

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4454848号
(P4454848)

(45) 発行日 平成22年4月21日(2010.4.21)

(24) 登録日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 253/06	(2006.01)	C O 7 D 253/06	B
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	

請求項の数 10 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-516955 (P2000-516955)	(73) 特許権者	500033483
(86) (22) 出願日	平成10年10月14日 (1998.10.14)		ビエール、ファーブル、メディカマン
(65) 公表番号	特表2001-520223 (P2001-520223A)		フランス国ブローニュ、ピヤンクール、ブ
(43) 公表日	平成13年10月30日 (2001.10.30)		ラス、アベル、ガンズ、45
(86) 国際出願番号	PCT/FR1998/002207	(74) 代理人	100064285
(87) 国際公開番号	W01999/020613		弁理士 佐藤 一雄
(87) 国際公開日	平成11年4月29日 (1999.4.29)	(74) 代理人	100067079
審査請求日	平成17年10月14日 (2005.10.14)		弁理士 小野寺 捷洋
(31) 優先権主張番号	97/12954	(74) 代理人	100091487
(32) 優先日	平成9年10月16日 (1997.10.16)		弁理士 中村 行孝
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100094640
			弁理士 紺野 昭男
		(72) 発明者	ジャン-フランソワ、パトワゾー
			フランス国カストル、リュ、ジュール、フェ
			リ、7
			最終頁に続く

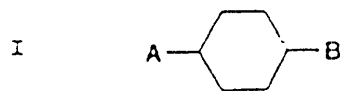
(54) 【発明の名称】 5-HT1Aレセプターのリガンドとしての1,4位-二官能基化シクロヘキサン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式 I に対応する新規な二官能基化シクロヘキサン誘導体または薬学的に受容可能な酸による一般式 I の化合物の塩：

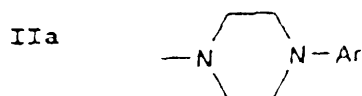
【化1】



上式において、

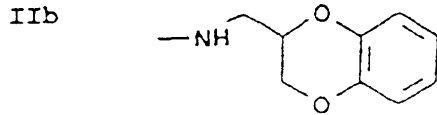
A は、下記の II a 型、II b 型の基：

【化2】



(ただし、Ar は、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、トリフルオロメチルまたはハロゲン₁つまたは複数の基により必要に応じて置換される芳香族基の構造を表す)

【化3】

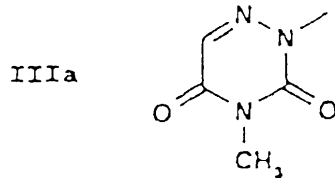


を表し、

Bは、下記のタイプの複素環状基：

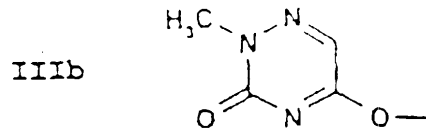
2位に置換基を有する3,5-ジオキソ-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン(II Ia)

【化4】



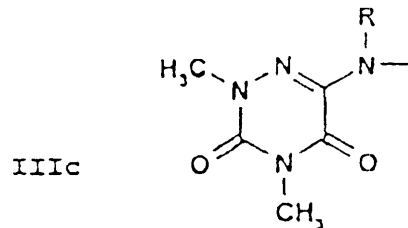
5位に置換基を有する3-オキソ-(2H)-1,2,4-トリアジン(III b)

【化5】



3,5-ジオキソ-6-アミノ-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン(III c)

【化6】



(ただし、RはC₁~C₃アルキル基を表す)

を表わし、

式Iの化合物は、「cis」異性体または「trans」異性体の形態または非対称炭素を有する化合物の鏡像異性体の形態である。

【請求項2】

芳香族基が、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、トリフルオロメチルまたはハロゲンの1つまたは複数の基により必要に応じて置換されるフェニルまたはピリミジニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項1または2に記載の化合物：

- ・ cis - 2 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン = フマレート
- ・ trans - 2 - [4 - [(2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) アミノ] シクロヘキシル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン = ヘミフマレート
- ・ cis - 4 - メチル - 2 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン
- ・ trans - 4 - メチル - 2 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 -

10

20

30

40

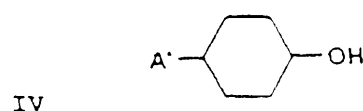
50

- イル)シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
- ・trans-4-メチル-2-[4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
 - ・trans-4-メチル-2-[4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
 - ・trans-2-[4-[4-(4-クロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
 - ・trans-2-[4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
 - ・trans-2-メチル-5-[4-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-2-メチル-5-[4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-2-メチル-5-[4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-2-メチル-5-[4-[4-(4-クロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-2-メチル-5-[4-[4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-2-メチル-5-[4-[4-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-2-メチル-5-[4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-5-[4-[(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)アミノ]シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン
 - ・trans-6-((4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル)メチルアミノ)-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
 - ・cis-6-((4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル)メチルアミノ)-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン。

【請求項4】

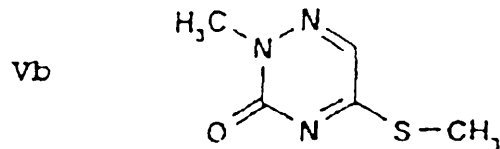
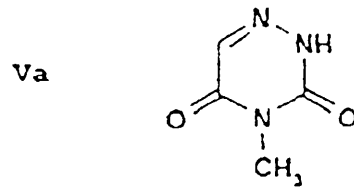
請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物を調製するための方法であって、下記の一般式IVの誘導体:

【化7】



(ただし、A' は、上記の I I a 基または I I b 基を表す)
を、下記の V a 型または V b 型の中間体：

【化 9】



10

で処理する方法：

ただし、誘導体 I V と V a との縮合は、ミツノブ反応の条件に従って行われる、そして誘導体 I V と V b との縮合は、水素化ナトリウムまたはカリウム = t e r t - ブトキシドの存在下、ジオキサン中または T H F 中で行われる。

【請求項 5】

20

5 - H T _{1 A} レセプターのアゴニストを必要とする疾患を処置するときを使用することができる医薬品としての請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

不安、うつ病、痛み、神経変性、精神分裂病、アルツハイマー病および睡眠障害、食物摂取の抑制、胃液分泌の抑制の処置、ならびに血管障害、心臓血管障害および脳血管障害の処置のために有用な新規な医薬品としての請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含むことを特徴とする薬学的組成物。

30

【請求項 8】

任意の適切な賦形剤との組合せで、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

別の有効成分との組合せで、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含むことを特徴とする、5 - H T _{1 A} レセプターのアゴニストを必要とする疾患の処置のための請求項 7 または 8 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

別の有効成分との組合せで、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含むことを特徴とする、不安、うつ病、痛み、神経変性、精神分裂病、アルツハイマー病および睡眠障害、食物摂取の抑制、胃液分泌の抑制の処置、ならびに血管障害、心臓血管障害および脳血管障害の処置のための請求項 7 または 8 のいずれかに記載の薬学的組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明の内容は、新規な 1, 4 - 官能基化シクロヘキサン誘導体、その調製、およびヒトの治療におけるその適用である。

【0002】

【背景技術】

5 - H T _{1 A} レセプターは、高血圧、性的機能障害、食欲不振および記憶などの様々な病

50

態においてその役割が主張されている。しかし、5-HT_{1A}レセプターの関与が示唆されているその主な標的は、不安およびうつ病などの中枢神経系の障害である。動物モデルでの試験および臨床研究により支持される仮説によって、これらの病態のより効果的な処置は、非常に選択的で、かつ非常に効果的な高親和性の5-HT_{1A}アゴニスト化合物により予想され得ることが示唆されている。

【0003】

3,5-ジオキソ-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン誘導体および3,5-ジオキソ-6-アミノ-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン誘導体が、本出願人により以前に特許請求されている(フランス国特許第2,707,294号(06/07/93)および同第2,727,682号(02/12/94))。

10

【0004】

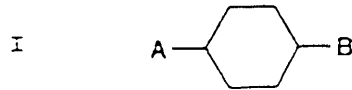
発明の開示

本発明の化合物は、高い選択性との組合せで5-HT_{1A}レセプターに関するその強力な親和性、特にD₂レセプターおよび₁レセプターに関するその強力な親和性、および大きな固有的な活性を特徴とする。

【0005】

本発明の化合物は、下記の一般式Iに対応する：

【化12】

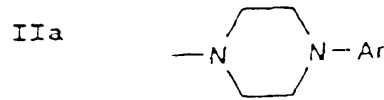


20

上式において、

Aは、下記のIIa型、IIb型の基：

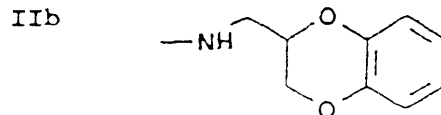
【化13】



(ただし、Arは、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、トリフルオロメチルまたはハロゲンなどの1つまたは複数の基により必要に応じて置換されるフェニルまたはピリミジニルなどの芳香族型の構造を表す)

30

【化14】



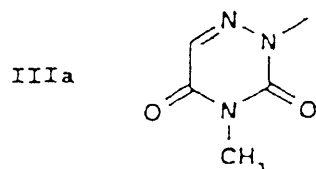
を表し、

Bは、下記のタイプの複素環状基を表す：

2位に置換基を有する3,5-ジオキソ-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン(IIa)

40

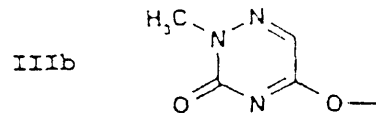
【化15】



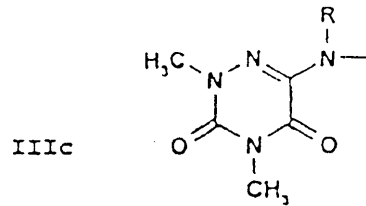
5位に置換基を有する3-オキソ-(2H)-1,2,4-トリアジン(IIIb)

【化16】

50



3,5-ジオキソ-6-アミノ-(2H,4H)-1,2,4-トリアジン(IIIc)
【化17】



10

(ただし、RはC₁~C₃アルキル基を表す)。

【0006】

本発明は、薬学的に受容可能な酸による一般式Iの化合物の塩を包含する。さらに、本発明は、様々な「cis」異性体および「trans」異性体、ならびに非対称炭素を有する化合物の様々な鏡像異性体を包含する。

【0007】

20

合成

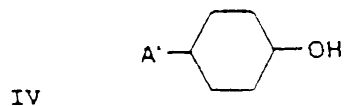
本発明の化合物は、下記の合成経路を使用することによって、あるいは当業者に知られている合成方法を使用することによって合成することができる。

【0008】

方法1

一般式Iの化合物の合成は、下記の一般式IVの誘導体：

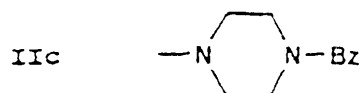
【化18】



30

(ただし、A'は、上記のIIa基またはIIb基あるいは下記のIIc

【化19】

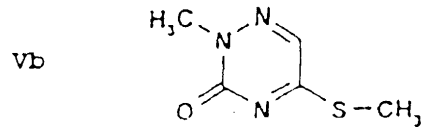
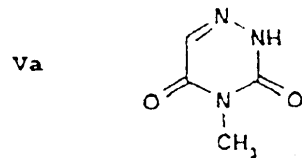


を表す)

を、下記のVa型またはVb型の中間体：

【化20】

40



10

と縮合することを特徴とする。

【0009】

中間体IV(ただし、A' = I I c)は、化合物Iを得るためにVa型の誘導体とカップリングする場合に都合よく使用される：この場合、AはI I aを表し、Arは必要に応じて置換されたピリジニル基を表す。中間体IV(ただし、A' = I I c)とVaとの縮合から得られる化合物は、例えば、メタノール中においてクロロギ酸 - クロロエチルで処理し、次いで必要に応じて置換された2 - クロロピリミジンと、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、トルエン中で縮合することによって脱ベンジル化される。

【0010】

20

誘導体IVとVaとの縮合は、ミツノブ反応の条件に従って行うことができる。

【0011】

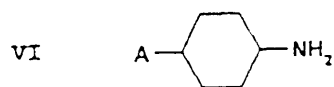
誘導体IVとVbとの縮合は、水素化ナトリウムまたはカリウム = t e r t - ブトキシドなどの塩基の存在下、ジオキサン中またはTHF中で行うことができる。

【0012】

方法2

方法2による一般式Iの化合物の合成は、下記の一般式V Iの誘導体：

【化21】

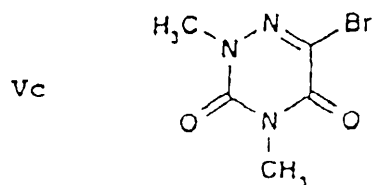


30

(ただし、Aは上記と同じ意味を有する)

を、下記の一般式V cの中間体：

【化22】



40

で処理することを特徴とする。

【0013】

この縮合は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ブタノール中で行われる。

【0014】

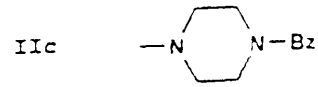
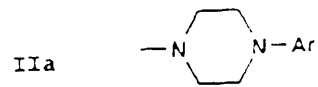
方法1または方法2に従って得られ、非対称炭素を有する化合物の鏡像異性体の分離は、必要に応じて、一般には、キラルカラムでの液体クロマトグラフィーによって最終生成物に対して行われる。

【0015】

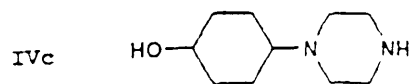
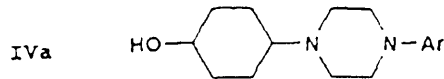
アルコールIVの合成

50

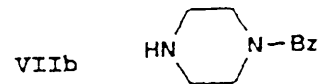
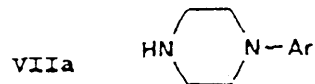
a) A' が下記の I I a 基または I I c 基である場合
【化 2 3】



その対応する下記のアルコール I V a または I V c :
【化 2 4】

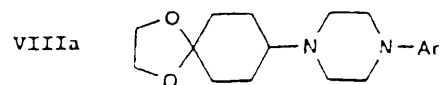


は、下記のピペラジン V I I a または V I I b :
【化 2 5】

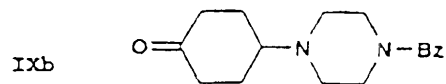
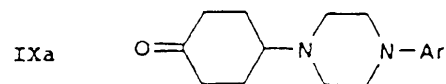


を、シクロヘキサジオン = モノエチレン = ケタールと還元剤 (ジクロロメタン中の NaBH(OAc)₃、またはエタノール中の NaBH₃CN など) の存在下で縮合して、下記の間体 V I I I a または V I I I b :

【化 2 6】



にし、これを塩酸などの水性媒体中で加水分解して、下記のケトン I X a または I X b :
【化 2 7】



することによって得ることができる。

【0016】

ケトン I X a は、エタノール中の NaBH₄ などの還元剤によりアルコール I V a に還元され、「trans」アルコール I V a が優先的に得られる。あるいは、THF 中で L S

10

20

30

40

50

選択剤 (L S - s e l e c t r i d e) による還元により、「 c i s 」アルコール I V a が優先的に得られる。

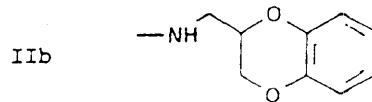
【 0 0 1 7 】

ケトン I X b は、上記と類似する方法で還元され、次いで、例えば、クロロギ酸 - クロロエチルとメタノール中で処理することによって脱ベンジル化され、アルコール I V c にされる。このアルコールは、必要に応じて置換された 2 - クロロピリミジンと、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、溶媒 (トルエンなど) 中で縮合されて、A r がピリミジニル型の基であるアルコール I V a にされる。

【 0 0 1 8 】

b) A ' が下記の I I b 基である場合

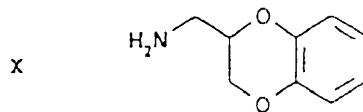
【 化 2 8 】



10

アルコール I V b は、下記のアミン X :

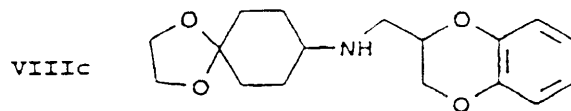
【 化 2 9 】



20

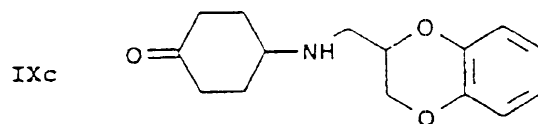
を、シクロヘキサンジオン = モノエチレン = ケタールと還元剤 (ジクロロメタン中の N a B H (O A c) ₃、またはエタノール中の N a B H ₃ C N など) の存在下で縮合して、下記の間合体 V I I I c :

【 化 3 0 】



にし、これを塩酸の水溶性媒体中で加水分解して、下記のケトン I X c :

【 化 3 1 】



30

することによって得ることができる。

【 0 0 1 9 】

ケトン I X c は、エタノール中の N a B H ₄ などの還元剤によりアルコール I V b に還元され、「 t r a n s 」アルコール I V b が優先的に得られる。あるいは、T H F 中で L S 選択剤による還元により、「 c i s 」アルコール I V b が優先的に得られる。

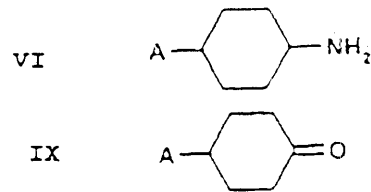
40

【 0 0 2 0 】

アミン V I の合成

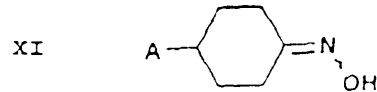
下記のアミン V I は、対応する下記のケトン I X から、このケトン水性 / アルコール性媒体中でヒドロキシルアミンで処理して下記のイミン X I にし、これを T H F 中の L i A l H ₄ などの水素化物で還元することによって得ることができる :

【 化 3 2 】



(ただし、Aは上記と同じ意味を有する)

【化33】



10

【0021】

中間体Vの合成

化合物VaおよびVcは、それぞれ、フランス国特許第2,727,682号(02/12/94)および同第2,707,294号(06/07/93)において本出願者により以前に開示された方法に従って合成される。

【0022】

化合物Vbは、下記の段階を特徴とするプロセス(スキーム1)に従って得ることができる。

20

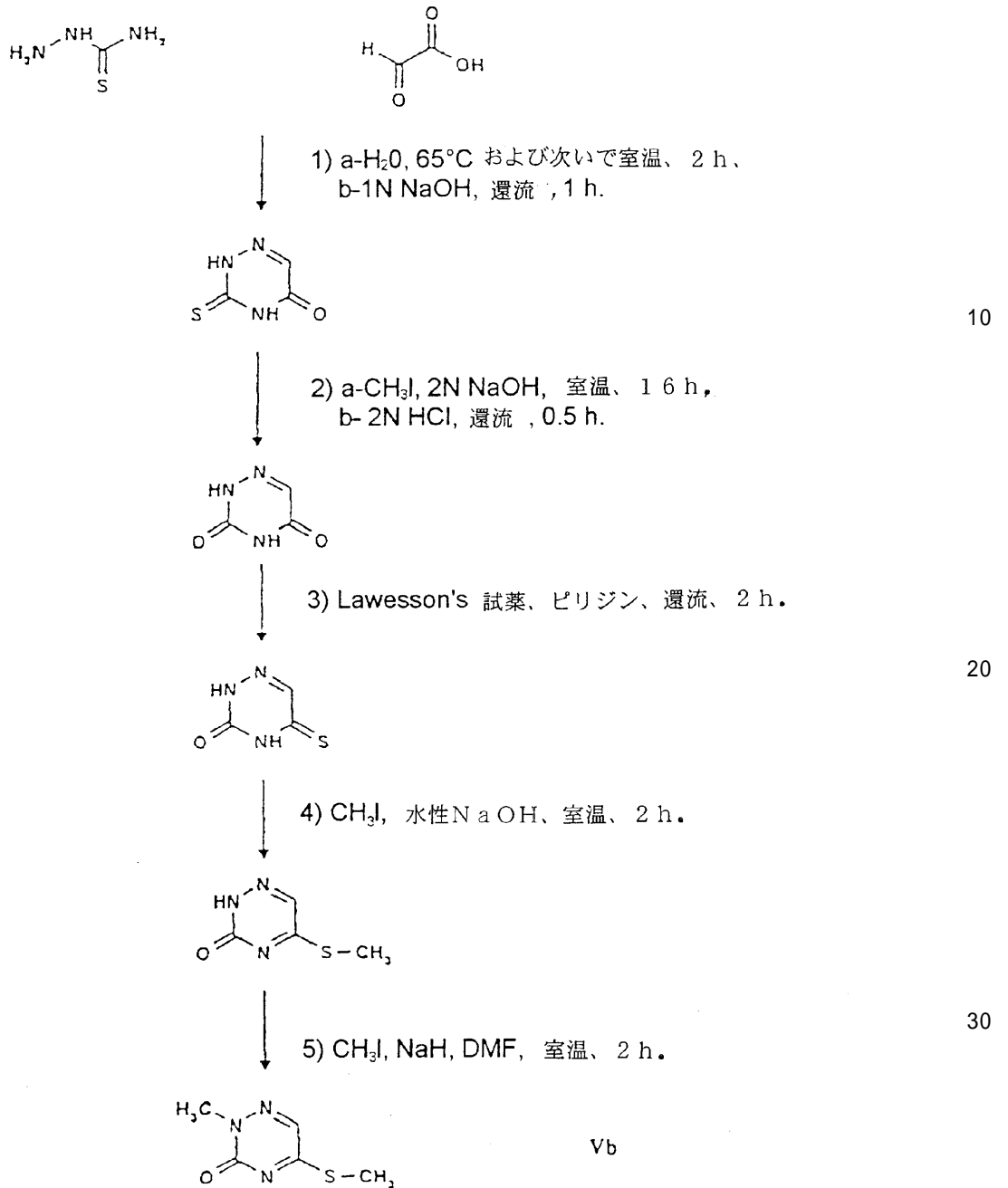
1. グリオキシル酸をチオセミカルバジドと縮合し、その後、水酸化ナトリウム溶液などの塩基処理を行うこと、
2. 塩基性水性媒体中でヨウ化メチルによりメチル化し、その後、塩酸などの酸処理を行うこと、
3. ローエソン(Lawesson)試薬の存在下、ピリジンなどの溶媒中で5位にイオウを導入すること、
4. 水酸化ナトリウム溶液などの塩基性水性媒体中でヨウ化メチルによりメチル化すること、
5. NaHの存在下、DMF中でヨウ化メチルにより2位をメチル化すること。

30

【0023】

化合物Vの合成(スキーム1)

【化34】



【0024】

下記の実施例は本発明を例示するが、本発明の範囲を限定しない。

【0025】

元素分析およびIRスペクトルおよびNMRスペクトルによって、本発明により得られた化合物の構造は確認される。

【0026】

実施例1: cis-2-[4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン=フマレート(1)

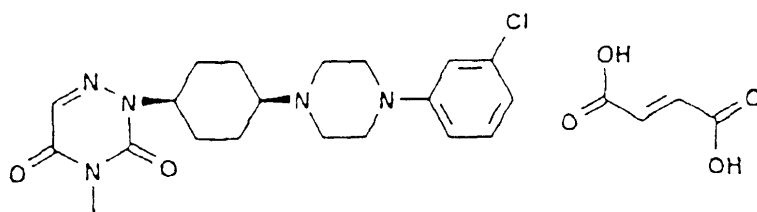
【化35】

10

20

30

40



【0027】

a) 2 - アセチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1 a)
 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (100 g、884 mmol) を 600 ml の無水酢酸中で 1.5 時間還流する。続いて、反応混合物を濃縮乾固し、得られた固体をトルエン中で粉砕する。ろ過およびトルエンによる洗浄を行った後、130.5 g のベージュ色の結晶を単離する。融点：148。TLC (60F254メルク (Merck) シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$ 、 $R_f = 0.68$ 。 10

【0028】

b) 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1 b)
 NaH (60% (鉍油中)、7 g、175 mmol) を不活性雰囲気下で DMF に懸濁する。化合物 1 a (25 g、161 mmol) を 200 ml の DMF に稀釈してゆっくり滴下する。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで CH_3I (15 ml、241 mmol) を加える。この混合物を室温で 3 時間攪拌する。 20

【0029】

反応混合物を濃縮乾固した後、得られた残渣を 190 ml のエタノールに溶解し、これに 1.5 g の p - トルエンスルホン酸を加える。この混合物を 5 時間還流し、次いで溶媒を減圧下で蒸発除去する。 20

【0030】

得られたオイルを H_2O に溶解し、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を MgSO_4 で乾燥し、次いで濃縮する。生じた沈澱をろ過して除き、エーテルで洗浄する。10.5 g の黄色結晶を単離する。融点：180。TLC (60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 70 / 30$ 、 $R_f = 0.46$ 。

【0031】

c) 1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) ピペラジン (1 c) 30
 シクロヘキサジオン = モノエチレン = ケタール (18.3 g、117.2 mmol) を 3 - クロロフェニルピペラジン (23 g、117 mmol) の存在下で 45 ml の $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ に加える。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 110 ml の無水アルコールを加え、その後、6 g の NaBH_3CN を加える。この反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。

【0032】

24 ml の水を使用して中和した後、チタン塩をろ過によって除く。ろ液を濃縮乾固し、得られたオイルをシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (溶出液、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 70 / 30$)。29.6 g のオイル (1 c) を回収する。TLC (60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 70 / 30$ 、 $R_f = 0.18$ 。 40

【0033】

d) 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキサノン (1 d)

化合物 1 c (29.6 g、88 mmol) を 125 ml の 6 N 塩酸の存在下で 195 ml のジオキサソニンに加え、次いで混合物を室温で 22 時間攪拌する。

【0034】

この反応混合物を NaOH で中和し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を MgSO_4 で乾燥し、次いで濃縮乾固する。得られたオイル (23.5 g) をさらに精製することな 50

く、次の工程で使用する。TLC (60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 95 / 5$ 、 $R_f = 0.36$ 。

【0035】

e) *trans*-4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノール(1e)

LiAlH_4 (3.4 g、89.8 mmol) を不活性雰囲気下で90 mlのTHFに懸濁する。化合物1dを41 mlのTHFに希釈し、滴下して加え、次いで混合物を2時間還流する。

【0036】

13 mlの水を使用して中和した後、反応混合物 MgSO_4 で乾燥する。無機物質をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固する。得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(溶出液、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$)。5.7 gのオイルを回収する。TLC (60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$ 、 $R_f = 0.28$ 。

【0037】

f) *cis*-2-[4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン=フマレート(1)

アルコール1e (0.96 g、3.25 mmol) を、トリフェニルホスフィン (0.86 g、3.27 mmol) および化合物1b (0.46 g、3.62 mmol) とともに不活性雰囲気下で12 mlのTHFに加え、氷浴で0℃に冷却する。DEAD (0.51 ml、3.23 mmol) を滴下して加え、次いで反応混合物の温度を室温に戻す。この混合物を室温で24時間攪拌し、次いで濃縮乾固し、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(溶出液、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 70 / 30$)。

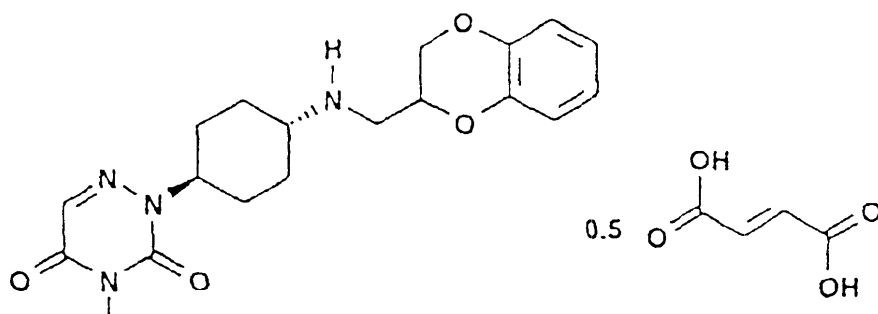
【0038】

エタノール中でフマル酸を用いて塩を形成させた後、0.16 gの白色結晶を単離する。融点：210℃。TLC (60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$ 、 $R_f = 0.68$ 。

【0039】

実施例2: *trans*-2-[4-[(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)アミノ]シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン=ヘミフマレート(2)

【化36】

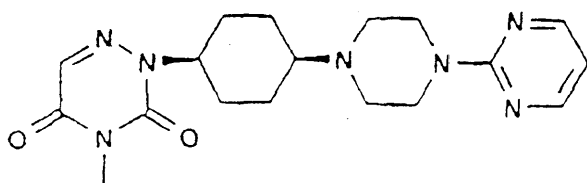


【0040】

この化合物は、実施例1に記載されるプロセスに従って、工程fで、4-[(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)アミノ]シクロヘキサノール(実施例1に記載されるプロセスに従って、工程eで、 NaBH_4 をEtOH中で使用して調製)の*cis*および*trans*の混合物(30/70)を使用して調製され、次いでメタノール中でフマル酸を用いて塩にされる。融点：238℃。TLC (60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$ 、 $R_f = 0.63$ 。

【0041】

実施例3：cis-4-メチル-2-[4-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(3)
【化37】



10

【0042】

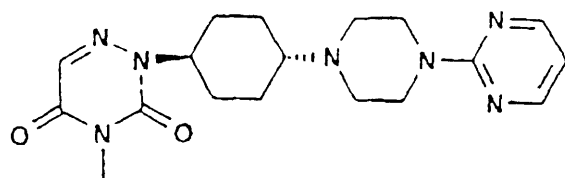
この化合物は、実施例2に記載されるプロセスに従って、4-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)シクロヘキサノール(実施例1に記載されるプロセスに従って、工程eで、NaBH₄をEtOH中で使用して調製)のcisおよびtransの混合物(30/70)を使用して調製される。融点：166。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:90/10、R_f=0.46。

【0043】

実施例4：trans-4-メチル-2-[4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(4)

20

【化38】



【0044】

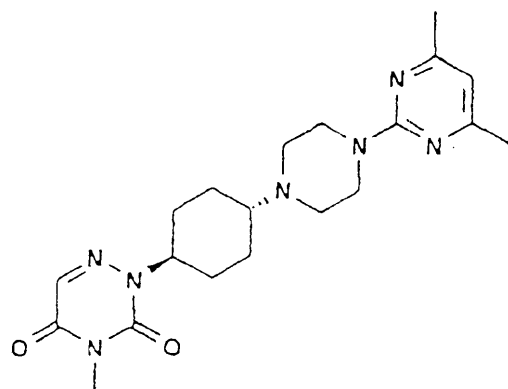
この化合物は、実施例3に記載されるプロセスに従って調製される。融点：222。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:90/10、R_f=0.31。

30

【0045】

実施例5：trans-4-メチル-2-[4-[4-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(5)

【化39】



40

【0046】

50

a) *cis*-4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノール(5a)

LS選択剤(1MのTHF溶液、22.6ml、22.6mmol)を不活性雰囲気下で-78にする。

【0047】

4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノン(実施例1に従って4,6-ジメチル-2-ピペラジン-1-イル)ピリミジンから調製)(5.9g、20.4mmol)を0の25mlのTHFに希釈して滴下する。この混合物を-78で2時間攪拌し、次いで温度を室温にする。

【0048】

反応混合物をH₂Oで加水分解し、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮乾固する。単離された残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(溶出液、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH:90/9/1)。3.8gのアルコール5aを単離する。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:90/9/1、Rf=0.50。

【0049】

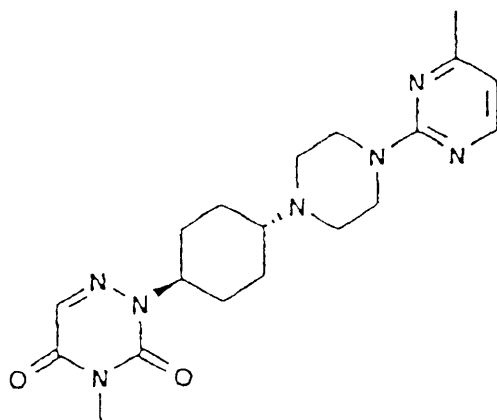
b) *trans*-4-メチル-2-[4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(5)

この化合物は、実施例1に記載されるプロセスに従って、工程fで、アルコール5aを使用して調製される。融点:255。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH:90/9/1、Rf=0.60。

【0050】

実施例6:*trans*-4-メチル-2-[4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(6)

【化40】



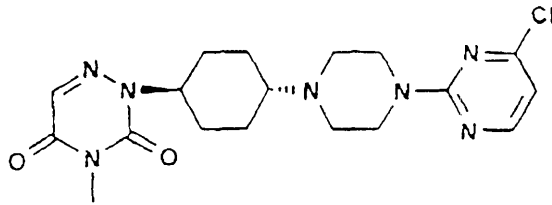
【0051】

この化合物は、実施例1に記載されるプロセスに従って、工程fで、*cis*-4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノール(工程aにおいて実施例5に記載されるプロセスに従って調製)を使用して調製される。融点:210。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:90/10、Rf=0.41。

【0052】

実施例7:*trans*-2-[4-[4-(4-クロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(7)

【化41】



【0053】

a) *cis*-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキサノール(7a)
cis-4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)シクロヘキサノール(実施例5に記載されるプロセスに従って、工程aで、4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)シクロヘキサノールを使用して調製)(11.6g、30.3mmol)を0で80mlのジクロロメタンに加える。クロロギ酸-クロロエチル(9.9ml、90.9mmol)を滴下して、この混合物を0で0.5時間攪拌する。

10

【0054】

反応混合物を濃縮乾固し、次いで80mlのメタノールに溶解する。この混合物を45分間還流した後、溶液を濃縮乾固する。得られた残渣をH₂O(pH=11)に溶解し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥(MgSO₄)し、次いで濃縮乾固する。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH:80/18/2)によって精製し、次いでエーテルから再結晶した後、1.7gの褐色固体を単離する。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH:90/18/2、R_f=0.30。

20

【0055】

b) *trans*-2-[4-[4-(4-クロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(7)
 化合物7a(1.5g、5.1mmol)を、2,4-ジクロロピリミジン(0.84g、5.6mmol)およびトリエチルアミン(0.78ml、5.6mmol)の存在下で40mlのトルエンに加える。

【0056】

この混合物を加熱して1.5時間還流した後、溶媒を減圧下で蒸発留去する。残渣をH₂Oに溶解し、次いでCH₂Cl₂で抽出する。有機相を乾燥(MgSO₄)して濃縮乾固した後、得られた明るく着色したオイルをシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(溶出液、CH₂Cl₂/MeOH:95/5)。0.4gの白色固体を単離する。融点:201。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:95/5、R_f=0.22。

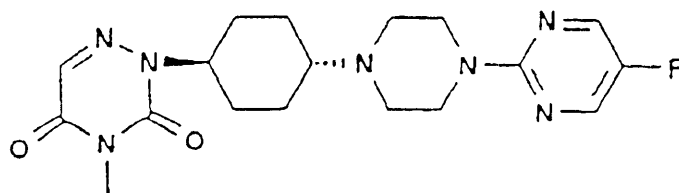
30

【0057】

実施例8:*trans*-2-[4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(8)

40

【化42】



【0058】

この化合物は、実施例7に従って、工程bで、2-クロロ-5-フルオロピリミジンを使用して調製される。融点:220。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂

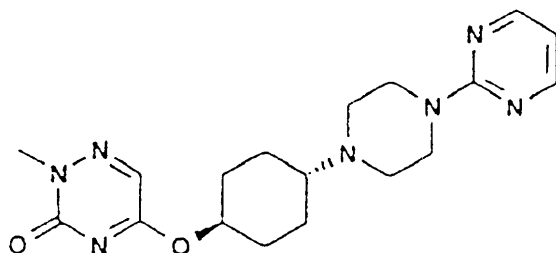
50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$ 、 $R_f = 0.35$ 。

【0059】

実施例9：trans-2-メチル-5-[4-(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(9)

【化43】



10

【0060】

a) 5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(9a)

98.3g (243mmol)のローエソン試薬を、2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(50g、442mmol)を含む400mlのピリジン溶液に加える。この混合物を4時間還流する。溶媒を減圧下で蒸発留去した後、得られた残渣を400mlの水に溶解する。生じた褐色の沈澱をろ過により単離する。この結晶を H_2O に溶解し、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥(MgSO_4)して濃縮乾固した後に黄色結晶が得られる。

20

【0061】

酢酸エチルを用いた抽出による水溶液(400ml)の再処理によって、新たな固体画分を単離することができる。まとめて乾燥した後、60gの黄色結晶が得られる。融点：239。TLC(60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$ 、 $R_f = 0.4$ 。

【0062】

b) 5-メチルスルファニル-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(9b)

化合物9a(30g、232mmol)および CH_3I (15.9ml、255mmol)を300mlの水に加える。18.6gの NaOH (465mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌する。この反応混合物を氷浴で冷却し、27mlの酢酸を使用して中和し、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥(MgSO_4)し、次いで濃縮乾固する。エーテルから再結晶した後、29.9gの化合物9bを単離する。融点：171。TLC(60F254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 90 / 10$ 、 $R_f = 0.5$ 。

30

【0063】

c) 2-メチル-5-メチルスルファニル-[1,2,4]トリアジン-3-オン(9c)

NaH (60%(流動パラフィン中)、4.4g、110mmol)を含む50mlのDMFの懸濁液を窒素雰囲気下に置き、氷浴で0に冷却する。化合物9b(15.9g、111mmol)を100mlのDMFに稀釈して、懸濁液に滴下する。引き続き、この混合物を室温で1時間攪拌する。

40

【0064】

反応混合物を濃縮乾固した後、残渣を H_2O に溶解し、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機相を MgSO_4 で乾燥し、次いで減圧下で蒸発留去する。

【0065】

EtOH /イソプロピルエーテルから再結晶し、次いで乾燥した後、13.9gの生成物9cをベージュ色の結晶形態で単離する。融点：106。TLC(60F254メルク

50

・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 95 / 5$ 、 $R_f = 0.52$ 。

【0066】

d) *trans*-2-メチル-5-[4-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(9) NaH (60% (パラフィン中)、0.56 g、1.4 mmol) を、不活性雰囲気下、0 で 20 ml のジオキサンに懸濁する。

【0067】

trans-4-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)シクロヘキサノール(実施例1に記載されるプロセスに従って、工程eで、エタノール中で NaBH_4 を使用して調製) (4.0 g、15.4 mmol) を 20 ml のジオキサンに希釈し、次いで加える。この混合物を、温度を室温に上昇させながら攪拌する。

10

【0068】

反応混合物を氷浴に戻した後、化合物9c (2.2 g、1.4 mmol) を 15 ml のジオキサンに希釈して加え、そして反応混合物を 0 で 1 時間攪拌する。

【0069】

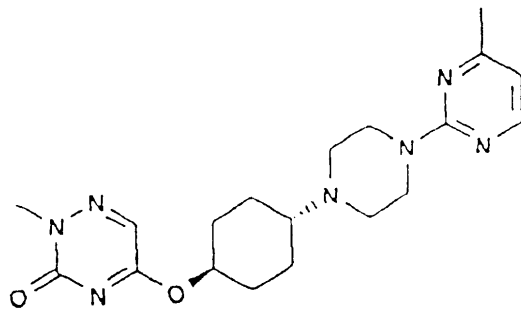
濃縮乾固した後、得られた残渣を水に溶解し、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を MgSO_4 で乾燥し、次いで濃縮乾固する。単離したオイルをシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(溶出液、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH} : 90 / 9 / 1$)。メタノールから再結晶した後、2 g の白色沈澱を単離する。融点: 200。TLC (60 F 254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH} :$

20

【0070】

実施例10: *trans*-2-メチル-5-[4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(10)

【化44】



30

【0071】

a) *trans*-4-ピペラジン-1-イル-シクロヘキサノール(10a) *trans*-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキサノール(実施例1に記載されるプロセスに従って、工程eで、エタノール中で NaBH_4 を使用して調製) (15 g、54.6 mmol) を、10%パラジウム担持活性炭(1 g)の存在下、4 barの水素のもとで150 mlのエタノール中に置く。72時間攪拌した後、触媒をセライトでろ過して除き、ろ液を濃縮乾固する。9.6 gの明るく着色したオイルを単離する。TLC (60 F 254メルク・シリカゲル) $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH} : 80 / 12 / 2$ 、 $R_f = 0.42$ 。

40

【0072】

b) *trans*-4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノール(10b) 化合物10a (4.3 g、23.3 mmol) を、2-クロロ-4-メチルピリミジン(3 g、23.3 mmol) およびトリエチルアミン(4.9 ml、35.1 mmol) の存在下で100 mlのトルエンに加える。次いで、この混合物を加熱して16時間還流す

50

る。

【0073】

溶媒を減圧下で蒸発留去した後、残渣を塩基性水 (pH = 11) に溶解し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、次いで濃縮乾固する。単離した残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (溶出液、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 80/18/2)。4 g の化合物 10 b を単離する。TLC (60F254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 80/18/2、R_f = 0.77。

【0074】

c) trans - 2 - メチル - 5 - [4 - [4 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシルオキシ] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 - オン (10)

10

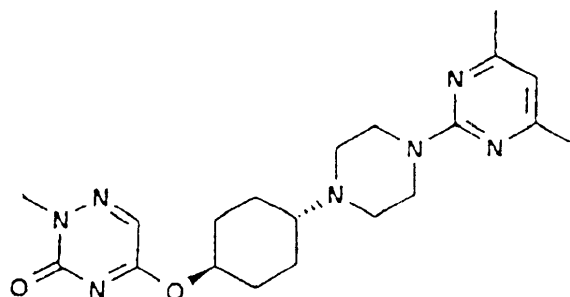
この化合物は、実施例 9 に記載されるプロセスに従って、工程 d で中間体 10 b を使用して調製される。融点 : 189 。TLC (60F254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂/MeOH : 90/10、R_f = 0.44。

【0075】

実施例 11 : trans - 2 - メチル - 5 - [4 - [4 - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシルオキシ] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 - オン (11)

【化 45】

20



【0076】

この化合物は、実施例 10 に記載されるプロセスに従って、工程 b で 2 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルピリミジンを使用して調製される。融点 : 211 。TLC (60F254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂/MeOH : 90/10、R_f = 0.54。

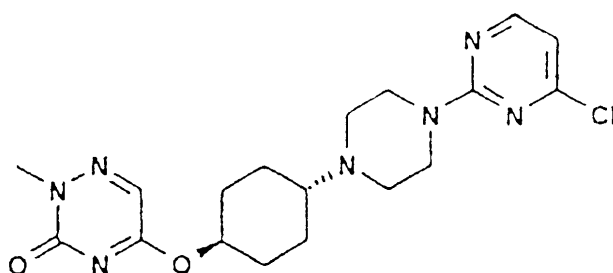
30

【0077】

実施例 12 : trans - 2 - メチル - 5 - [4 - [4 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシルオキシ] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 - オン (12)

【化 46】

40



【0078】

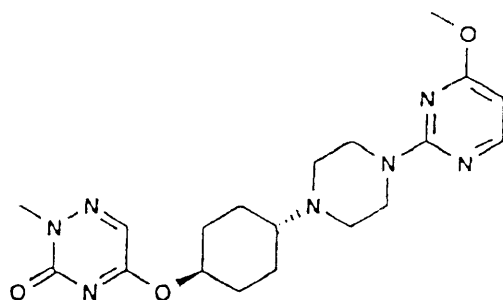
この化合物は、実施例 10 に記載されるプロセスに従って、工程 b で 2 , 4 - ジクロロピリミジンを使用して調製される。融点 : 214 。TLC (60F254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂/MeOH : 90/10、R_f = 0.57。

50

【0079】

実施例13：trans-2-メチル-5-[4-[4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(13)

【化47】



10

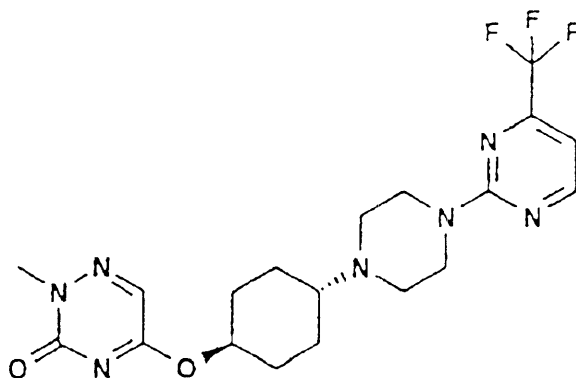
【0080】

この化合物は、実施例10に記載されるプロセスに従って、工程bで2-クロロ-4-メトキシピリミジンを使用して調製される。融点：196。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH：90/10、R_f = 0.43。

【0081】

実施例14：trans-2-メチル-5-[4-[4-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(14)

【化48】



30

【0082】

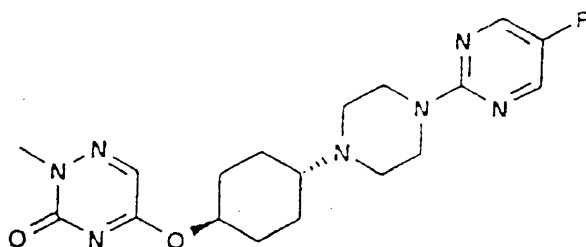
この化合物は、実施例10に記載されるプロセスに従って、工程bで2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリミジンを使用して調製される。融点：184。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH：90/10、R_f = 0.73。

【0083】

実施例15：trans-2-メチル-5-[4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルオキシ]-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(15)

【化49】

40



【0084】

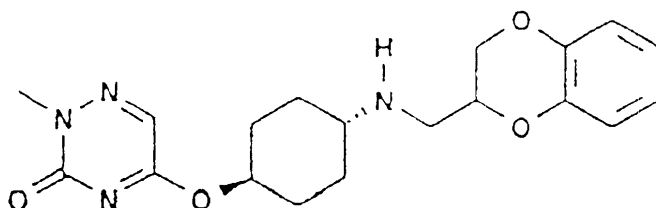
この化合物は、実施例10に記載されるプロセスに従って、工程bで2-クロロ-5-フルオロピリミジンを使用して調製される。融点：209。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:90/10、Rf=0.61。

10

【0085】

実施例16: trans-5-[4-[(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)アミノ]シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン(16)

【化50】



20

【0086】

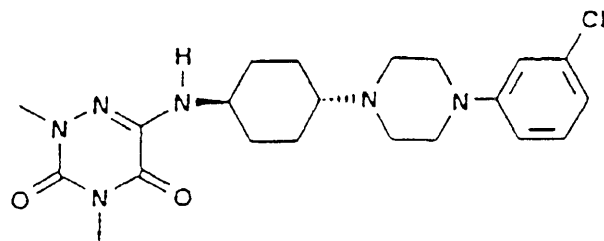
この化合物は、実施例9に記載されるプロセスに従って、工程dでtrans-4-[(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)アミノ]シクロヘキサノール(実施例1に記載されるプロセスに従って、工程eで、エタノール中でNaBH₄を使用して調製)を使用して調製される。融点：114。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:90/10、Rf=0.61。

30

【0087】

実施例17: trans-6-[4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルアミノ]-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(17)

【化51】



40

【0088】

a) 2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(17a)
NaH(60%(パラフィン中)、8.8g、220mmol)を不活性雰囲気下で100mlのDMFに懸濁する。2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(25g、220mmol)の溶液を滴下して加え、次いでこの混合物を室温で0.5時間攪拌する。CH₃I(27.4ml、440mmol)を加え、次いで攪拌を一晩続ける。

【0089】

50

溶媒を減圧下で除いて乾固し、次いで残渣を300 mlのDMFに溶解する。これに、不活性雰囲気下で、8.8 gのNaH(60%(パラフィン中)、220 mmol)を加える。

【0090】

4時間攪拌した後、CH₃Iを加える(27.4 ml、440 mmol)。この混合物を室温で一晩攪拌する。

【0091】

反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、得られた残渣を飽和NaCl水溶液に溶解して酢酸エチルで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、次いで減圧下で蒸発留去する。再結晶および水による洗浄を行った後、16.4 gの化合物17aが得られる。融点：64。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/AcOEt：70/30、Rf = 0.53。

10

【0092】

b) 6-プロモ-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(17b)

化合物17a(13.3 g、94.1 mmol)を臭素(18 ml、351 mmol)の存在下で100 mlの水に加える。次いでこの混合物を60℃で12時間加熱する。

【0093】

濃縮乾固した後、得られた残渣をH₂Oに溶解し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥し、次いで減圧下で蒸発留去する。エーテルから再結晶した後、7.8 gの化合物17bを単離する。融点：104。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/AcOEt：70/30、Rf = 0.73。

20

【0094】

c) 4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノンオキシム(17c)

化合物1d(15.3 g、52.3 mmol)を、ヒドロキシルアミン塩酸塩(5.9 g、83.7 mmol)および水酸化ナトリウム(14.5 g、130.7 mmol)の存在下で、143 mlのエタノールおよび7 mlの水の混合物に加える。

【0095】

この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで70 mlの水を加える。この反応混合物を酢酸エチルで抽出する。

30

【0096】

有機相をMgSO₄で乾燥し、次いで濃縮乾固する。15.3 gのオレンジ色の固体を単離する。この生成物をさらに精製することなく、次の工程で使用する。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH：95/5、Rf = 0.12。

【0097】

d) cis-およびtrans-4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルアミン(17d)

LiAlH₄(8.4 g、221 mmol)を不活性雰囲気下で219 mlのTHFに懸濁する。化合物17c(20.8 g、67.6 mmol)を227 mlのTHFに希釈し、滴下して加える。次いで混合物を2時間還流する。

40

【0098】

反応混合物を、32 mlの水を使用して中和し、次いでMgSO₄で乾燥する。焼結ガラスでろ過した後、ろ液を濃縮乾固する。単離したオレンジ色のオイルをシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(溶出液、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH：80/18/2)。3.4 gのcis化合物17dおよび3.7 gのtrans化合物17dを回収する。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH：80/18/2、Rf_{cis} = 0.43、Rf_{trans} = 0.31。

【0099】

e) trans-6-[4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]シク

50

ロヘキシルアミノ] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (17)

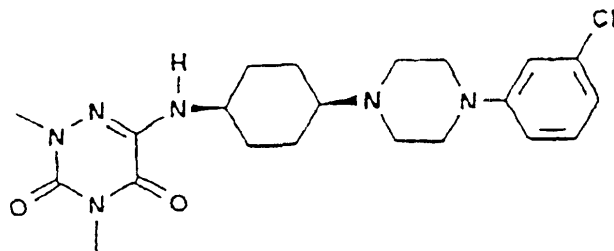
trans 化合物 17d (3.7 g, 12.4 mmol) を、中間体 17b の存在下、45 ml の n-BuOH および トリエチルアミン (3.6 ml, 25.8 mmol) に加える。この混合物を 36 時間還流し、次いで溶媒を減圧下で除いて乾固する。得られた褐色残渣を H₂O に溶解し、酢酸エチルで抽出する。有機相を MgSO₄ で乾燥し、次いで減圧下で蒸発留去する。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液、CH₂Cl₂ / MeOH : 95 / 5) による精製およびエタノール中での動物活性炭での脱色を行った後、白色沈澱を単離する (0.5 g)。融点: 178。TLC (60F254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂ / MeOH : 90 / 10、R_f = 0.67。

10

【0100】

実施例 18 : cis - 6 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシルアミノ] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (18)

【化52】



20

【0101】

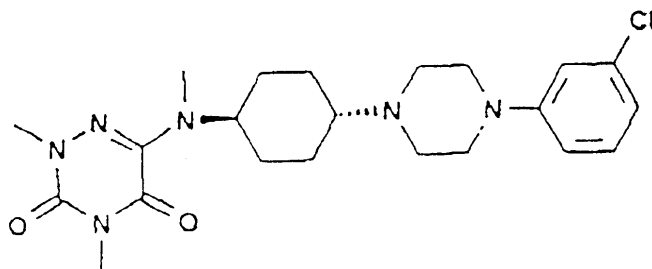
この化合物は、実施例 17 に記載されるプロセスに従って、工程 e で cis 中間体 17d を使用して調製される。

【0102】

実施例 19 : trans - 6 - ((4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル) メチルアミノ) - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (19)

30

【化53】



40

【0103】

化合物 17 (0.5 g, 1.2 mmol) を、不活性雰囲気下、NaBH₄ (0.2 g, 5.3 mmol) およびパラホルムアルデヒド (0.3 g, 11.3 mmol) の存在下で 14 ml の THF に加える。トリフルオロ酢酸 (7 ml, 90.8 mmol) を滴下して加え、次いでこの混合物を室温で 20 時間攪拌する。

【0104】

反応混合物を、19 ml の 25% NaOH および 19 ml の飽和 NaCl 水溶液を含む溶液に加える。

【0105】

ジクロロメタンで抽出した後、有機相を MgSO₄ で乾燥し、次いで濃縮乾固する。得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (溶出液、CH₂

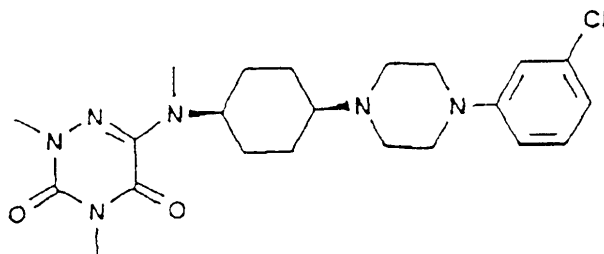
50

Cl₂ / MeOH : 95 / 5)。エタノールから再結晶した後、0.4 gの白色固体を単離する。融点：179。TLC (60 F 254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂ / MeOH : 95 / 5、Rf = 0.38。

【0106】

実施例20 : cis - 6 - ((4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル) メチルアミノ) - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (20)

【化54】



10

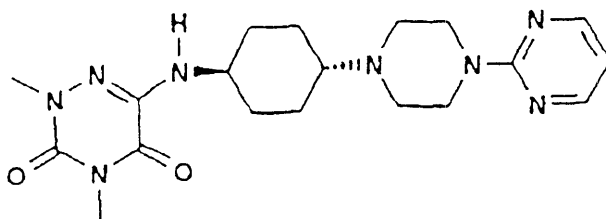
【0107】

この化合物は、実施例19に記載されるプロセスに従って中間体18から調製される。融点：124。TLC (60 F 254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂ / MeOH : 95 / 5、Rf = 0.58。

【0108】

実施例21 : trans - 2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシルアミノ] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (21)

【化55】



30

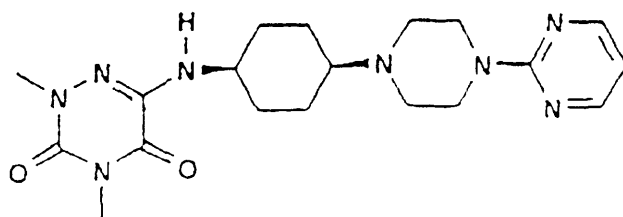
【0109】

この化合物は、実施例17に記載されるプロセスに従って、工程eでtrans-4-[4-pyrimidin-2-ylpiperidin-1-yl]シクロヘキシルアミンを使用して調製される。融点：173。TLC (60 F 254メルク・シリカゲル) CH₂Cl₂ / MeOH : 90 / 10、Rf = 0.46。

【0110】

実施例22 : cis - 2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシルアミノ] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (21)

【化56】



40

【0111】

50

この化合物は、実施例 17 に記載されるプロセスに従って、工程 e で *cis*-4-[4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル]シクロヘキシルアミンを使用して調製される。融点：170。TLC(60F254メルク・シリカゲル)CH₂Cl₂/MeOH:90/10、R_f=0.47。

【0112】

本発明の化合物は、治療的活性物質としてその利点を発揮する薬理的試験に供される。

【0113】

5-HT_{1A} レセプター、D₂ ドーパミン作動性レセプターおよび 1-アドレナリン作動性レセプターに対する結合

雄性 Sprague-Dawley の 180g~200g のラット (Ico:OFA SD (I.O.P.S.Caw); Iffa Credo、フランス) の脳 (-70 で保存) をすべての実験において使用した。

10

【0114】

様々なレセプターに関する生成物の親和性を、表 1 にまとめた条件のもとで放射能リガンドの脱離によって決定した。

【0115】

反応を減圧下でワットマン (Whatman) GF/B フィルターでの急速ろ過によって停止させ、そしてチューブを 25 の 5ml の Tris-HCl 緩衝液 (50mM、pH 7.4) で 2 回洗浄する。フィルターに集められた放射能を、4ml の液体シンチラント (Emulsifier Safe、Packard) を添加した後の液体シンチレーションによって分析する。すべての実験を 3 連で行う。

20

【0116】

生成物の阻害定数 (K_i) を、EBDA (平衡結合データ分析) Radlig (Version 4) 非線形回帰プログラム (Biosoft、Cambridge、英国; McPherson、1985) を使用することによって脱離実験から推定する。

【0117】

pK_i (-log K_i) 値を、少なくとも 3 実験の平均 ± SEM の形で示す (表 2)。

【0118】

【表 1】

表1: レセプターへの結合に関する実験条件

結合部位	[³ H]リガンド		組織		インキュベーション		非特異的結合		緩衝液	備考
	K _d (nM)	濃度 (nM)	タイプ	濃度 mg/ml	時間 (分)	温度 (°C)	生成物	濃度 (μ M)		
5'-HT _{1A}	8-OH-DPAT (3.1)	0.2	皮質	10 mg/ml	30	23	5-HT	10	A	Assie and Kock, Eur. J. Pharmacol., 304, 15-21, 1996
D ₂	YM-09151-2 (0.036)	0.05	線条体	1 mg/ml	60	23	(+)-ブタク ラモル	1	B	Assie et al., Eur. J. Pharmacol., 237, 183-189, 1993
α_1	プラゾシン (0.063)	0.1	皮質	5 mg/ml	30	23	フェントラミ ン	50	C	Assie and Kock, Eur. J. Pharmacol., 304, 15-21, 1996

緩衝液: (A) TrisHCl 50mM (pH7.4), バルギリン 10 μ M, CaCl₂ 4mM, 0.1% アスコルビン酸;
 (B) TrisHCl 50mM (pH7.4), NaCl 120mM, KCl 5mM;
 (C) TrisHCl 50mM (pH7.4)

【0119】

【表2】

10

20

30

40

表2

化合物 番号	pK _i	
	5-HT _{1A}	α ₁
4	8.43	<5.0
5	9.22	5.89
6	9.09	6.10
9	9.15	<5.0
10	9.60	5.95
11	9.60	5.72
12	9.54	6.21
13	9.28	6.65
16	9.78	—
17	9.40	7.74
19	9.71	7.86
ブスピロン	7.65	6.19
フレシノキサン	8.91	6.50

10

20

【0120】

セロトニン様症候群：

本発明の化合物の主要な活性を、下記の特徴を有する5-HT症候群を惹起させるその能力により評価した：

- ・前肢の交互の屈伸（代償的な前肢の踏みつけ：FPT）
- ・下唇を引っ込めること（下唇の引っ込め：LLR）
- ・動物の姿勢または腹側面を地面に接触させ、後肢を伸ばすこと（平伏姿勢：FBP）。

30

【0121】

5-HT症候群に対する評価実験を、雄性ラット（Sprague-Dawley）を用いて、F.C.Colpaert他（Drug Dev. Res. 26、21~48、1992）およびM.S.Kleven他（J.P.E.T.、282、747~759、1997）により記載される技法に従って行った。

【0122】

本発明のいくつかの誘導体に関する有効用量（ED₅₀）を、参照物（例えば、ブスピロンおよびフレシノキサン）と比較して例として表3に示す。

【表3】

表3 5-HT症候群

化合物 番号	ED ₅₀ mg/kg		
	FBP	LLR	FPT
4	1.25	0.31	1.25
5	0.08	<0.04	0.08
6	0.08	0.08	0.08
9	0.08	0.08	0.31
10	0.08	0.02	0.08
11	0.02	0.02	0.08
12	0.08	0.08	0.08
13	0.31	0.08	0.31
14	0.31	0.08	0.31
15	1.25	0.31	>2.5
16	0.31	0.08	>2.5
ブスピロン	20	2.5	>40
フレシノキサン	1.25	1.25	5

10

20

【0123】

抗うつ活性：強制遊泳試験

本発明の化合物を、Porsolt他(Eur. J. Pharmacol., 47, 379~391, 1978)によって記載される手順に従って試験する。

【0124】

有効用量(ED₅₀)を、コントロール動物と比較(p < 0.05)して、静止時間の著

30

【表4】

表4

化合物番号	ED ₅₀ mg/kg po
4	1.25
5	0.31
9	0.31
10	0.08
11	0.08
12	0.74
ブスピロン	>160
フレシノキサン	1.25

10

【0125】

様々な試験の結果により、一般式Iの化合物は、インビトロで、5-HT_{1A}タイプのセロトニン作動性レセプターに対する大きな親和性と、₁レセプターおよびD₂レセプターに関する良好な選択性とを有することが明らかにされる。一般式Iの化合物は、インビボで、5-HT_{1A}レセプターに関するアゴニスト活性を示し、そして強制遊泳試験などの行動モデルに関して強力な活性を有することが明らかにされる。

20

【0126】

従って、本発明の化合物は、不安、うつ病、痛み、神経変性、精神分裂病、アルツハイマー病および睡眠障害の処置において、食物摂取を抑制するために、胃液分泌を抑制するために、そして高血圧または片頭痛などの血管障害、心臓血管障害および脳血管障害を処置するために有用であり得る。

30

【0127】

一般式Iの化合物を有効成分として含む薬学的調製物は、経口投与、直腸投与または非経口投与のために、例えば、経口摂取用のカプセル（ハードゼラチンカプセルを含む）、錠剤、顆粒、液体溶液剤、シロップまたは懸濁剤の形態で配合することができ、そして適切な賦形剤を含むことができる。

【0128】

そのような薬学的調製物において、他の薬学的または治療的に受容可能な有効成分と一緒にすることもできる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
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	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(72)発明者 エリザベート、デュボン パスレーグ
フランス国カストル、リュ、デュ、ジェネラル、サラユ、2 2

(72)発明者 ブーテ、コーク
フランス国ビピエ レ モンターニュ、ロティスマン、'レ、ミニョナード'

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第96/016949(WO, A1)
国際公開第95/001965(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 253/06
C07D 403/12
C07D 405/12
A61K 31/53
CAplus/REGISTRY(STN)