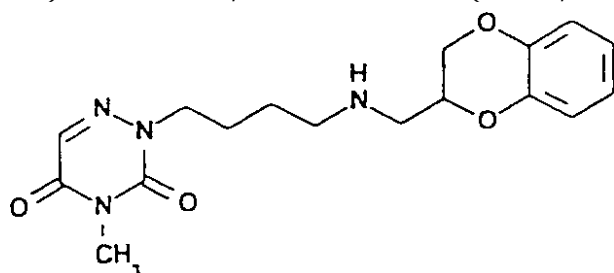
m . p . = 2 0 8

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

C H C l ₃ - M e O H 9 5 - 5 ; R f = 0 . 6 6

実施例 1 4 : 4 - メチル - 2 - (4 - (1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミノ) プチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 1 4

40



この化合物は段階 d) で 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミンを用いて実施例 4 記載の方法に従って調製される。

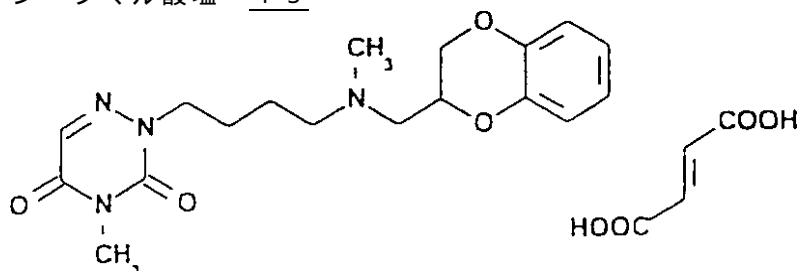
m . p . = 7 0 - 7 2

50

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5; R_f = 0.31

実施例 15: 4 - メチル - 2 - (4 - (N - メチル , 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミノ) プチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 15



10

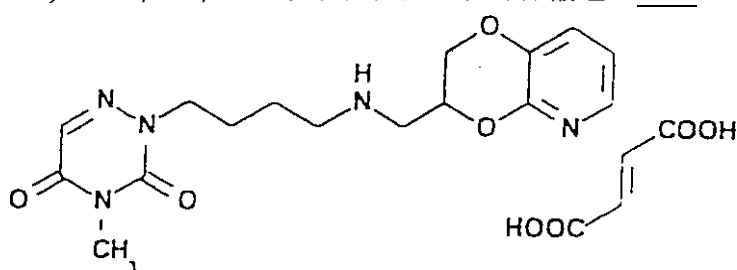
ギ酸 (48 mL) 中の上記化合物 14 (1.8 g) を 37 % ホルムアルデヒド (50 mL) を用いて 100 ° で 10 時間処理する。減圧下で濃縮・乾燥後、残渣を水中に溶解し、pH 11 にアルカリ化し、さらに酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出する。Na₂SO₄ で乾燥した有機相を減圧下で濃縮・乾燥し、シリカ上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 CH₂Cl₂ - MeOH 95 - 5) により精製する。フマル酸による塩形成により、上記化合物 15 (0.18 g) が得られる。

m.p. = 135

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 95 - 5; R_f = 0.36

実施例 16: 4 - メチル - 2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ジオキシノ - [2 , 3 - b] - ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) プチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 16



30

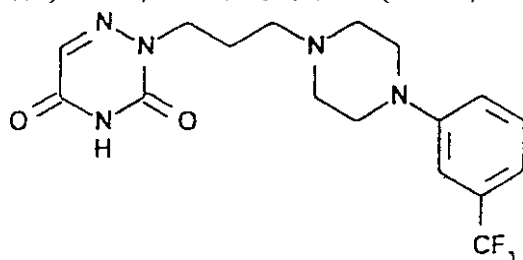
この化合物は段階 d) で 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ジオキシノ - [2 , 3 - b] - ピリジン - 2 - イルメチルアミンを用いて実施例 4 記載の方法に従って得られる。

m.p. = 147 - 148

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH 90 - 9 - 1; R_f = 0.40

実施例 17: 2 - (3 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジノ) プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 17



40

この化合物は段階 1 a) で 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンを用いて実施例 1 記載の方法に従って得られる。

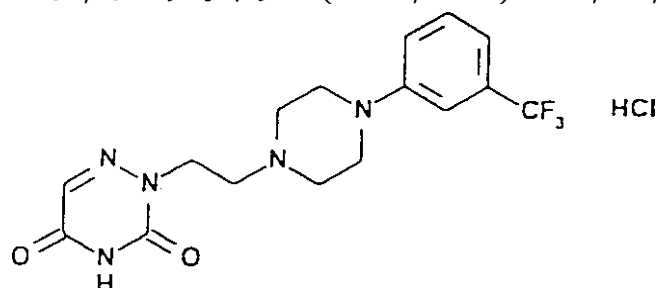
m.p. = 140

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5; R_f = 0.21

50

実施例 18 : 2 - (2 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジノ) エチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・塩酸塩 18



10

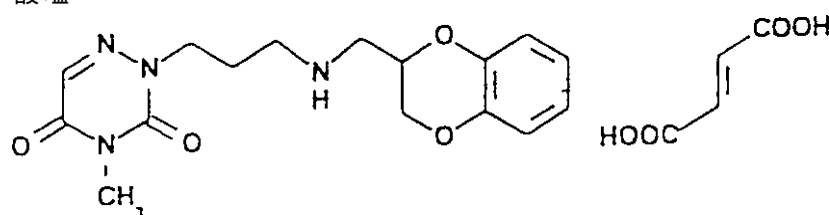
この化合物は段階 1 a) で 1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを用いて実施例 1 に従って得られる。

m . p . = 250

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0.32

実施例 19 : 4 - メチル - 2 - (3 - (1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミノ) プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩



20

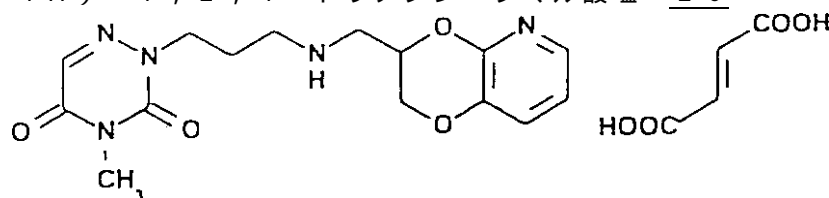
この化合物は段階 4 c) で 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンおよび段階 4 d) で 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミンを用いて実施例 4 記載の方法に従って得られる。

m . p . = 161

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 20 ; R_f = 0.63

実施例 20 : 4 - メチル - 2 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ジオキシノ - [2 , 3 - b] - ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 20



30

この化合物は段階 4 c) で 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンおよび段階 4 d) で 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ジオキシノ - [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イルメチルアミンを用いて実施例 4 記載の方法に従って、得られる。

40

m . p . = 156

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 10 ; R_f = 0.45

実施例 21 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジノ) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 21

この化合物は段階 d) で 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジンをを用いて実施例 4 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 74

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 95 - 5 ; $R_f = 0.45$

実施例 22 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジノ)
ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 22

この化合物は段階 d) で 4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジンをういて実施例 4
記載の方法に従って調製される。

$m.p. = 116$

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 95 - 5 ; $R_f = 0.30$

実施例 23 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ピペラジノ)
ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 23

10

この化合物は段階 d) で 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ピペラジンをういて実施例 4
記載の方法に従って調製される。

$m.p. = 128$

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 95 - 5 ; $R_f = 0.35$

実施例 24 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 - クロロ - 2 - ピリミジニル) ピペラジ
ノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 24

この化合物は段階 d) で 4 - (4 - クロロ - 2 - ピリミジニル) ピペラジンをういて実施
例 4 記載の方法に従って調製される。

$m.p. = 104$

20

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 90 - 10 ; $R_f = 0.55$

実施例 25 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) ピペラジ
ノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 25

この化合物は段階 d) で 4 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) ピペラジンをういて実施
例 4 記載の方法に従って調製される。

$m.p. = 101$

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 90 - 10 ; $R_f = 0.50$

実施例 26 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) ピ
ペラジノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 26

30

この化合物は段階 d) で 4 - (4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) ピペラジンをうい
て実施例 4 記載の方法に従って調製される。

$m.p. = 120$

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 90 - 10 ; $R_f = 0.70$

実施例 27 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) ピ
ペラジノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 27

この化合物は段階 d) で 4 - (4 - トリフルオロメチルピリミジニル) ピペラジンをうい
て実施例 4 記載の方法に従って調製される。

40

$m.p. = 95$

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 95 - 5 ; $R_f = 0.36$

実施例 28 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (4 - メトキシ - 2 - ピリミジニル) ピペラ
ジノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 28

この化合物は段階 d) で 4 - (4 - メトキシ - 2 - ピリミジニル) ピペラジンをういて実
施例 4 記載の方法に従って調製される。

$m.p. = 87$

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ $R_f = 0.40$

50

実施例 29 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペラジノ) ブチル - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 29

この化合物は段階 d) で (3 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペラジンをうい、ついでフマル酸で塩形成させて実施例 4 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 182

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 0 . 33

実施例 30 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (2 - ピリミジニル) ピペラジノ) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 30

この化合物は化合物 2 をフマル酸で塩形成させて得られる。

m . p . = 134

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 40

この発明の化合物を薬理的テストしたところ、治療における活性物質としてのそれらの有益性が実証された。

このように、これらは 5 - HT_{1A} 型セロトニン作動受容体に対するそれらの親和性に関する研究の主題である。

5 - HT_{1A} 受容体への結合の研究は、スレイトおよびペロウトカ (S l e i g h t および P e r o u t k a) による記載 (N a u n y n - S c h m i e d e b e r g s A r c h . P h a m a c o l . , 343 , 106 - 116 , 1991) のように実施する。これらの実験の場合、ラットの大脳皮質を使用する。上記脳を切開し、皮質を 4 に保持した T r i s - H C l 緩衝液 20 容量 [50 mM、pH 7 . 4 (25)] 中に均質化する。ホモジネートを 39 , 000 × g で 10 分間、遠心分離し、遠心分離ペレットを同容量の緩衝液中に懸濁し、再度遠心分離する。同一条件下でさらに懸濁後、このホモジネートを 37 で 10 分間保温し、再度遠心分離する。最終ペレットを、T r i s - H C l [50 mM、pH 7 . 4 (25)] 中にパルジリン (10⁻⁵ M)、C a C l₂ (4 mM) およびアスコルビン酸 (0 . 1 %) を含む反応緩衝液 80 容量中に懸濁する。保温媒体中の組織の最終濃度は 10 mg / 管である。

この飽和実験 (saturation experiments) では、この反応管は 0 . 1 mL の各種濃度 (0 . 06 ~ 8 nM) の [³H] 8 - O H - D P A T、0 . 1 mL の反応緩衝液 0 . 1 mL または 5 - H T (10⁻⁵ M、非特定結合の測定のため) および 0 . 8 mL の組織を含有している。

置換実験 (displacement experiments) をスレイトおよびペロウトカ (S l e i g h t および P e r o u t k a) による記載 (N a u n y n - S c h m i e d e b e r g s A r c h . P h a m a c o l . , 343 , 106 - 116 , 1991) のように実施する。検討すべき生成物の希釈物の全ては、この反応緩衝液中で行なう。これらの反応管は、0 . 1 mL の [³H] 8 - O H - D P A T (0 . 2 nM)、0 . 1 mL の試験生成物 6 ~ 7 濃度 (連続 1 / 10 希釈) および 0 . 8 mL の組織を含有している。もし生成物の推定親和性がナノモル範囲以内であるならば、テストされる最低濃度は 10⁻¹¹ M であり、もし生成物が低い想定親和性を有するならば、テストされる最高濃度は 10⁻⁴ M である。これらの反応管は 23 で 30 分間保温し、ついでワットマン GF / B フィルター上で減圧下で急速濾過し、このチューブを T r i s - H C l 緩衝液 [50 mM、pH 7 . 4 (25)] 2 × 5 mL を用いて洗浄する。フィルター上に回収された放射能を液体シンチレーションにより 4 mL のシンチレーション液 (E m u l s i f i e r S a f e、P a c k a r d) を添加して分析する。これら全ての実験は 3 重に行い、少なくとも 3 回繰り返す。

解離定数 (K_D) および放射性リガンドに対する結合部位の最大数 (Bmax) は、E B D A / リガンド非直線回帰プログラムを用いた飽和実験から見積もる。この方法では、H i l l 係数の値が単一性 (unity) と異なることを受け入れる。

この置換実験の場合のデータは、1 - サイトおよび 2 - サイトモデルでそれぞれ分析され

10

20

30

40

50

、2 - サイトモデルが1 - サイトモデルよりも、得られるデータの一層代表的であるかどうかを、この計算されたFが決定することを可能にする。この pK_i 値は3ないし5の実験の平均 \pm SEMの形で与えられる。

例として表1には、バスピロン(Buspirone)との対比における、この発明のいくつかの誘導体についての5-HT_{1A} pK_i 値を示す。

表1：5-HT_{1A}受容体に対する親和性

化合物No.	pK_i	
1	9.26	10
3	9.62	
4	9.57	
9	8.34	
10	10.49	20
11	9.88	
12	8.19	
13	8.58	
14	9.57	
15	8.55	
16	9.36	30
21	8.58	
22	9.50	
23	9.04	
24	9.10	
25	9.14	
26	9.19	40
27	9.23	
28	9.07	
30	8.48	
Buspirone	7.65	

この試験の結果は、一般式Iで表される化合物が5-HT_{1A}型セロトニン作動受容体に対して高度の親和性を有することを示す。

この発明の化合物の中心的活性は、5-HT症候群を惹起するそれらの能力について評価

されたものであり、この症候群は相互前足歩行 (reciprocal forepawtreading) (FPT)、下唇収縮 (lower-lip retraction) (LLR)、および平体体位 (flat body posture) (FBP) で特徴付けられる。

5-HT 症候群の評価の場合の実験を、F. C. コルペエルト (COLPAERT) らの記載 (Drug Dev. Res., 26, 21-48; 1992) による方法に従って雄ラット (Sprague Dawley) で行う。

対照生成物 (Buspirone) との比較における、この発明のいくつかの誘導体の場合の活性投与量 (ED_{50}) を例として表 2 に示す。

表 2: 5-HT 症候群

化合物 No.	ED_{50} : mg/kg ip		
	FBP	LLR	FPT
3	0.31	0.08	0.31
9	0.08	0.08	0.31
10	0.02	0.005	0.02
Buspirone	5.0	1.25	>40

上記テストの結果は、一般式 I の化合物が 5-HT_{1A} 型セロトニン作動性受容体に対する *in vitro* での高い親和性を有することを示している。In vivo では、それらはこれらの受容体のレベルでアゴニスト活性を示す。

したがって、この発明の化合物は不安、抑うつ、痛み、精神分裂症、アルツハイマー病、睡眠障害の治療に有用であり、食物摂取の調節に有用であり、胃分泌調節に有用であり、かつ高血圧または偏頭痛等の、脈管、心臓血管および脳血管障害の治療に有用である。

本発明の化合物は、Tリンパ球の増殖について活性であり、したがって HIV ウイルスの治療にも有用であり得る。

これらの活性成分を含有する医薬調製物は、経口、直腸または非経口投与用に処方でき、例えばカプセル、錠剤、顆粒、ゼラチンカプセル、溶液、シロップまたは経口懸濁物の形態で処方でき、かつ適当な賦形剤を含有することができる。

他の胃薬剤的および治療的に許容される活性成分をこれらと併用することも、また可能である。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 491/056	(2006.01)	C 0 7 D 491/056

- (72)発明者 フォール, クリスチャン
フランス国ツールーズ、リュ、エロルド、 1 6
- (72)発明者 クーレ, フランソワーズ
フランス国コランサック、シュマン、ド、ティル
- (72)発明者 デュボン - バスレーグ, エリザベート
フランス国カストル、リュ、テロン - ペリエ、 2 3
- (72)発明者 コーク, ウーター
フランス国ビビエ - レ - モンターニュ、ロティスマン、レ、ミニョナード

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平 0 1 - 1 1 7 8 7 5 (J P , A)
特開平 0 5 - 1 7 0 7 4 3 (J P , A)
特開平 0 6 - 0 0 9 6 4 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D253/06
A61K 31/53
C07D403/12
C07D405/12
C07D491/056
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)