

(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 1

C07D 253/06	(2006.01)	C 07 D 253/06	F
A61K 31/53	(2006.01)	A 61 K 31/53	
A61P 25/24	(2006.01)	A 61 P 25/24	
A61P 25/22	(2006.01)	A 61 P 25/22	
A61P 25/28	(2006.01)	A 61 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) 國際出願番号	PCT/FR1995/001589
(87) 國際公開番号	W01996/016949
(87) 國際公開日	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	ピエール、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、 ガヌス、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、ジュルーフェ リー、7

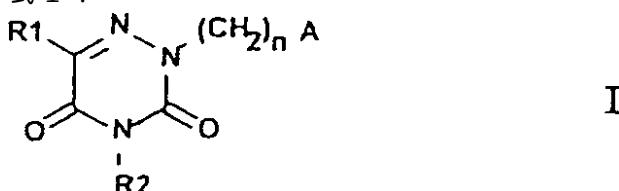
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規3, 5-ジオキゾー(2H, 4H)-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 :

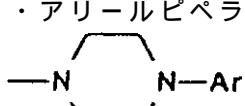


[式中、R1は水素、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル(C₁ - C₄アルキル)またはフェニル基を示し、このフェニル環は(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから選択される1種または2種以上の基により置換されていてもよく

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

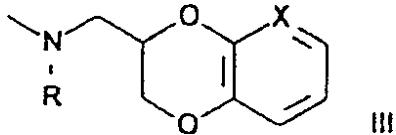
- ・アリールピペラジノ II



10

(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、ヒドロキシリ、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ド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、または不斉炭素を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】

R1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、ヒドロキシリ、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】

AにおけるAr基が(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ヒドロキシリ、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・塩酸塩、
- ・4-メチル-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-(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・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、
- ・4,6-ジメチル-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-ジメチル-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン、

20

30

40

50

) プチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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) プチル
) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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) 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、
 · 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、
 · 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、
 · 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
 · 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 - (2 H , 4 H) - 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) プチル) -
 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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) プチル) -
 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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) プチル) -
 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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) プチル
) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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) プチル
) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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 - (2 H , 4 H) - 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
 ディノ) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 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 - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン、
 · 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、
 · 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。
 【請求項 5】
 a) 一般式 I V

IV

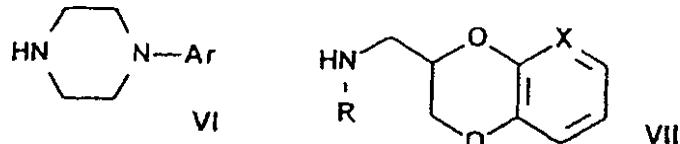
[式中、R1は請求項 1 ~ 3 のいずれかで定義したと同じ]
 にて表される化合物を、式 V

Hal - (CH₂)_n - Hal'

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



[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；

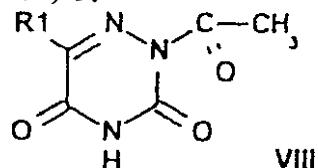
c)誘導体R₂Y(式中、R₂は請求項1～3のいずれかにおいて定義したものと同じであり、Yは塩素、臭素またはヨウ素を示す)を用いてアルキル化を行う(R₂は水素ではない)；ことを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の調製法。

【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VII



[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)次いで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、適當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-(2H,4H)-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(bu-spiro-ne)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, Medicine / Sciences 1993, 9, 21-30)。かくして過去数年の間に、5HT

40

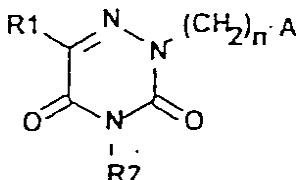
50

$_{1A}$ 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. P e e r 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：



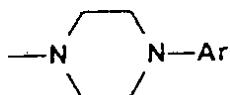
[式中、-R₁は水素、(C₁-C₄)アルキル、フェニル(C₁-C₄)アルキル)またはフェニル基を示し、このフェニル環は、(C₁-C₃)アルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメチルまたはハロゲン等の1種または2種以上の基により任意に置換されてなり、

-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、

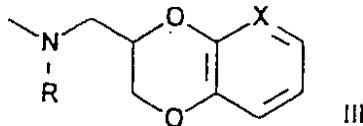
-Aは

・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)、

・ベンゾジオキサンイルメチルアミノまたはピリドジオキサンイルメチルアミノIII



(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。

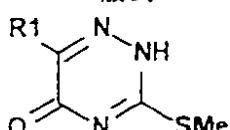
特にnは2、3または4の値を取ることができる。

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。

・方法A

この方法の特徴はつぎのようである：

1-一般式IV



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

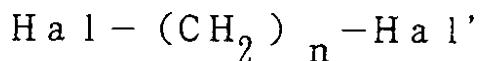
10

20

30

40

50

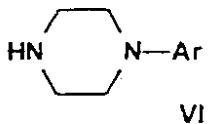


V

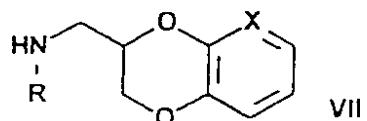
[式中、nは式Iで定義したと同じであり、HalおよびHal'はハロゲン、好ましくはHalの場合には塩素、Hal'の場合には臭素をそれぞれ示す]

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



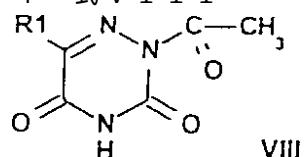
[式中、Ar、RおよびXは式I、IIおよびIIIにおいて定義したと同じ]にて表される誘導体で処理する。この反応は、トリエチルアミンの存在下、トルエンまたはキシレンまたはブタノール中で加熱して遂行する。

3 - 誘導体R₂Y(式中、R₂は式中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。

・方法B

この方法の特徴はつきのようである：

1 - 式VIII



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R₂Y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。

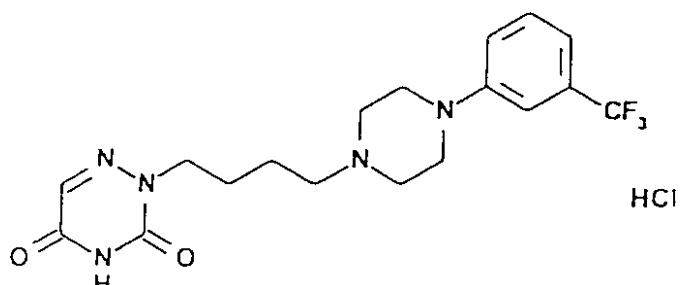
上記方法に使用する原材料は市販から入手可能か、または当業者には文献記載の方法により容易に得られる。

40

本発明をつき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・塩酸塩 1 (方法A)



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

3 - メチルチオ - 5 - オキソ - (2 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン (11 . 45 g ; 0 . 08 mol) の DMF (100 mL) 溶液、 DMF (40 mL) 中の 60 % 水素化ナトリウム (3 . 52 g ; 0 . 088 mol) パラフイ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 - プロモ - 4 - メチルチオ - 5 - オキソ - (2 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン (11 . 45 g ; 0 . 08 mol) を添加する。

室温で1時間攪拌後、1-プロモ-4-クロロブタン(15g; 0.088mol)を添加し、一昼夜攪拌する。減圧下で濃縮・乾燥後、残渣を水(20mL)中に摂取し、メチレンクロライド(2×50mL)で抽出する。有機相をNa₂SO₄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(12.4g)の形で得られる。

T L C : M e r c k 60E254 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

R f = 0 . 3 3

b) 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 1 b

上記化合物 1 a (16 g) を 2 N 塩化水素酸 (80 mL) 中、 100° 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° での乾燥により、上記化合物 1 b (2.62 g) が得られる。

m . p . = 9 3

T L C : M e r c k 60F254 シリカゲル

C H C l₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 35

c) 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-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾン・塩酸塩 1

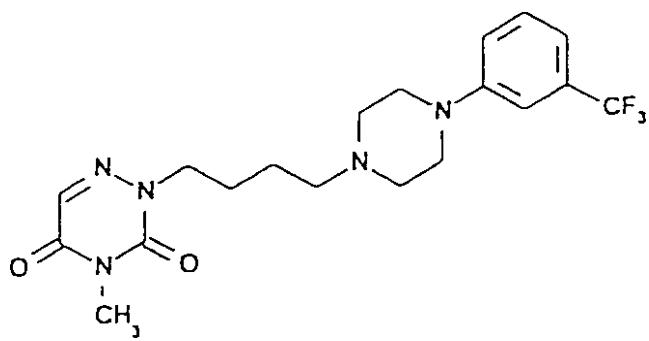
上記化合物 1 b (6 . 6 7 g ; 0 . 0 3 3 m o L) および 4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (1 5 . 3 g ; 0 . 0 6 6 m o L) を 1 2 0 - 1 3 0 ℃ で 7 時間加熱して乾燥させる。キシレン (4 0 m L) を加えて還流下でさらに 1 時間、加熱する。冷却および減圧下での濃縮・乾燥後、残渣を水 (3 0 m L) およびエチルエーテル (2 × 1 0 0 m L) 中に溶解する。有機相を N a₂S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮・乾燥させる。得られた油分をエチルエーテル (5 0 m L) 中に溶解し、エチルエーテル (2 0 m L) 中の塩酸を滴下して補給する。エタノール (5 0 m L) から結晶化される固体分を排液 (drained) する。濾過後、エチルエーテルで洗浄し、減圧下 8 0 ℃ で乾燥すると、上記化合物 1 (3 . 7 7 g) が得られる。

m, p = 2 0 0

T L C : M e r c k 60F254 シリカゲル

C H C l₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 27

実施例 2 : 4 - メチル - 2 - (4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) 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 2



上記化合物1(3.77g; 0.009mol)をDMF(50mL)中の60%水素化ナトリウム(0.77g; 0.019mol)パラフイ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(1.4g; 0.01mol)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(100mL)中に溶解し、エチルエーテル(2×50mL)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 60° 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

C H C l₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 52

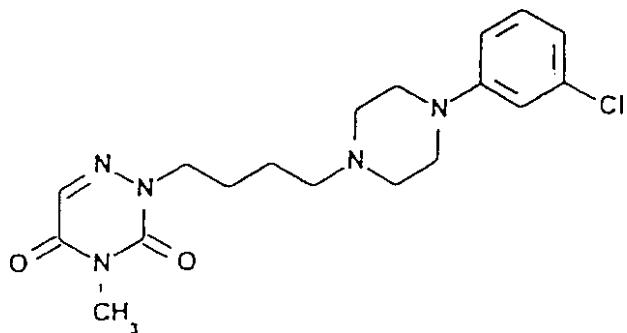
実施例3：4-メチル-2-(4-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジノ)ブチル)-3,5-ジオキソ-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン塩酸塩 3 エチルエーテル(40mL)中に溶解した上記化合物2(1.9g)を塩化水素酸のエチルエーテル溶液を用いて補給する。得られる白色沈殿物を濾過後、エタノール(60mL)から再結晶し、かつ減圧下80℃で乾燥すると、化合物3(1.5g)が得られる。

m . p . = 2 2 5

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

C H C l₃ - M e O H 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) プチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアゾン 4 (方法 B)



a) 2 - アセチル - 3 , 5 - デオキソ - (1 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 4a
アザウラシル (50 g) を還流無水酢酸 (300 mL) 中、80 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 (300 mL) でペースト化すると化合物 4a (6.2 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

C H C l₃ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 0 . 38

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 (1.55 g; 0.01 mol) を DMF (25 mL) 中の 60% 水素化ナトリウム (0.44 g; 0.011 mol) 懸濁物中に滴下する。室温で 1 時間攪拌後、ヨードメタン (1.56 g; 0.011 mol) 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(0.2g)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(5mL)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Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮・乾燥する。トルエン(7mL)から再結晶し50で乾燥すると、上記化合物4b(0.74g)が得られる。

m.p.=173

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃-MeOH 95-5; Rf=0.49

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

DMF(70mL)中の上記化合物4b(7.11g; 0.056mol)をDMF(25mL)中の60%水素化ナトリウム(2.46g; 0.062mol)懸濁物中に添加する。室温で2時間攪拌後、1-ブロモ-4-クロロブタン(10.55g; 0.062mol)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(15mL)中に溶解し、エチルエーテル(2×50mL)で抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、さらに減圧下で濃縮・乾燥すると油状の化合物4cが得られる。

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

トルエン-酢酸エチル 70-30; Rf=0.47

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-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン 4

上記化合物4c(5.5g; 0.025mol)および4-(3-クロロフェニル)ピペラジン(9.83g; 0.05mol)をトリエチルアミン(10mL)の存在下で還流ブタノール(150mL)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(2×50mL)で抽出する。Na₂SO₄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(70mL)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(4.24g)が得られる。

m.p.=60-62

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃-MeOH 95-5; Rf=0.41

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-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン・塩酸塩 5

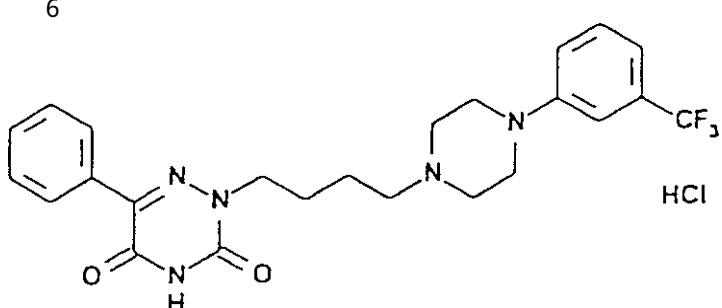
上記化合物4(2.5g)をエタノール(50mL)中に溶解し、飽和塩化水素酸/エタノール溶液で補給する。濾過後、沈殿を沸騰エタノール(50mL)でペースト化し、液切り(drained)し、エチルエーテルで洗浄し、さらに減圧下80で乾燥すると化合物5(2.68g)を与える。

m.p.=239

TLC: Merck 60F254 シリカゲル

CHCl₃-MeOH 95-5; Rf=0.43

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-(2H,4H)-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 - フエニル - (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 . = 1 0 0

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 . 4 2

実施例 7 : 4 - メチル - 6 - フエニル - 2 - (4 - (3 - トリフォ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。

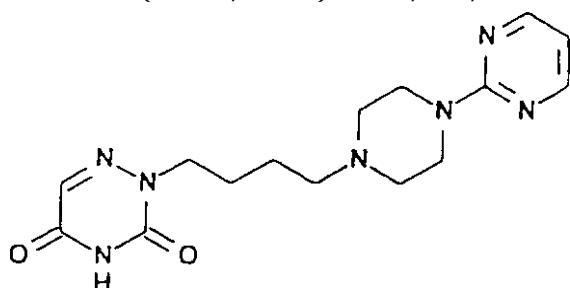
m . p . = 8 9

10

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

トルエン - ジオキサン - トリエチルアミン 8 0 - 1 5 - 5 ; R f = 0 . 4 9

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



20

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 . = 1 3 9

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 0 - 1 0 ; R f = 0 . 2 9

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。

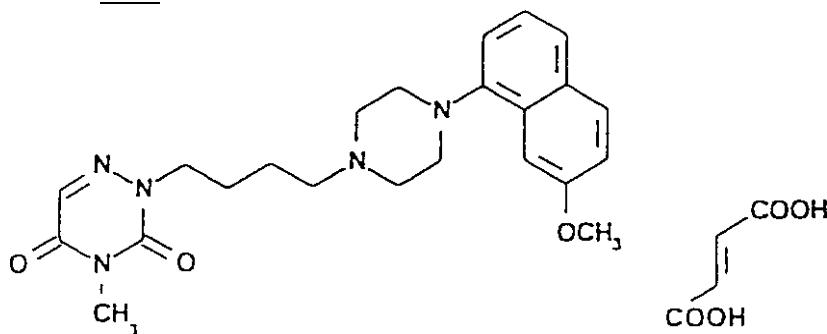
30

m . p . = 9 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 . 4 0

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 1 0



40

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。

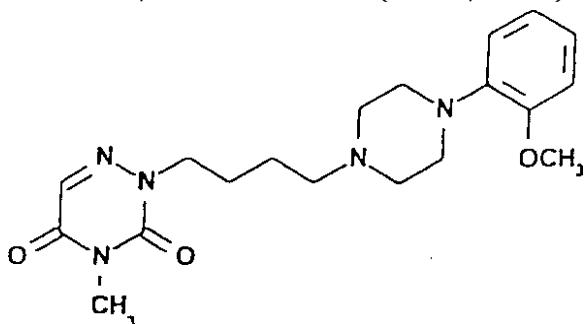
m . p . = 1 7 2

T L C : M e r c k 6 0 F 2 5 4 シリカゲル

C H ₂ C l ₂ - M e O H 9 0 - 1 0 ; R f = 0 . 6 8

50

実施例 11 : 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 - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 11



10

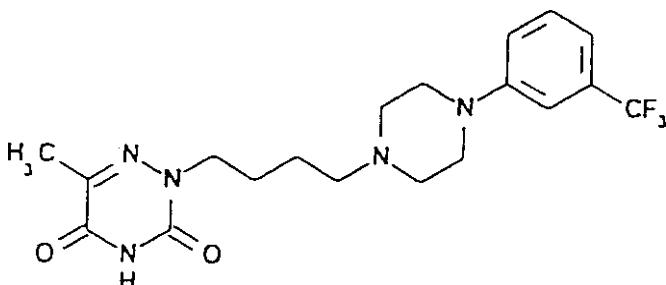
この化合物は段階 a) で 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンを用いて実施例 4 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 72 - 74

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 31

実施例 12 : 6 - メチル - 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 12



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 - トリアジンを用いて実施例 1 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 123

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

30

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 30

実施例 13 : 4 , 6 - ジメチル - 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 13

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 12 から調製される。

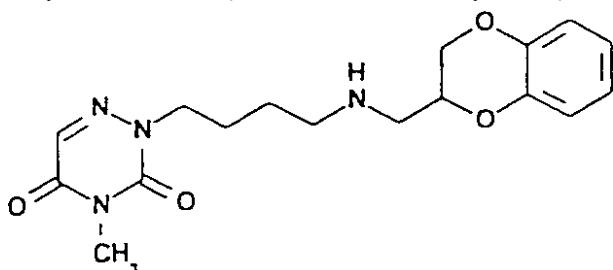
m . p . = 208

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 66

実施例 14 : 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 - (2 H , 4 H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 14

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。

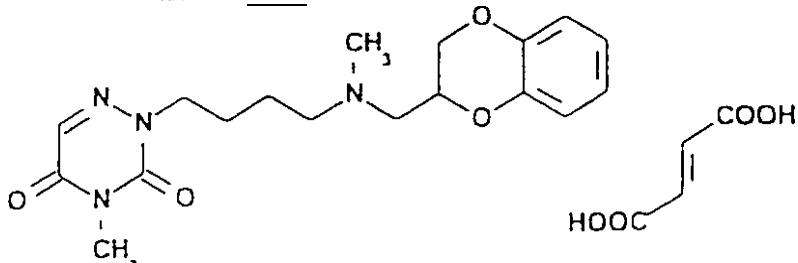
m . p . = 70 - 72

50

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2H , 4H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 15



10

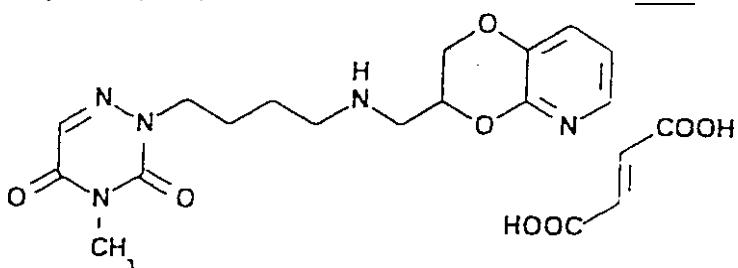
ギ酸 (4.8 mL) 中の上記化合物 14 (1.8 g) を 37% ホルムアルデヒド (5.0 mL) を用いて 100 度で 10 時間処理する。減圧下で濃縮・乾燥後、残渣を水中に溶解し、pH 1.1 にアルカリ化し、さらに酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出する。Na₂SO₄ で乾燥した有機相を減圧下で濃縮・乾燥し、シリカ上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 CH₂Cl₂MeOH 95 - 5) により精製する。フマル酸による塩形成により、上記化合物 15 (0.18 g) が得られる。

m.p. = 135

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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) ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - (2H , 4H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン・フマル酸塩 16



30

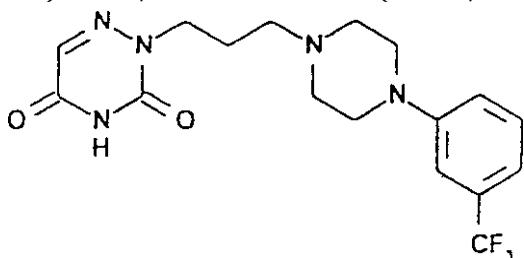
この化合物は段階 d) で 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ジオキシノ - [2 , 3 - b] - ピリジン - 2 - イルメチルアミンを用いて実施例 4 記載の方法に従って得られる。

m.p. = 147 - 148

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH 90 - 9 - 1 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 17



40

この化合物は段階 1a) 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。

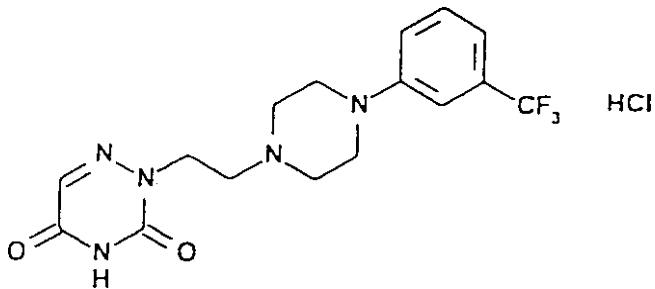
m.p. = 140

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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

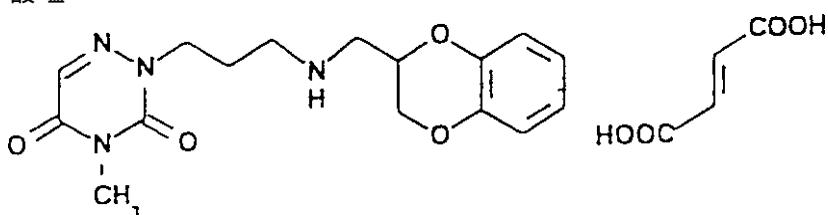
この化合物は段階 1 a) で 1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを用いて実施例 1 に従って得られる。

m . p . = 250

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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

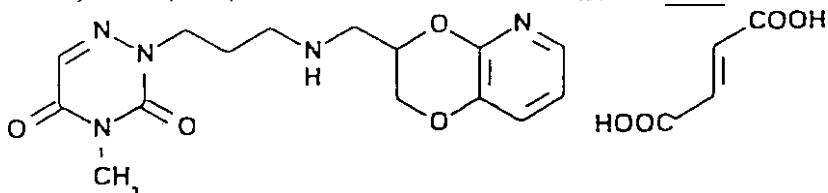
この化合物は段階 4 c) で 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンおよび段階 4 d) で 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメチルアミンを用いて実施例 4 記載の方法に従って得られる。

m . p . = 161

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 20 ; Rf = 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



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。

m . p . = 156

TLC : Merck 60 F 254 シリカゲル

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 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) ピチル) - 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 60 F 254 シリカゲル

40

50

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 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) ピペラジンを用いて実施例 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

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 23

この化合物は段階 d) で 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ピペラジンを用いて実施例 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

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 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) ピペラジンを用いて実施例 4 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 104

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 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) ピペラジンを用いて実施例 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

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 26

この化合物は段階 d) で 4 - (4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) ピペラジンを用いて実施例 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

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH 90 - 10 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 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) ピペラジンを用いて実施例 4 記載の方法に従って調製される。

m . p . = 95

TLC : Merck 60F254 シリカゲル

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 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 - (2H , 4H) - 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) ピペラジンを用いて実施例 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

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ - MeOH Rf = 0.40

10

20

30

40

50

実施例 29 : 4 - メチル - 2 - (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) ピペラジンを用い、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 - (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

10

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

CHC1₃ - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0 . 40

この発明の化合物を薬理学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 le i g h t および Peroutka) による記載 (Naunyn - Schmiedebergs Arch . Pharmacol . , 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 Tris - HCl 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、Tris - HCl [50 mM, pH 7 . 4 (25)] 中にパルジリン (10⁻⁵ M) 、CaCl₂ (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。

20

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 - OH - DPAT 、 0 . 1 mL の反応緩衝液 0 . 1 mL または 5 - HT (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。

30

置換実験 (displacement experiments) をスレイトおよびペロウトカ (S le i g h t および Peroutka) による記載 (Naunyn - Schmiedebergs Arch . Pharmacol . , 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 - OH - DPAT (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 Tris - HCl 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 (Emulsifier Safe, Packard) 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。

40

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 (B_{max}) は、EBDA / 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、Hill 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

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pKi値は3ないし5の実験の平均±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}pKi値を示す。

表1：5-HT_{1A}受容体に対する親和性

化合物No.	pKi	
1	9. 26	10
3	9. 62	
4	9. 57	
9	8. 34	
10	10. 49	
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	
27	9. 23	
28	9. 07	40
30	8. 48	
<u>Buspirone</u>	<u>7. 65</u>	

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 50

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

10

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

20

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。

30

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。

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、16
- (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 デュポン - パスレーグ , エリザベート
フランス国カストル、リュ、テロン - ペリエ、23
- (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、ミニヨナード

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平01-117875(JP,A)
特開平05-170743(JP,A)
特開平06-009641(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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