

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6831376号
(P6831376)

(45) 発行日 令和3年2月17日(2021.2.17)

(24) 登録日 令和3年2月1日(2021.2.1)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 249/08	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 3
C O 7 D 409/12	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 4
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 5
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	C O 7 D 409/12	C S P
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	

請求項の数 20 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-517504 (P2018-517504)
 (86) (22) 出願日 平成28年10月4日 (2016.10.4)
 (65) 公表番号 特表2018-531253 (P2018-531253A)
 (43) 公表日 平成30年10月25日 (2018.10.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/073589
 (87) 国際公開番号 W02017/060202
 (87) 国際公開日 平成29年4月13日 (2017.4.13)
 審査請求日 令和1年9月27日 (2019.9.27)
 (31) 優先権主張番号 15188567.0
 (32) 優先日 平成27年10月6日 (2015.10.6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ヘナー, マリウス
 スイス国、4058 バーゼル、アレマン
 ネンガッセ 103
 (72) 発明者 ヴィッヒマン, ユルゲン
 ドイツ国、79585 シュタイネン、ピ
 ルケンヴェーク 25

最終頁に続く

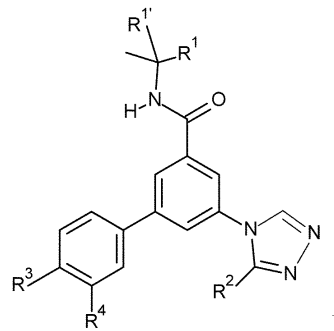
(54) 【発明の名称】 トリアゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



(式中、

R^{1'} は、CH₃であり、

R¹ は、メチル、エチル、CF₃、CH₂OH、シクロプロピル、もしくはシアノであるか；又は

R^{1'} と R¹ は、一緒になって、1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-チオフェン-3-

イル環を形成し；

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C 1、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又は C 1 である)

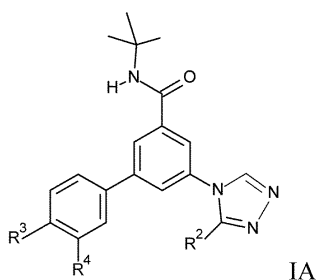
で示される化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項 2】

式 I A :

【化 2】



10

20

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C 1、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又は C 1 である)

で示される、請求項 1 記載の化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項 3】

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -

30

40

50

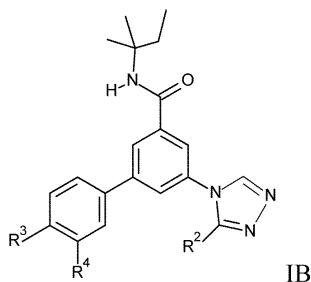
イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (2 - ヒドロキシプロパ
 ン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 -
 イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン 10
 - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパ
 ン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパ
 ン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - シアノ - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド、又は
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - シクロプロピル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 20
 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド、
 あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応す
 るエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体

である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

式 I B :

【化 3】



30

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒド
 ロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C1、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプ
 ロピルであり； 40

R⁴ は、水素、メチル、F、又は C1 である)

で示される、請求項 1 記載の化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応す
 るエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項 5】

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (1 , 2
 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 -
 トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズア 50

ミド

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド、又は

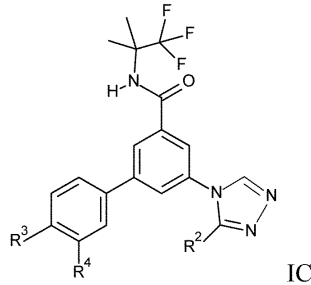
3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体

である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

式 IC :

【化 4】



10

20

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、Cl、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又は Cl である)

で示される、請求項 1 記載の化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項 7】

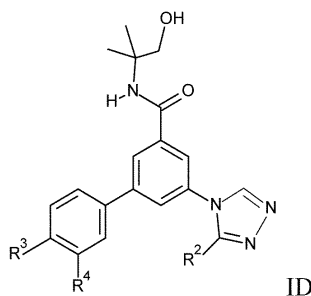
3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体である、請求項 6 記載の化合物

。

【請求項 8】

式 ID :

【化 5】



40

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒド

50

ロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C1、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又は C1 である)

で示される、請求項 1 記載の化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項 9】

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

10

3 - (4 - クロロフェニル) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド、又は

N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド、

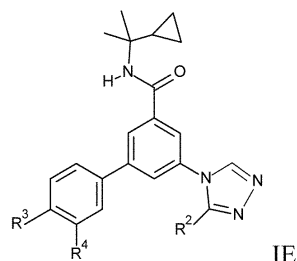
あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体である、請求項 8 記載の化合物

20

【請求項 10】

式 I E :

【化 6】



30

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C1、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又は C1 である)

で示される、請求項 1 記載の化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

40

【請求項 11】

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド

3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - ベンズアミド

3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - クロロ

50

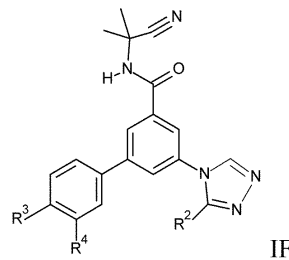
フェニル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド
 N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5
 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シクロプロピル - プロパン - 2 - イル) - 5
 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - (2 - シクロプロピル - プロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル
] - ベンズアミド、又は
 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シクロプロピル - プロパン - 2 - イル) - 5
 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド
 あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応す
 るエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体である、請求項 10 記載の化合
 物。

10

【請求項 12】

式 I F :

【化 7】



20

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒド
 ロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、Cl、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロブ
 ロピルであり；

30

R⁴ は、水素、メチル、F、又は Cl である)

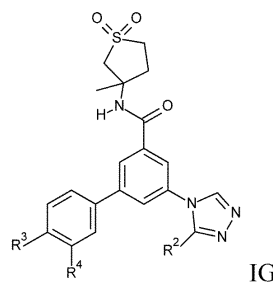
で示される、請求項 1 記載の化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応す
 るエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項 13】

式 I G :

【化 8】



40

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒド
 ロキシメチル、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、Cl、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロブ
 ロピルであり；

50

ロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又はClである）

で示される、請求項1記載の化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項14】

(RS) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル) - ベンズアミド

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体である、請求項13記載の化合物。

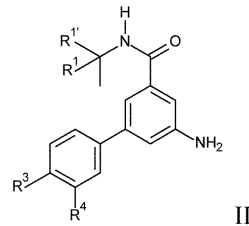
10

【請求項15】

請求項1～14のいずれか一項に定義される化合物、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体の製造のための方法であって、

a) 式II：

【化9】

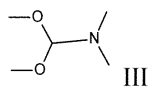


20

で示される化合物を、

式III：

【化10】

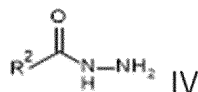


30

で示されるN, N - ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール及び、

式IV：

【化11】

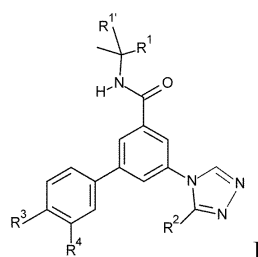


40

で示される化合物と反応させて、

式I：

【化12】

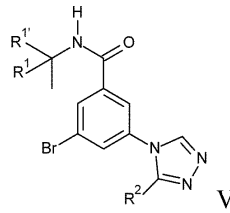


50

で示される化合物とし（式中、置換基は請求項 1 に記載されるとおりである）、
 そして、所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換する；

b) 式 V :

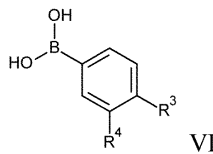
【化 1 3】



10

で示される化合物を、式 V I :

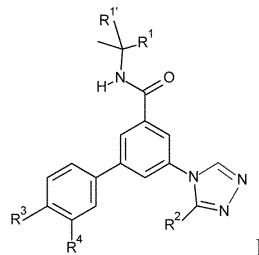
【化 1 4】



20

で示される化合物と反応させて、式 I :

【化 1 5】

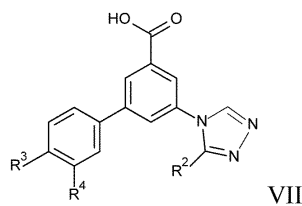


30

で示される化合物とし（式中、置換基は請求項 1 に記載されるとおりである）、そして、
所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換する；
あるいは、

c) 式 V I I :

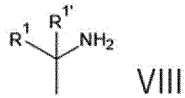
【化 1 6】



40

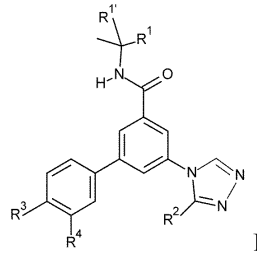
で示される化合物を、式 V I I I :

【化 1 7】



で示される化合物と反応させて、式 I :

【化 1 8】



10

で示される化合物とし（式中、置換基は請求項 1 に記載されている）、
 そして、所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換する；
 ことを含む、方法。

【請求項 1 6】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

20

【請求項 1 7】

統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害の処置のための、
 請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体、

30

及び

薬学的に許容し得る賦形剤

を含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害の処置のための医薬の調製のための、
 請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体の使用。

【請求項 2 0】

40

統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害の処置のための医薬組成物であって、
 請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体もしくは立体異性体を含む、医薬組成物。

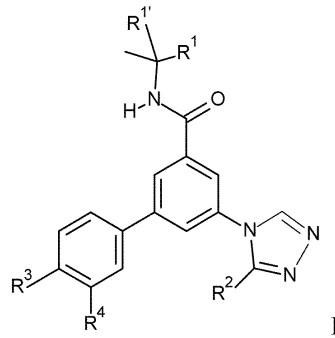
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、式 I :

【化1】



10

(式中、

$R^{1'}$ は、 CH_3 であり、

R^1 は、メチル、エチル、 CF_3 、 CH_2OH 、シクロプロピル、もしくはシアノであるか；又は

$R^{1'}$ と R^1 は、一緒になって、1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-チオフェン-3-イル環を形成していてもよく；

R^2 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は2-プロピル-2-オールであり；

20

R^3 は、Cl、F、 CF_3 、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R^4 は、水素、メチル、F、又はClである)

で示される化合物に、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩に、ラセミ混合物に、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体に関する。

【0002】

式Iの化合物は、統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害のような精神障害の処置に使用され得る。

【0003】

30

驚くべきことに、一般式Iの化合物はE A A T 3阻害剤であることが見出された。

【0004】

ヒトの研究では溶質輸送体ファミリー1メンバー1(体系的遺伝子名: S L C 1 A 1)、そして、げっ歯類では興奮性アミノ酸輸送体1(E A A C 1)とも称される興奮性アミノ酸トランスポータ3(E A A T 3)は、皮質全体にわたるニューロン、ならびに海馬、基底核(線条体、視床)、及び嗅球においてみられる高親和性アニオン性アミノ酸トランスポータである。E A A T 3は、例えば海馬において、興奮性シナプスにおける局所グルタミン酸濃度を緩衝する機能を有し、そして、シナプス外部におけるグルタミン酸受容体サブタイプの異なる動員を調節する。更に、E A A T 3は、G A B A及びグルタチオンの生合成の促進に関与していると考えられる。E A A T 3は、哺乳類のC N Sの神経細胞及びグリア細胞へのグルタミン酸の取り込みを媒介するE A A Tファミリーのメンバーである。グリア、E A A T 1、及びE A A T 2において主に発現する2つのトランスポータは、成体哺乳類の脳におけるグルタミン酸ホメオスタシス、及びシナプス間隙からのグルタミン酸の急速なクリアランスにとって不可欠である。3つのニューロントランスポータ(E A A T 3、E A A T 4、及びE A A T 5)は、細胞の興奮性を制御及び処理する更なる機能を有すると考えられ、E A A T 3は、C N S全体にわたって大量に発現する(E A A T 4は、小脳のプルキンエ細胞に特有であり、そして、E A A T 5は、網膜の桿体光受容器及び双極細胞で発現する)。

40

【0005】

E A A Tは、三量体として構築され、そして、複数のアイソフォームが存在することに

50

より、特定のアイソフォームがヘテロオリゴマーを形成し得るかどうかという問題が提起される。哺乳類の脳では、興奮性シナプス伝達の特異性は、活性シナプスからのグルタミン酸の急速な拡散及び星状細胞におけるグルタミン酸トランスポータの強力な取り込み能に依存する。ニューロンのグルタミン酸トランスポータが細胞外空間におけるグルタミン酸の寿命に影響を与える程度は、依然として不明であるが、軽微であると考えられる。海馬領域CA1の興奮性シナプスにおける主なニューロングルタミン酸トランスポータであるEAAT3は、シナプス事象中に放出されるグルタミン酸を緩衝し、そして、星状細胞によるそのクリアランスの時間経過を延長する。EAAT3は、シナプス間隙における受容体の活性化を著しく変化させはしない。その代わりに、EAAT3は、シナプス周囲/シナプス外のNR2B含有NMDARの動員を低減し、それによって、高頻度刺激の短いパーストによる長期増強の誘導を促進する。特異的EAAT3阻害剤は、特定のシナプスを局所的かつ特異的に強化する能力を有し得る。

10

【0006】

強迫性障害(OCD)は、最も一般的な精神障害(罹患率1~3%)であり、そして、少なくとも統合失調症及び双極性障害と同等に蔓延している。米国では、成人50人に1人がOCDに罹患している。OCDは、成人に加えて小児及び青年でも発症する。OCDである成人のおよそ3分の1から半分が、幼児期にこの障害を発症していると報告され、そして、この障害は、典型的には、事実上慢性である。処置は、主に、認知行動療法(CBT)と組み合わせたセロトニン作動性TCA(クロミプラミン)又はSSRIからなる。全体的に、これら介入に対する応答は、多少の効果はあるが、効果が限定的であり(お

20

【0007】

OCDにおける強迫性の総体的症状は、主な自閉症スペクトラム障害基準:「行動、興味、又は活動の限局された反復的な様式」(提案されているDSM-5改訂版から)と現象学的、疫学的、そして恐らく(病因)病態生理学にかなり重複している。この概念を支持して、ヒトの遺伝学研究によって、セロトニントランスポータ及びEAAT3(SLC1A1)の両遺伝子が自閉症スペクトラム障害(ASD)又はASDにおける強固な強迫性行動、及びOCDと関連付けられた。

30

【0008】

更に、統合失調症双極性障害の患者において抗精神病薬によって誘導される強迫性症状は、EAAT3(SLC1A1)遺伝子変異体と関連付けられている。死後脳の研究では、古典的及び非定型の抗精神病薬がいずれもEAAT3を低減することが示されており、これは、ドーパミン及びセロトニンの調節を超える神経遮断性機序におけるこのトランスポータの関与を示唆する。更に、ヒト遺伝子EAAT3(SLC1A1)における遺伝的変異は、抗精神病薬の応答に関連している。

40

【0009】

神経生物学的データ、ヒト遺伝学、イメージング試験、及び実験的処置から、EAAT3がOCDならびに自閉症及び統合失調症における強固な強迫性行動の重要な病態生理学的要素であるというエビデンスが集まっている。

Curr. Opin. Pharmacol. 20, 116 - 123, 2015

J. Neurosci., 32, 2552 - 2563, 2012

J. Neurosci 29, 14581 - 14595, 2009

Arch. Gen. Psychiatry, 66, 408 - 416, 2009

Pharmacol. Ther. 107, 271-285, 2005

J. Neurochem. 98, 1007-1018, 2006

Nat. Neurosci., 9, 119 - 126, 2006

50

【 0 0 1 0 】

式 I で示される化合物は、有益な治療特性を有することにより識別される。式 I の化合物は、E A A T 3 阻害剤に関連する障害の治療又は予防において用いることができる。

【 0 0 1 1 】

E A A T 3 阻害剤である化合物の最も好ましい適応症は、統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害等の精神障害である。

【 0 0 1 2 】

本発明は、式 I の化合物に及びそれらの薬学的に許容し得る塩に、統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害等の精神障害の処置におけるそれらの使用に、薬学的活性物質としての式 I、I A、I B、I C、I D、I E、I F、及び I G の化合物に、それらの生産のための方法に、ならびに、統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害等の、E A A T 3 阻害剤に関連する障害の治療又は予防におけるそれらの使用に、そして式 I A の化合物を含有する医薬組成物に関する。

10

【 0 0 1 3 】

本発明の更なる目的は、統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペクトラム障害のような精神障害の治療又は予防のための方法であって、有効量の式 I の化合物を、必要としている哺乳動物に投与することを含む、方法である。

【 0 0 1 4 】

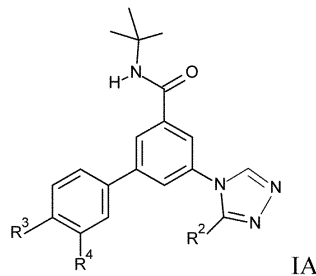
更に、本発明は、すべてのラセミ混合物、すべてのそれらの対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体、又は水素、フッ素、炭素、酸素、もしくは窒素の同位体を含有する類似体を含む。

20

【 0 0 1 5 】

本発明の 1 つの目的は、式 I A :

【 化 2 】



30

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C 1、F、C F₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又は C 1 である)

で示される新規化合物、

40

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体、

例えば、以下の化合物：

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - tert - ブチル - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 -

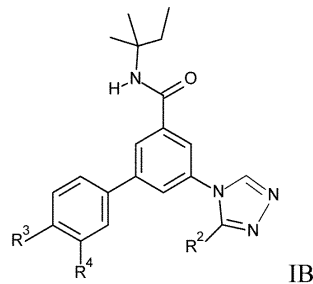
50

- [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル)
 - 5 - (4 - フルオロフェニル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル)
 - 5 - (4 - クロロフェニル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル)
 - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1
 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (2 - ヒドロキシプロパ
 ン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 -
 イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン
 - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパ
 ン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパ
 ン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - シアノ - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド、又は
 N - tert - ブチル - 3 - (4 - シクロプロピル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2
 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
 である。

【 0 0 1 6 】

本発明の1つの更なる目的は、式 I B :

【 化 3 】



(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C₁、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロ

ロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又はC1である）

で示される新規化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体、

例えば、以下の化合物：

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド

10

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド、又は

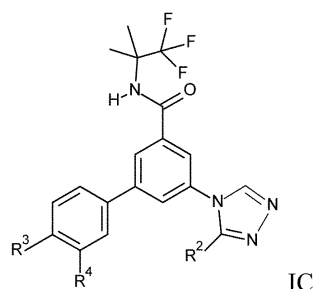
3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

である。

【0017】

本発明の1つの目的は、式IC：

【化4】



20

(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は2 - プロピル - 2 - オールであり；

30

R³ は、C1、F、CF₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又はC1である）

で示される新規化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体、

例えば、以下の化合物：

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド

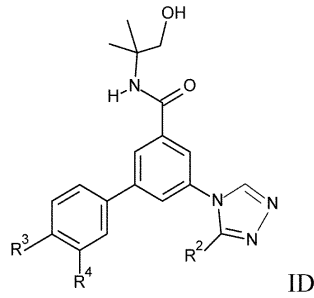
40

である。

【0018】

本発明の1つの更なる目的は、式ID：

【化5】



10

(式中、

R^2 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は2-プロピル-2-オールであり；

R^3 は、Cl、F、 CF_3 、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R^4 は、水素、メチル、F、又はClである)

で示される新規化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体、

20

例えば、以下の化合物：

3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド

3-(4-クロロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド、又は

N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド

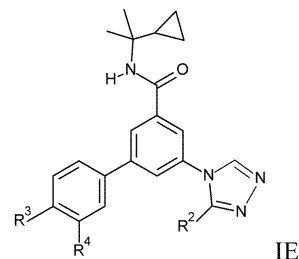
30

である。

【0019】

本発明の1つの目的は、式IE：

【化6】



40

(式中、

R^2 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は2-プロピル-2-オールであり；

R^3 は、Cl、F、 CF_3 、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R^4 は、水素、メチル、F、又はClである)

で示される新規化合物、

50

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体、

例えば、以下の化合物：

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド

3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - ベンズアミド

3 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シクロプロピル - プロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

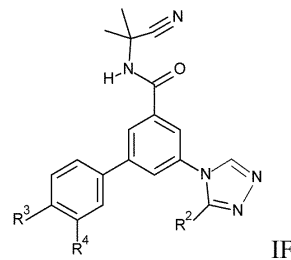
N - (2 - シクロプロピル - プロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド、又は

3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シクロプロピル - プロパン - 2 - イル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミドである。

【 0 0 2 0 】

本発明の 1 つの更なる目的は、式 I F :

【 化 7 】



(式中、

R² は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は 2 - プロピル - 2 - オールであり；

R³ は、C 1、F、C F₃、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R⁴ は、水素、メチル、F、又は C 1 である)

で示される化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体である。

【 0 0 2 1 】

本発明の 1 つの更なる目的は、式 I G :

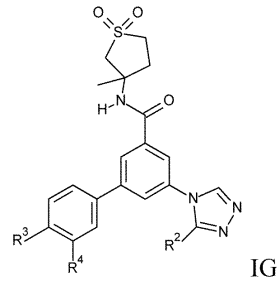
10

20

30

40

【化 8】



IG

10

(式中、

R^2 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、又は 2-プロピル-2-オールであり；

R^3 は、Cl、F、 CF_3 、シアノ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はシクロプロピルであり；

R^4 は、水素、メチル、F、又は Cl である)

で示される化合物、

あるいは、その薬学的に許容し得る塩もしくは酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマー及び/もしくは光学異性体及び/もしくは立体異性体、

例えば、以下の化合物：

20

(RS)-3-(4-クロロフェニル)-5-[3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(3-メチル-1,1-ジオキソチオラン-3-イル)-ベンズアミド

である。

【0022】

本発明の式 IA、IB、IC、ID、IE、IF、及び IG の化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施され得る。本発明の化合物の合成を、以下のスキーム 1~6 に示す。反応及び得られる生成物の精製を実施するために必要とされる技能は、当業者に公知である。以下の方法の記載において使用される置換基及び指数は、本明細書において先に示した意味を有する。

30

【0023】

式 IA、IB、IC、ID、IE、IF、及び IG の化合物は、以下に示す方法によるか、実施例に示す方法によるか、又は類似の方法によって製造することができる。個々の反応工程に適切な反応条件は、当業者に公知である。反応シーケンスはスキームに提示されるものに限定されないが、出発物質及びそれらのそれぞれの反応性に応じて、反応工程のシーケンスを自由に変更することができる。出発物質は、市販されているか、又は以下に示す方法に類似した方法によるか、本説明において引用した参考文献にもしくは実施例に記載の方法によるか、もしくは当技術分野で公知の方法によって調製することができる。

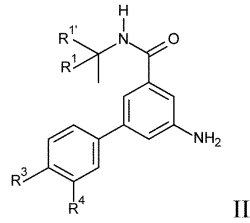
【0024】

40

本発明の IA、IB、IC、ID、IE、IF、及び IG の化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩は、当技術分野で公知の方法によって、例えば、以下に記載の方法の変形によって調製され得、ここで、該方法は、

a) 式 II :

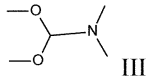
【化 9】



で示される化合物を、N, N - ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール :

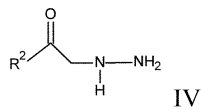
10

【化 10】



及び、式 :

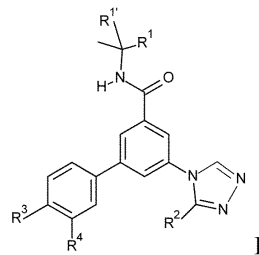
【化 11】



20

で示される化合物と反応させて、式 I :

【化 12】

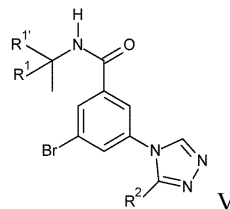


30

で示される化合物とするか、

b) 式 V :

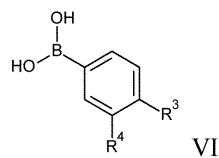
【化 13】



40

で示される化合物を、式 I I I :

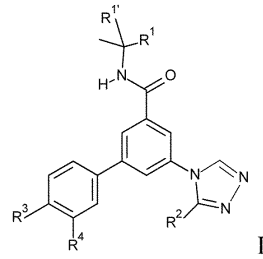
【化 14】



50

で示される化合物と反応させて、式 I :

【化 1 5】



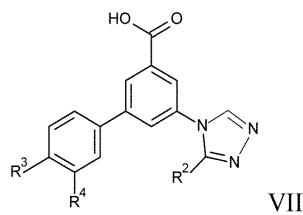
10

で示される化合物とする

(式中、置換基は上に記載されるとおりである)か、もしくは
所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換するか、又は

c) 式 V I I :

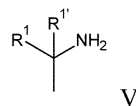
【化 1 6】



20

で示される化合物を、式 V I I I :

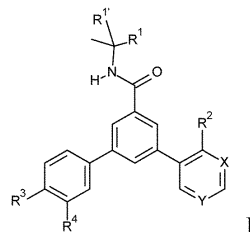
【化 1 7】



30

で示される化合物と反応させて、式 I :

【化 1 8】



40

で示される化合物とする

(式中、置換基は上に記載されている)か、もしくは
所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換する
ことを含む。

【0025】

式 I A、I B、I C、I D、I E、I F、及び I G の化合物の調製は、更に、以下のスキーム及び実施例 1 ~ 37 においてより詳細に記載されている。

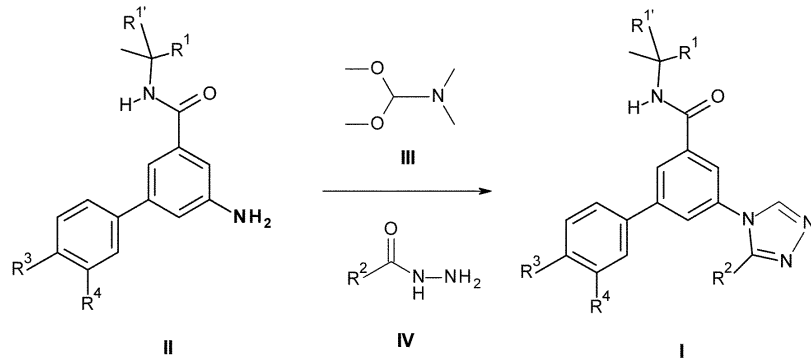
【0026】

50

一般に、トリアゾール誘導体 I は、中間体アニリン誘導体 II から、N,N-ジメチルホルムアミド (dimethylformamide) - ジメチルアセタール III 及び市販のアシル - ヒドラジド IV との周知のトリゾール形成：

【0027】

【化19】

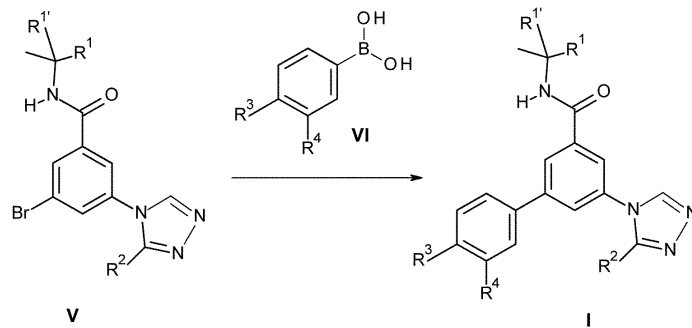


10

によるか、又は、ブromo誘導体 V と市販のボロン酸誘導体 VI とのカップリング反応：

【0028】

【化20】

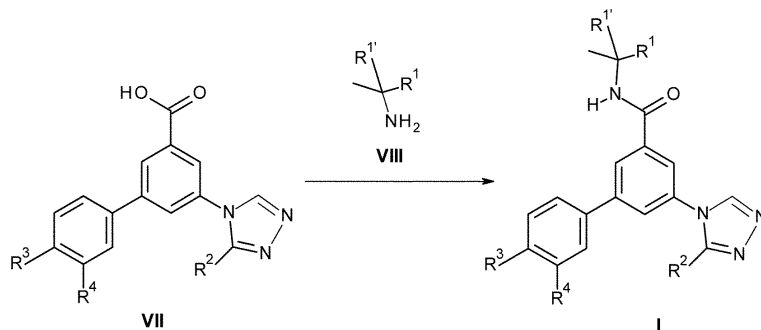


20

によるか、又は、酸誘導体 VII 及び市販のアミン VIII を使用するアミド形成：

【0029】

【化21】



30

40

によって調製することができる。

【0030】

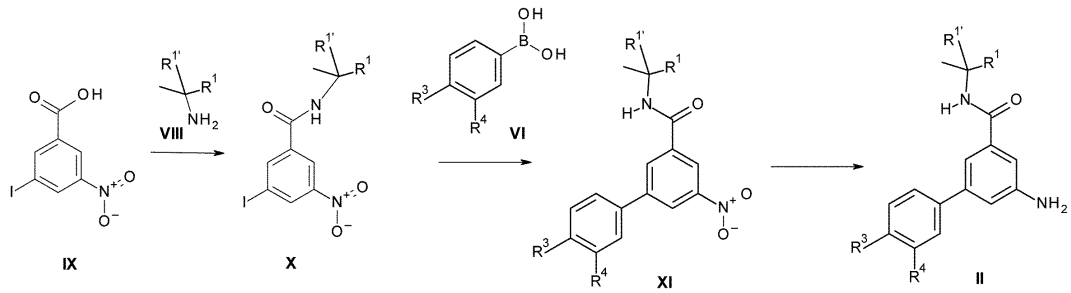
アニリン誘導体 II は、市販の 3 - ヨード - 5 - ニトロ安息香酸 IX から出発して調製することができる。標準的な条件を使用した市販のアミン VIII とのアミド形成はアミド X をもたらし、これを市販のボロン酸誘導体 VI とカップリングさせてニトロ化合物 XI を生成することができ、これを塩化スズ (II) で還元してアニリン構成要素 II を生

50

成することができる。

【 0 0 3 1 】

【 化 2 2 】



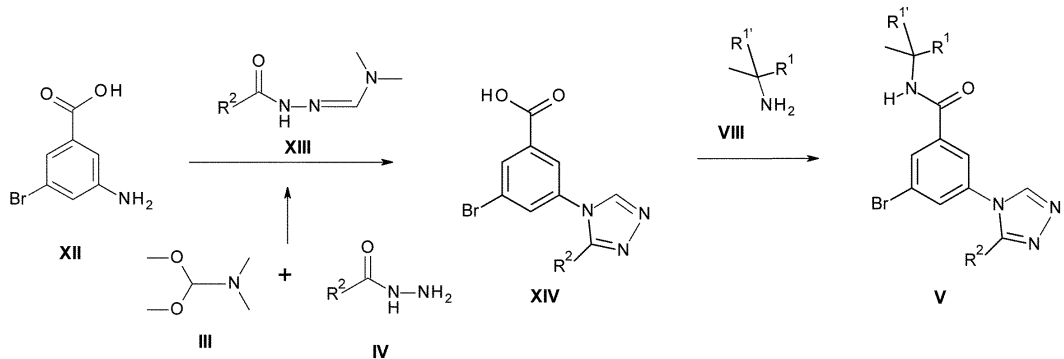
10

【 0 0 3 2 】

プロモ誘導体Vの合成は、市販の3 - アミノ - 5 - プロモ安息香酸X I Iから出発することができる。市販のアシル - ヒドラジドI V及びN , N - ジメチルホルムアミド (dimethylformamide) - ジメチルアセタールI I Iから調製されるN - [(E) - ジメチルアミノ - メチリデン - アミノ] - アシルアミドX I I I Iとの反応によるトリアゾール形成は、トリアゾール誘導体X I Vを生成する。市販のアミンV I I Iとのアミド形成は、構成要素Vをもたらした。

【 0 0 3 3 】

【 化 2 3 】



20

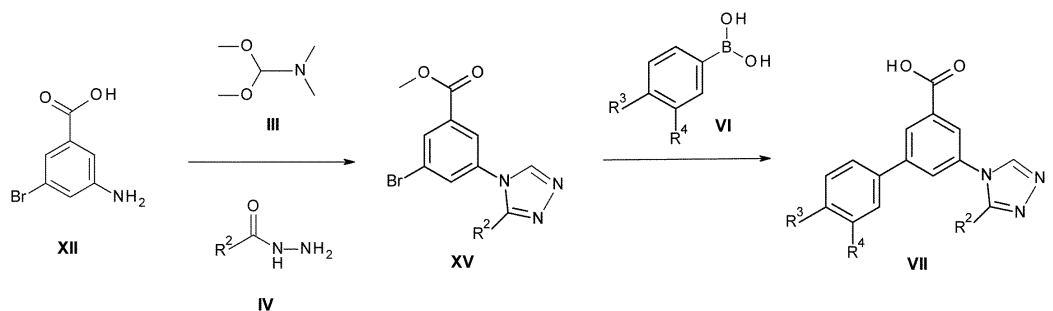
30

【 0 0 3 4 】

トリアゾール誘導体Iの合成のための別の経路は、市販の3 - アミノ - 5 - プロモ安息香酸X I Iから出発することができる。N , N - ジメチルホルムアミド (dimethylformamide) - ジメチルアセタールI I I及び市販のアシル - ヒドラジドI Vを使用したトリアゾール形成は、エステル誘導体X Vを生成する。市販のボロン酸誘導体V I Iとのカップリング反応及びその後のエステル加水分解は、酸構成要素V I Iをもたらした。

【 0 0 3 5 】

【 化 2 4 】



40

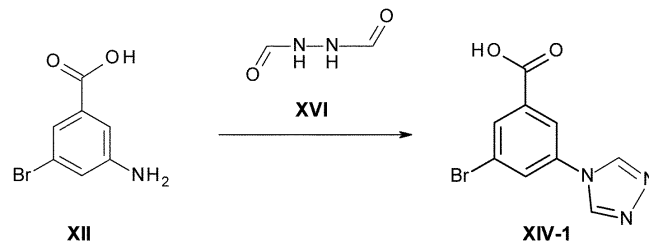
【 0 0 3 6 】

テトラゾール構成要素X I V - 1 (R ² = H)への別の経路は、市販の3 - アミノ - 5 - プロモ安息香酸X I Iと市販の1 , 2 - ジホルミルヒドラジンX V Iとの縮合である。

50

【 0 0 3 7 】

【 化 2 5 】



10

【 0 0 3 8 】

一般的に言えば、式 I の化合物を合成するために使用される一連の工程は、場合により
 改変することもできる。

【 0 0 3 9 】

式 I の化合物及びそれらの薬学的に使用可能な付加塩は、有益な医薬特性を有する。具
 体的には、本発明の化合物は、統合失調症、双極性障害、強迫性障害、又は自閉症スペク
 トラム障害の処置における使用のための E A A T 3 阻害剤であることが見出された。

【 0 0 4 0 】

以下に示す試験に従って化合物を調べた。

【 0 0 4 1 】

生物学的アッセイ及びデータ：

【 0 0 4 2 】

FLIPR膜電位 (FMP) アッセイ

【 0 0 4 3 】

ヒト E A A T 3 を安定的に発現する HEK-293 細胞を、底部が透明なポリ - D - リジンで
 処理した 9 6 ウェル黒色マイクロタイタープレート中の成長培地 (DMEM グルタミン酸不含
 (Invitrogen 11960-044)、1 % Pen Strep (1 0 ml/l GIBCO BRL N° 15140-023)、1 0
 % 非透析熱不活化 FCS、5 mg/l ピューロマイシン) に 5 5 0 0 0 細胞 / ウェルで播種した
 。 2 4 時間後、成長培地を除去し、そして、1 0 0 μL / ウェルの Krebs バッファ (1 4 0
 mM NaCl、4 . 7 mM KCl、2 . 5 mM CaCl₂、1 . 2 mM MgCl₂、1 1 mM
 HEPES、1 0 mM D - グルコース、pH = 7 . 4) を添加した。次いで、1 0 0 μL / ウ
 ェルの FMP アッセイ色素 (FLIPR 膜電位アッセイ試薬、Molecular Devices) を添加する
 ことによって細胞に負荷した。次いで、9 6 ウェルプレートを 3 7 °C で 1 時間インキュベ
 ートした。細胞の脱分極によって、より多くの色素が細胞に入り、そこで、細胞内のタン
 パク質及び脂質に結合し、そして、蛍光シグナルを増加させる。最大応答の 8 0 % を与え
 る濃度でアゴニストとして L - グルタミン酸を用いることによって、ヒト E A A T 3 にお
 けるアンタゴニスト能を決定した。アゴニストである L - グルタミン酸を適用する 1 5 分
 間前にアンタゴニストを適用した。アッセイを室温で実施し、そして、蛍光イメージング
 プレートリーダー (FLIPR, Molecular Devices) 及びフィルタ # 2 を用いることによって測
 定を行った。蛍光 - 基礎値 (すなわち、L - グルタミン酸を添加しない蛍光) のピーク増
 加として応答を測定した。Cheng - Prusoff 式: $K_b = IC_{50} / [1 + (A / EC_{80})]$ (式中、 IC_{50} は、5 0 % 阻害を生じさせるアンタゴニストの濃度であ
 り、A は、(EC₈₀ において) IC_{50} を決定するアゴニストの濃度であり、そして、
 EC₈₀ は、5 0 % 阻害を生じさせるアゴニストの濃度である) を用いて K_b を決定した
 。

20

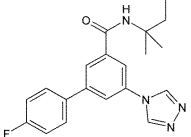
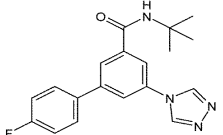
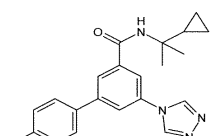
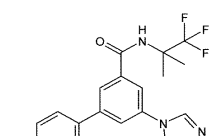
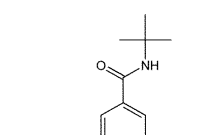
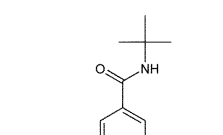
30

40

【 0 0 4 4 】

【表 1】

実施例及びデータのリスト：

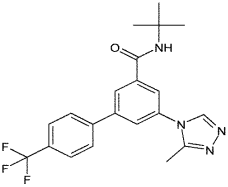
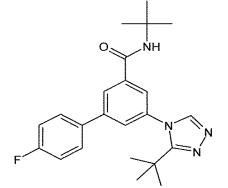
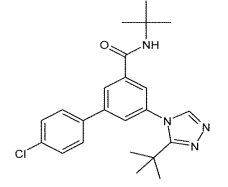
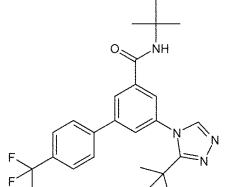
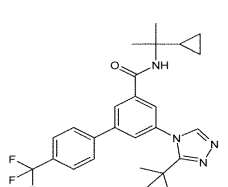
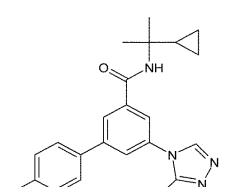
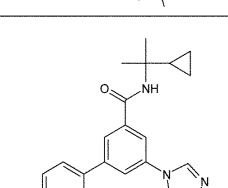
	構造	化合物名	EAAT3 Kb [uM]
1		3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチルブタン-2-イル)-5-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.088
2		N-tert-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.29
3		N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.39
4		3-(4-フルオロフェニル)-5-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-ベンズアミド	0.25
5		N-tert-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.16
6		N-tert-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.076

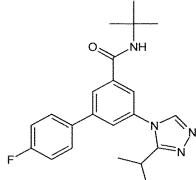
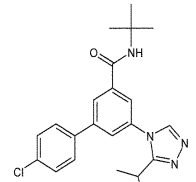
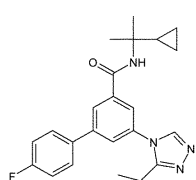
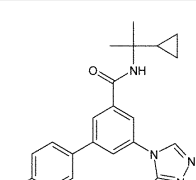
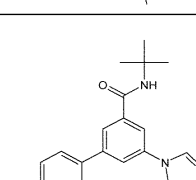
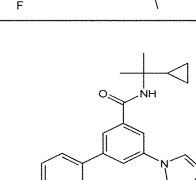
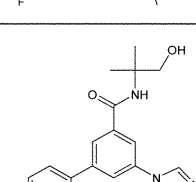
10

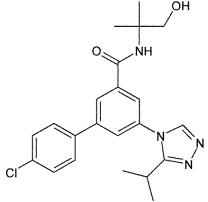
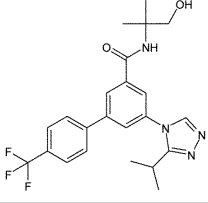
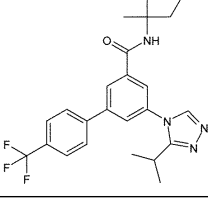
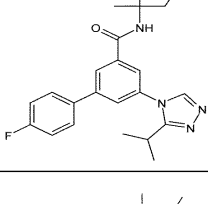
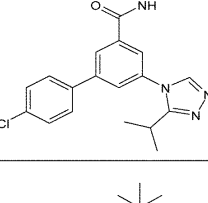
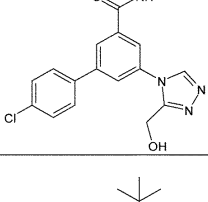
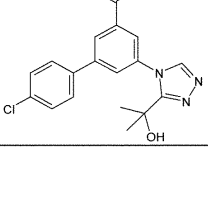
20

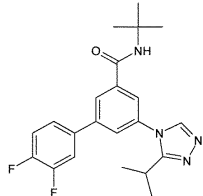
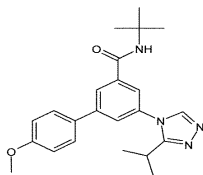
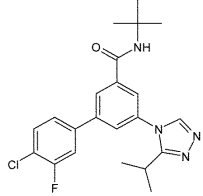
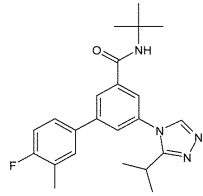
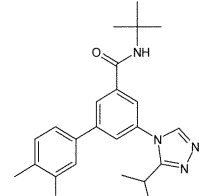
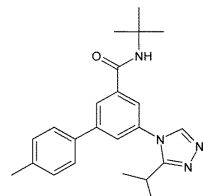
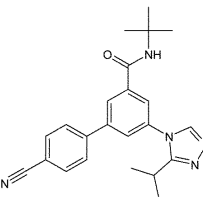
30

40

7		N-tert-ブチル-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)-フェニル)-ベンズアミド	0.13	
8		N-tert-ブチル-3-(3-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド	0.19	10
9		N-tert-ブチル-3-(3-(4-クロロフェニル)-ベンズアミド	0.18	
10		N-tert-ブチル-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)-フェニル)-ベンズアミド	0.16	20
11		3-(3-(tert-ブチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド	0.18	
12		3-(3-(tert-ブチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド	0.15	30
13		3-(3-(tert-ブチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-(4-クロロフェニル)-N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-ベンズアミド	0.29	40

14		N-tert-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.075	
15		N-tert-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.075	10
16		N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.1	
17		3-(4-クロロフェニル)-N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.19	20
18		N-tert-ブチル-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド	0.13	
19		N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド	0.22	30
20		3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.39	40

21		3-(4-クロロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.23	
22		N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド	0.33	10
23		N-(2-メチルブタン-2-イル)-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド	0.094	
24		3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチルブタン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.054	20
25		3-(4-クロロフェニル)-N-(2-メチルブタン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.12	
26		N-tert-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-[3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-ベンズアミド	0.145	30
27		N-tert-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-ベンズアミド	0.064	40

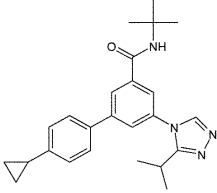
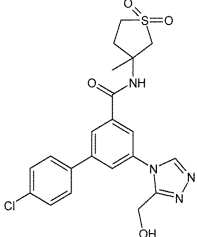
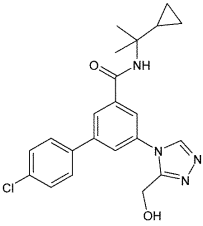
28		N-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.16
29		N-tert-ブチル-3-(4-メトキシフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.29
30		N-tert-ブチル-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.1
31		N-tert-ブチル-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.098
32		N-tert-ブチル-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.12
33		N-tert-ブチル-3-(4-メチルフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.1
34		N-tert-ブチル-3-(4-シアノフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.22

10

20

30

40

35		N-tert-ブチル-3-(4-シクロプロピル-フェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド	0.13
36		(RS)-3-(4-クロロフェニル)-5-[3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(3-メチル-1,1-ジオキソチオラン-3-イル)-ベンズアミド	1.57
37		3-(4-クロロフェニル)-N-(2-シクロプロピル-プロパン-2-イル)-5-[3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-ベンズアミド	0.15

10

20

【0045】

式(I)で示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤は、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与される。しかし、投与はまた、例えば、坐剤の剤形で直腸内にも、又は例えば、注射剤の剤形で非経口的にも実施することができる。

【0046】

式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、医薬製剤の製造のため、薬学的に不活性な無機又は有機の担体と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用され得る。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール類等である。しかしながら、活性物質の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤の場合は、通常担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体は、例えば水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等のような佐剤は、式(I)の化合物の水溶性塩の水性注射用液剤に使用することができるが、原則として必要ではない。坐剤に適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオール類等である。

30

【0047】

加えて、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変動させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、更に他の治療上価値のある物質を含有することができる。

40

【0048】

前述のように、式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容され得る塩と、治療上不活性な賦形剤とを含有している医薬も、本発明の目的であり、1種以上の式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容され得る塩と、所望により、1種以上のその他の治療上価値のある物質とを、1種以上の治療上不活性な担体と共にガレヌス製剤の投与形態にすることを含む、そのような医薬の製造方法も、本発明の目的である。

【0049】

50

更に前述のように、先に述べた疾患の予防及び/又は治療において有用な医薬の調製のための、式(I)で示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0050】

用量は、広い範囲内で変えることができ、当然それぞれの特定の症例における個別の要求に適合されるだろう。一般に、経口又は非経口投与のための有効用量は、0.01~20mg/kg/日の間であり、前述のすべての適応症に対して0.1~10mg/kg/日の用量が好ましい。したがって、体重70kgの成人のための1日投与量は、1日当たり0.7~1400mgの間、好ましくは1日当たり7~700mgの間である。

【0051】

本発明の化合物を含む医薬組成物の調製：

【0052】

以下の組成の錠剤を常法で製造する：

【0053】

【表2】

成分	mg/錠剤			
	5	25	100	500
式Iの化合物	5	25	100	500
無水乳糖 DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微結晶セルロース	30	30	30	450
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	167	167	167	831

【0054】

製造手順

1. 成分1、2、3及び4を混合して、精製水で造粒する。
2. 顆粒を50 で乾燥する。
3. 顆粒を適切な粉碎装置に通す。
4. 成分5を加えて、3分間混合する；適切なプレス機で打錠する。

【0055】

以下の組成のカプセル剤を製造する：

【0056】

【表3】

成分	mg/カプセル剤			
	5	25	100	500
式Iの化合物	5	25	100	500
含水乳糖	159	123	148	-
トウモロコシデンプン	25	35	40	70
タルク	10	15	10	25
ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計	200	200	300	600

【0057】

製造手順

1. 成分1、2及び3を適切なミキサーで30分間混合する。
2. 成分4及び5を加えて、3分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0058】

10

20

30

40

50

式 I の化合物、乳糖及びトウモロコシデンプンを最初にミキサーで、次に粉碎機で混合する。この混合物をミキサーに戻し；タルクをそこに加え、十分に混合する。その混合物を機械によって適切なカプセル、例えば硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 0 5 9 】

以下の組成の注射剤を製造する：

【 0 0 6 0 】

【表 4】

成分	mg/注射剤
式 I の化合物	3
ポリエチレングリコール 400	150
酢酸	pH 5.0 になる適量
注射液用水	1.0 ml になる量

10

【 0 0 6 1 】

製造手順

式 I の化合物を、ポリエチレングリコール 400 及び注射液用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸により pH を 5.0 に調整する。残量の水の添加により、容量を 1.0 ml に調整する。この溶液を濾過し、適切な過剰量を用いてバイアルに充填して滅菌する。

【 0 0 6 2 】

実験部分：

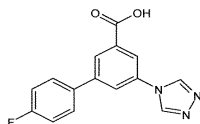
20

【 0 0 6 3 】

中間体

中間体 1： 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸

【化 2 6】



30

【 0 0 6 4 】

工程 A

市販の 3 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸 (0.50 g、2.31 mmol)、市販の 1, 2 - ジホルミルヒドラジン (611 mg、6.94 mmol) 及びピリジン (2.5 ml) の攪拌した混合物に、クロロトリメチルシラン (5.03 g、5.87 ml、46.3 mmol) 及びトリエチルアミン (1.64 g、2.26 ml、16.2 mmol) を、室温で滴下した。混合物を 100 で 5 時間攪拌し、室温に冷やし、水 (50 ml) で希釈し、沈殿物を濾過により回収して、3 - ブロモ - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (0.61 g、98%) を、明褐色の固体として生成した、MS (I S P) m / z = 268.0 [(M + H) ⁺]、融点 281.5。

40

【 0 0 6 5 】

工程 B

3 - ブロモ - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (0.30 g、1.13 mmol) と (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (206 mg、1.47 mmol) と 1, 2 - ジメトキシエタン (7.55 ml) 及び 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (1.89 ml、3.78 mmol) の混合物を、超音波浴中、アルゴンで 5 分間パージし、トリフェニルホスフィン (59.5 mg、227 μmol) 及びパラジウム (I I) アセタート (25.5 mg、113 μmol) を加えて、反応混合物を還流条件下で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、2 N N a O H (2 ml) を加えて、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。有機相を分離し、無機層を濃 H C l 溶液で pH = 2 に調整し、得られた沈殿物を濾過により回収して

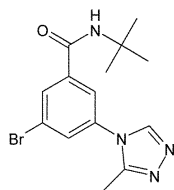
50

、標記化合物 (0 . 2 4 g、7 5 %) を明褐色の固体として生成した、MS (I S P) m / z = 2 8 4 . 1 [(M + H) ⁺]、融点 3 2 9 。

【 0 0 6 6 】

中間体 2 : 3 - ブロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【 化 2 7 】



10

【 0 0 6 7 】

工程 A

ジクロロメタン (9 ml) 中の市販のアセトヒドラジド (1 g、1 3 . 5 mmol) 及び市販の 1 , 1 - ジメトキシ - N , N - ジメチルメタン - アミン (1 . 6 1 g、1 . 7 9 ml、1 3 . 5 mmol) の溶液を、還流条件下で 3 0 分間攪拌し、蒸発させて、N - [(E) - ジメチルアミノ - メチリデン - アミノ] - アセトアミド (1 . 7 2 g、9 9 %) を明黄色の固体として生成した、MS (I S P) m / z = 1 3 0 . 1 [(M + H) ⁺]。

【 0 0 6 8 】

20

工程 B

密閉管内において、市販の 3 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸 (1 . 9 9 g、9 . 2 1 mmol)、N - [(E) - ジメチルアミノ - メチリデン - アミノ] - アセトアミド (1 . 2 7 g、9 . 8 5 mmol) 及び酢酸 (5 ml) の混合物を、マイクロ波オープン内で 1 6 0 ° で 1 5 分間照射した。溶液に、水 (1 0 ml) を加え、混合物を室温で 3 0 分間攪拌して、沈殿物を濾過により回収した。逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル / ギ酸 4 8 : 5 2) は、3 - ブロモ - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (0 . 2 4 g、7 5 %) を、オフホワイトの固体として生成した、MS (I S P) m / z = 2 8 4 . 0 [(M + H) ⁺]、融点 2 9 0 . 5 。

【 0 0 6 9 】

30

工程 C

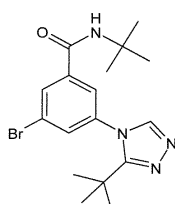
T H F (1 3 ml) 中の 3 - ブロモ - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (0 . 5 g、1 . 7 7 mmol) の攪拌した溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 7 3 mg、7 7 4 μ l、4 . 4 3 mmol)、2 - メチルプロパン - 2 - アミン (1 5 9 mg、2 2 8 μ l、2 . 1 3 mmol) 及び T B T U (9 1 1 mg、2 . 8 4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー [ヘプタン / 酢酸エチル (2 0 ~ 1 0 0 %)] により精製して、標記化合物 (0 . 3 0 g、5 0 %) を白色の固体として生成した、MS (I S P) m / z = 3 3 7 . 1 [(M + H) ⁺]、融点 2 2 4 . 5 。

【 0 0 7 0 】

40

中間体 3 : 3 - ブロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【 化 2 8 】



【 0 0 7 1 】

50

工程 A

N - [(E) - ジメチルアミノ - メチリデンアミノ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド、白色の固体 (2 . 1 2 g、9 2 %)、MS (I S P) m / z = 1 7 2 . 1 [(M + H) ⁺]、融点 1 3 1 を、中間体 2、工程 A の一般的な方法に従って、市販のピバロヒドラジド (1 . 5 7 g、1 3 . 5 mmol) 及び市販の 1 , 1 - ジメトキシ - N , N - ジメチルメタン - アミン (1 . 6 1 g、1 . 7 9 ml、1 3 . 5 mmol) から調製した。

【 0 0 7 2 】

工程 B

3 - プロモ - 5 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸、白色の固体 (0 . 6 3 g、1 7 %)、MS (I S P) m / z = 3 2 4 . 0 [(M + H) ⁺]、融点 3 0 2 . 5 を、中間体 2、工程 B の一般的な方法に従って、市販の 3 - アミノ - 5 - プロモ安息香酸 (2 . 4 8 g、1 1 . 5 mmol) 及び N - [(E) - ジメチルアミノ - メチリデンアミノ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (2 . 1 0 g、1 2 . 3 mmol) から調製した。

10

【 0 0 7 3 】

工程 C

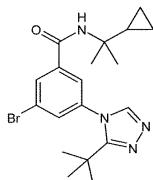
標記化合物、白色の固体 (0 . 3 6 g、9 8 %)、MS (I S P) m / z = 3 8 1 . 1 [(M + H) ⁺]、融点 1 8 9 を、中間体 2、工程 C の一般的な方法に従って、3 - プロモ - 5 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (3 1 4 mg、0 . 9 7 mmol) 及び 2 - メチル - プロパン - 2 - アミン (8 4 . 8 mg、1 . 1 6 mmol) から調製した。

20

【 0 0 7 4 】

中間体 4 : 3 - プロモ - 5 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド

【 化 2 9 】



30

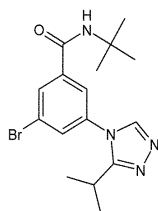
標記化合物、明黄色の泡状物 (0 . 3 9 g、9 9 %)、MS (I S P) m / z = 4 0 7 . 2 [(M + H) ⁺]、融点 6 0 . 5 を、中間体 2、工程 C の一般的な方法に従って、3 - プロモ - 5 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (中間体 3、工程 B) (3 1 4 mg、0 . 9 7 mmol) 及び 2 - シクロプロピルプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (1 5 8 mg、1 . 1 6 mmol) から調製した。

【 0 0 7 5 】

中間体 5 : 3 - プロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

40

【 化 3 0 】



【 0 0 7 6 】

工程 A

50

N - [(E) - ジメチルアミノ - メチリデンアミノ] - 2 - メチルプロパンアミド、白色の固体 (2 . 1 1 g、9 9 %)、MS (I S P) m / z = 1 5 8 . 1 [(M + H) ⁺]、融点 1 3 1 を、中間体 2、工程 A の一般的な方法に従って、市販のイソブチロヒドラジド (1 . 3 8 g、1 3 . 5 mmol) 及び市販の 1 , 1 - ジメトキシ - N , N - ジメチルメタン - アミン (1 . 6 1 g、1 . 7 9 ml、1 3 . 5 mmol) から調製した。

【 0 0 7 7 】

工程 B

3 - ブロモ - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸、オフホワイトの固体 (1 . 2 6 g、3 3 %)、MS (I S P) m / z = 3 1 0 . 1 [(M + H) ⁺]、融点 2 6 1 を、中間体 2、工程 B の一般的な方法に従って、市販の 3 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸 (2 . 7 0 g、1 2 . 5 mmol) 及び N - [(E) - ジメチルアミノ - メチリデンアミノ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (2 . 1 0 g、1 3 . 4 mmol) から調製した。

10

【 0 0 7 8 】

工程 C

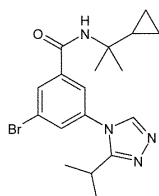
標記化合物、オフホワイトの泡状物 (0 . 2 5 g、7 1 %)、MS (I S P) m / z = 3 6 5 . 2 [(M + H) ⁺]、融点 1 9 8 を、中間体 2、工程 C の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (3 0 1 mg、0 . 9 7 mmol) 及び 2 - メチル - プロパン - 2 - アミン (8 4 . 8 mg、1 . 1 6 mmol) から調製した。

20

【 0 0 7 9 】

中間体 6 : 3 - ブロモ - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【 化 3 1 】



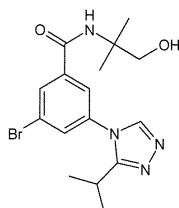
30

標記化合物、オフホワイトの泡状物 (0 . 2 3 g、6 1 %)、MS (I S P) m / z = 3 9 3 . 2 [(M + H) ⁺]、融点 1 3 7 を、中間体 2、工程 C の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (中間体 5、工程 B) (3 0 1 mg、0 . 9 7 mmol) 及び 2 - シクロプロピルプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (1 5 8 mg、1 . 1 6 mmol) から調製した。

【 0 0 8 0 】

中間体 7 : 3 - ブロモ - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【 化 3 2 】



40

標記化合物、白色の泡状物 (0 . 3 3 g、9 0 %)、MS (I S P) m / z = 3 8 1 . 1 [(M + H) ⁺]、融点 8 5 を、中間体 2、工程 C の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香

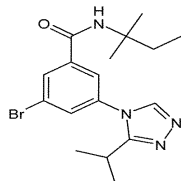
50

酸（中間体 5、工程 B）（301 mg、0.97 mmol）及び 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール（103 mg、1.16 mmol）から調製した。

【0081】

中間体 8： 3 - プロモ - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 3 3】



10

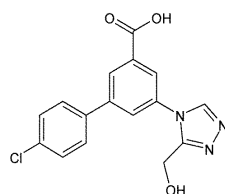
標記化合物、オフホワイトの泡状物（0.31 g、85%）、MS (ISP) $m/z = 381.1 [(M+H)^+]$ 、融点 184 を、中間体 2、工程 C の一般的な方法に従って、3 - プロモ - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸（中間体 5、工程 B）（301 mg、0.97 mmol）及び 2 - メチルブタン - 2 - アミン（101 mg、1.16 mmol）から調製した。

【0082】

中間体 9： 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 安息香酸

20

【化 3 4】



【0083】

工程 A

市販の 3 - アミノ - 5 - プロモ安息香酸（500 mg、2.31 mmol）、トルエン（7.6 ml）及び 1, 1 - ジメトキシ - N, N - ジメチルメタンアミン（1.56 g、1.75 ml、13.1 mmol）の攪拌した混合物を、還流条件下で 2 時間攪拌し、蒸発させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー [ジクロロメタン / ジクロロメタン : メタノール 9 : 1 (0 ~ 50%)] により精製して、メチル 3 - プロモ - 5 - [(E) - ジメチルアミノメチリデンアミノ] - ベンゾアート（0.65 g、99%）を、明黄色の油状物として生成した、MS (ISP) $m/z = 287.1 [(M+H)^+]$ 。

30

【0084】

工程 B

酢酸（772 μ l）中のメチル 3 - プロモ - 5 - [(E) - ジメチルアミノメチリデンアミノ] - ベンゾアート（0.44 g、1.54 mmol）の溶液に、市販の 2 - ヒドロキシアセトヒドラジド（219 mg、2.31 mmol）を加えた。反応混合物を密閉管中において、マイクロ波オープン内で 160 で 15 分間照射した。反応混合物を水（30 ml）に注ぎ、ジクロロメタン（2 x 30 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄し、乾燥させて（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物（0.51 g）を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー [ジクロロメタン / ジクロロメタン : メタノール 9 : 1 (0 ~ 50%)] により精製して、メチル 3 - プロモ - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンゾアート（0.22 g、46%）を白色の固体として生成した、MS (ISP) $m/z = 314.1 [(M+H)^+]$ 、融点 160 。

40

50

【0085】

工程 C

メチル 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンゾアート、オフホワイトの固体 (0 . 1 4 g、7 1 %)、MS (I S P) $m/z = 344.2$ [(M + H) ⁺]、融点 203 . 5 を、中間体 1、工程 B の一般的な方法に従って、メチル 3 - プロモ - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンゾアート (1 8 0 mg、0 . 5 8 mmol) 及び (4 - クロロフェニル) - ボロン酸 (1 1 7 mg、0 . 7 5 mmol) から調製した。

【0086】

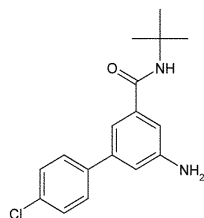
工程 D

メチル 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンゾアート (1 3 0 mg、3 7 8 μ mol)、THF (6 2 8 μ l)、MeOH (6 2 8 μ l)、水 (6 2 8 μ l) 及び水酸化リチウム一水和物 (2 0 . 6 mg、4 9 1 μ mol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 3 分の 1 に蒸発させて、2 N HCl 溶液 (7 2 7 ml) を加え、沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (0 . 1 4 g、%) を白色の固体として生成した (0 . 1 2 g、9 6 %)、MS (I S P) $m/z = 330.2$ [(M + H) ⁺]、融点 200 . 5 。

【0087】

中間体 10 : 3 - アミノ - N - tert - ブチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - ベンズアミド

【化 3 5】



【0088】

工程 A

THF (4 9 . 1 ml) 中の市販の 3 - ヨード - 5 - ニトロ安息香酸 (2 g、6 . 8 3 mmol) の攪拌した溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 2 1 g、2 . 9 8 ml、1 7 . 1 mmol)、2 - メチルプロパン - 2 - アミン (6 1 1 mg、8 7 8 μ l、8 . 1 9 mmol) 及び O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (T B T U) (3 . 5 1 g、1 0 . 9 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、蒸発させ、残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー [ヘプタン / 酢酸エチル (0 ~ 5 0 %)] により精製して、N - tert - ブチル - 3 - ヨード - 5 - ニトロベンズアミド (2 . 3 1 g、9 7 %) をオフホワイトの固体として生成した、MS (I S P) $m/z = 349.0$ [(M + H) ⁺]、融点 166 。

【0089】

工程 B

1 , 2 - ジメトキシエタン (4 4 ml) 及び 2 M Na₂CO₃ (1 1 ml、2 2 mmol) 中の N - tert - ブチル - 3 - ヨード - 5 - ニトロベンズアミド (2 . 3 g、6 . 6 1 mmol) と (4 - クロロフェニル) ボロン酸 (1 . 3 4 g、8 . 5 9 mmol) との混合物を、超音波浴中、アルゴンで 5 分間パージし、トリフェニルホスフィン (3 4 7 mg、1 . 3 2 mmol) 及びパラジウム (II) アセタート (1 4 8 mg、6 6 1 μ mol) を加えて、反応混合物を還流条件下で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 0 ml) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 5 0 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (4 0 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物 (3 . 0 9 g) を褐色の固体として与え、これをシリカゲルのフ

10

20

30

40

50

ラッシュクロマトグラフィー [ヘプタン / 酢酸エチル (0 ~ 50%)] により精製して、N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ニトロベンズアミド (2.38 g、92%) を褐色の固体として生成した、MS (ISP) m / z = 333.1 [(M + H)⁺]、融点 186。

【0090】

工程 C

MeOH (49.8 ml) 中の N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ニトロベンズアミド (2.38 g、6.58 mmol) の攪拌した溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (5.94 g、26.3 mmol) を室温に加え、反応混合物を還流条件下で 2 時間攪拌し、蒸発させ、水 (50 ml) 及び 2N NaOH (50 ml) を加えて、混合物を酢酸エチル (2 x 75 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 ml) 及びブライン (50 ml) で洗淨し、乾燥させて (MgSO₄)、蒸発させた。粗生成物 (褐色の固体、2.08 g) を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー [ジクロロメタン / MeOH (1 ~ 5%)] により精製して、標記化合物 (1.90 g、95%) を明褐色の固体として生成した、MS (ISP) m / z = 303.1 [(M + H)⁺]、融点 231。

10

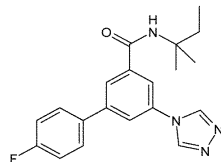
【0091】

実施例 1

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 36】

20



3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (中間体 1) (70.8 mg、0.25 mmol) と塩化オキサリル (723 mg、499 μl、5.7 mmol) との攪拌した混合物を、0 に冷却し、DMF (10 μl) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、蒸発乾固し、THF (2 ml)、市販の 2 - メチルブタン - 2 - アミン (26.2 mg、300 μmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (113 mg、150 μl、875 μmol) を加えて、反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。粗混合物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィー [ジクロロメタン / ジクロロメタン : MeOH 9 : 1 (20 ~ 80%)] 及び二回目の [ジクロロメタン / ジクロロメタン : MeOH 9 : 1 (0 ~ 50%)] により精製して、標記化合物を明黄色の固体として生成した (29 mg、33%)、MS (ISP) m / z = 353.2 [(M + H)⁺]、融点 212。

30

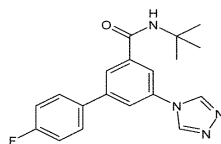
【0092】

実施例 2

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

40

【化 37】



標記化合物、明黄色の固体 (30 mg、35%)、MS (ISP) m / z = 339.2 [(M + H)⁺]、融点 204 を、実施例 1 の一般的な方法に従って、3 - (4 - フルオ

50

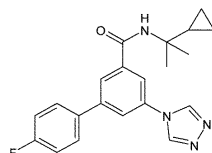
ロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (中間体 1) (70.8 mg、0.25 mmol) 及び 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (21.9 mg、0.30 mmol) から調製した。

【0093】

実施例 3

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 38】



10

標記化合物、明黄色の泡状物 (80 mg、88%)、MS (ISP) $m/z = 365.2$ [(M+H)⁺]、融点 135.5 を、実施例 1 の一般的な方法に従って、3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (中間体 1) (70.8 mg、0.25 mmol) 及び 2 - シクロプロピルプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (40.7 mg、0.30 mmol) から調製した。

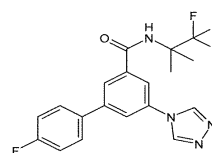
【0094】

20

実施例 4

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド

【化 39】



30

標記化合物、白色の泡状物 (20 mg、20%)、MS (ISP) $m/z = 393.1$ [(M+H)⁺]、融点 147 を、実施例 1 の一般的な方法に従って、3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 安息香酸 (中間体 1) (70.8 mg、0.25 mmol) 及び 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (38.1 mg、0.30 mmol) から調製した。

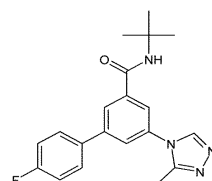
【0095】

実施例 5

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 40】

40



3 - ブロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 2) (84.3 mg、0.25 mmol)、市販の (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (45.5 mg、325 μmol)、1, 2 - ジメトキシエタン (1.

50

6.7 ml) 及び 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (416 μ l, 833 μ mol) の混合物を、超音波浴中、アルゴンで 5 分間パージし、トリフェニルホスフィン (13.1 mg, 50 μ mol) 及びパラジウム (II) アセタート (5.61 mg, 25 μ mol) を加え、反応混合物を還流条件下で 3 時間攪拌して、蒸発させた。濾過の後、粗反応混合物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー [ジクロロメタン/ジクロロメタン: MeOH 9:1 (20~100%)] により精製して、標記化合物を明灰色の固体として生成した (80 mg, 9.1%)、MS (ISP) $m/z = 353.1$ [(M+H)⁺]、融点 235.5。

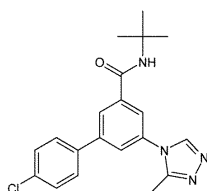
【0096】

実施例 6

N-tert-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド

10

【化 4 1】



標記化合物、オフホワイトの固体 (90 mg, 9.8%)、MS (ISP) $m/z = 369.2$ [(M+H)⁺]、融点 241 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3-ブロモ-N-tert-ブチル-5-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド (中間体 2) (84.3 mg, 0.25 mmol) 及び (4-クロロフェニル) ボロン酸 (50.8 mg, 325 μ mol) から調製した。

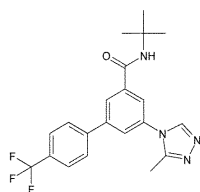
20

【0097】

実施例 7

N-tert-ブチル-3-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド

【化 4 2】



30

標記化合物、オフホワイトの固体 (90 mg, 9.0%)、MS (ISP) $m/z = 403.2$ [(M+H)⁺]、融点 225.5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3-ブロモ-N-tert-ブチル-5-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド (中間体 2) (84.3 mg, 0.25 mmol) 及び (4-トリフルオロメチル-フェニル) ボロン酸 (61.7 mg, 325 μ mol) から調製した。

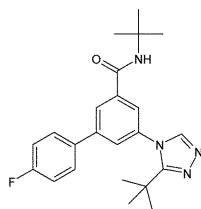
40

【0098】

実施例 8

N-tert-ブチル-3-(3-tert-ブチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド

【化 4 3】



標記化合物、白色の固体 (98 mg、99%)、MS (ISP) $m/z = 395.3$ [(M + H)⁺]、融点 279 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - N - tert - プチル - 5 - (3 - tert - プチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 3) (94.8 mg、0.25 mmol) 及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (45.5 mg、325 μmol) から調製した。

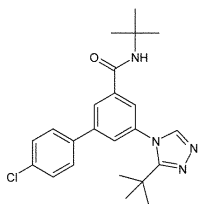
10

【0099】

実施例 9

N - tert - プチル - 3 - (3 - tert - プチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - ベンズアミド

【化 4 4】



20

標記化合物、白色の固体 (100 mg、97%)、MS (ISP) $m/z = 411.2$ [(M + H)⁺]、融点 292.5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - N - tert - プチル - 5 - (3 - tert - プチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 3) (94.8 mg、0.25 mmol) 及び (4 - クロロフェニル) ボロン酸 (50.8 mg、325 μmol) から調製した。

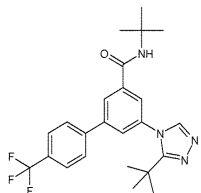
30

【0100】

実施例 10

N - tert - プチル - 3 - (3 - tert - プチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド

【化 4 5】



40

標記化合物、白色の固体 (110 mg、99%)、MS (ISP) $m/z = 445.3$ [(M + H)⁺]、融点 280.5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - N - tert - プチル - 5 - (3 - tert - プチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 3) (94.8 mg、0.25 mmol) 及び (4 - トリフルオロメチル - フェニル) ボロン酸 (61.7 mg、325 μmol) から調製した。

【0101】

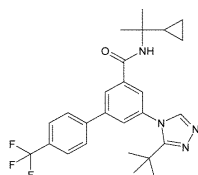
実施例 11

3 - (3 - tert - プチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロブ

50

ロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズ
アミド

【化 4 6】



標記化合物、白色の固体 (110 mg、94%)、MS (I S P) $m/z = 471.3$ [(M + H) ⁺]、融点 242.5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - 5 - (3 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド (中間体 4) (101 mg、0.25 mmol) 及び (4 - トリフルオロメチル - フェニル) ボロン酸 (61.7 mg、325 μ mol) から調製した。

10

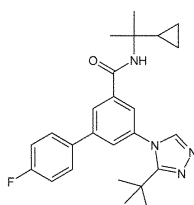
【 0 1 0 2 】

実施例 1 2

3 - (3 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - ベンズアミド

【化 4 7】

20



標記化合物、白色の泡状物 (90 mg、86%)、MS (I S P) $m/z = 421.3$ [(M + H) ⁺]、融点 111 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - 5 - (3 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド (中間体 4) (101 mg、0.25 mmol) 及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (45.5 mg、325 μ mol) から調製した。

30

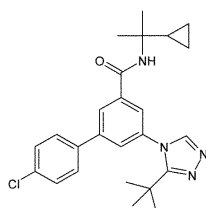
【 0 1 0 3 】

実施例 1 3

3 - (3 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド

【化 4 8】

40



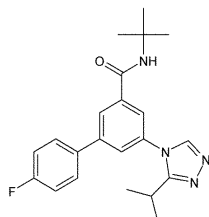
標記化合物、白色の泡状物 (90 mg、82%)、MS (I S P) $m/z = 437.3$ [(M + H) ⁺]、融点 136.5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - 5 - (3 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - ベンズアミド (中間体 4) (101 mg、0.25 mmol) 及び (4 - クロロフェニル) ボロン酸 (50.8 mg、325 μ mol) から調製した。

【 0 1 0 4 】

50

実施例 1 4

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
【化 4 9】



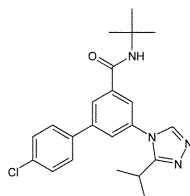
10

標記化合物、白色の固体 (9 0 mg、9 5 %)、MS (I S P) $m/z = 381.2$ [($M + H$) $^+$]、融点 2 4 0 . 5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 5) (9 1 . 3 mg、0 . 2 5 mmol) 及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (4 5 . 5 mg、3 2 5 μ mol) から調製した。

【 0 1 0 5 】

実施例 1 5

N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
【化 5 0】



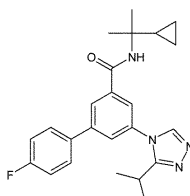
20

標記化合物、白色の固体 (9 9 mg、1 0 0 %)、MS (I S P) $m/z = 397.2$ [($M + H$) $^+$]、融点 2 3 9 . 5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 5) (9 1 . 3 mg、0 . 2 5 mmol) 及び (4 - クロロフェニル) ボロン酸 (5 0 . 8 mg、3 2 5 μ mol) から調製した。

【 0 1 0 6 】

実施例 1 6

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド
【化 5 1】



40

標記化合物、オフホワイトの泡状物 (1 0 0 mg、9 8 %)、MS (I S P) $m/z = 407.3$ [($M + H$) $^+$]、融点 1 0 1 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 6) (9 7 . 8 mg、0

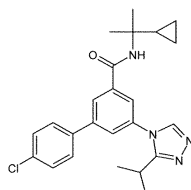
50

. 25 mmol) 及び (4-フルオロフェニル) ボロン酸 (45.5 mg、325 μ mol) から調製した。

【0107】

実施例 17

3-(4-クロロフェニル)-N-(2-シクロプロピル-プロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド
【化52】



10

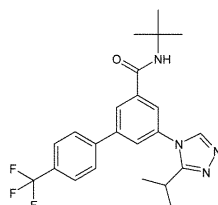
標記化合物、白色の泡状物 (100 mg、95%)、MS (ISP) $m/z = 423.3$ [(M+H)⁺]、融点 105 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3-プロモ-N-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド (中間体 6) (97.8 mg、0.25 mmol) 及び (4-クロロフェニル) ボロン酸 (50.8 mg、325 μ mol) から調製した。

【0108】

20

実施例 18

N-tert-ブチル-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド
【化53】



30

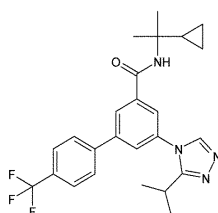
標記化合物、白色の泡状物 (70 mg、99%)、MS (ISP) $m/z = 431.3$ [(M+H)⁺]、融点 126 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3-プロモ-N-tert-ブチル-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド (中間体 5) (60.0 mg、164 μ mol) 及び (4-トリフルオロメチル-フェニル) ボロン酸 (40.6 mg、214 μ mol) から調製した。

【0109】

実施例 19

N-(2-シクロプロピル-プロパン-2-イル)-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド
【化54】

40



標記化合物、白色の泡状物 (50 mg、86%)、MS (ISP) $m/z = 457.3$ [

50

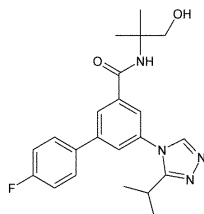
(M + H)⁺]、融点 100 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 6) (50.0 mg、128 μmol) 及び (4 - トリフルオロメチル - フェニル) ボロン酸 (31.5 mg、166 μmol) から調製した。

【0110】

実施例 20

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 5 5】



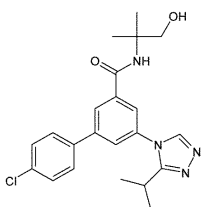
標記化合物、白色の泡状物 (90 mg、91%)、MS (ISP) m/z = 397.3 [(M + H)⁺]、融点 171.5 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 7) (95.3 mg、0.25 mmol) 及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (45.5 mg、325 μmol) から調製した。

【0111】

実施例 21

3 - (4 - クロロフェニル) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 5 6】



標記化合物、オフホワイトの泡状物 (80 mg、78%)、MS (ISP) m/z = 413.3 [(M + H)⁺]、融点 180 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロモ - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 7) (95.3 mg、0.25 mmol) 及び (4 - クロロフェニル) ボロン酸 (50.8 mg、325 μmol) から調製した。

【0112】

実施例 22

N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - ベンズアミド

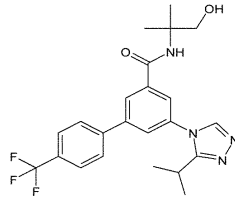
10

20

30

40

【化57】



標記化合物、明黄色の泡状物（100mg、90%）、MS（ISP） $m/z = 447.4$ [(M+H)⁺]、融点214 を、実施例5の一般的な方法に従って、3-プロモ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド（中間体7）（95.3mg、0.25mmol）及び（4-トリフルオロメチル-フェニル）ボロン酸（61.7mg、325μmol）から調製した。

10

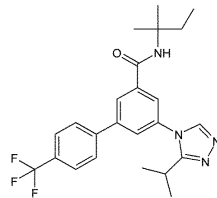
【0113】

実施例23

N-(2-メチルブタン-2-イル)-3-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミド

【化58】

20



標記化合物、明黄色の泡状物（110mg、99%）、MS（ISP） $m/z = 445.4$ [(M+H)⁺]、融点104 を、実施例5の一般的な方法に従って、3-プロモ-N-(2-メチルブタン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド（中間体8）（94.8mg、0.25mmol）及び（4-トリフルオロメチル-フェニル）ボロン酸（61.7mg、325μmol）から調製した。

30

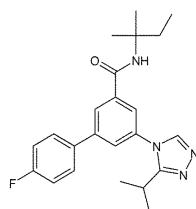
【0114】

実施例24

3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチルブタン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド

【化59】

40



標記化合物、オフホワイトの泡状物（98mg、99%）、MS（ISP） $m/z = 395.3$ [(M+H)⁺]、融点95 を、実施例5の一般的な方法に従って、3-プロモ-N-(2-メチルブタン-2-イル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド（中間体8）（94.8mg、0.25mmol）及び（4-フルオロフェニル）ボロン酸（45.5mg、325μmol）から調製した。

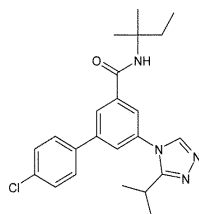
50

【 0 1 1 5 】

実施例 2 5

3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【 化 6 0 】



10

標記化合物、明黄色の泡状物 (1 0 0 mg、9 7 %)、MS (I S P) $m/z = 4 1 1 . 3 [(M + H) ^ +]$ 、融点 1 0 3 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 8) (9 4 . 8 mg、0 . 2 5 mmol) 及び (4 - クロロフェニル) ボロン酸 (5 0 . 8 mg、3 2 5 μ mol) から調製した。

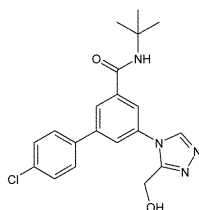
【 0 1 1 6 】

実施例 2 6

N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド

20

【 化 6 1 】



標記化合物、白色の固体 (6 0 mg、4 3 %)、MS (I S P) $m/z = 3 8 5 . 3 [(M + H) ^ +]$ 、融点 2 1 0 を、実施例 1 の一般的な方法に従って、3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 9) (1 2 0 mg、0 . 3 6 mmol) 及び 2 - メチルブタン - 2 - アミン (3 2 . 2 mg、0 . 4 4 mmol) から調製した。

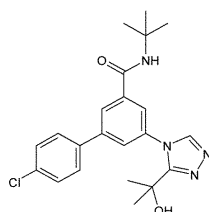
30

【 0 1 1 7 】

実施例 2 7

N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド

【 化 6 2 】



40

【 0 1 1 8 】

工程 A

3 - アミノ - N - tert - ブチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - ベンズアミド (中間体 1 0) (0 . 3 2 g、1 . 0 6 mmol)、1 , 1 - ジメトキシ - N , N - ジメチルメタンアミン (7 1 4 mg、7 9 9 μ l、5 . 9 9 mmol) 及びトルエン (3 . 5 ml) の混合物を、還

50

流条件下で2時間攪拌し、蒸発させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー [ジクロロメタン/ジクロロメタン：メタノール9：1 (0～50%)] により精製して、N-tert-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-[(E)-ジメチルアミノメチリデンアミノ]-ベンズアミド (0.31g、82%) を、オフホワイトの泡状物として生成した、MS (ISP) $m/z = 358.3 [(M+H)^+]$ 、融点79.5。

【0119】

工程 B

N-tert-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-[(E)-ジメチルアミノメチリデンアミノ]-ベンズアミド (0.31g、86.6 μmol)、市販の2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンヒドラジド (162mg、1.3mmol、当量：1.5) 及び酢酸 (434 μl) の混合物を、密閉管内においてマイクロ波オープン内で140 で15分間照射した。混合物を水 (10ml) に注ぎ、酢酸エチル (3×10ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15ml) で洗浄し、乾燥させて (MgSO_4)、蒸発させた。粗生成物 (0.4g) を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー [ジクロロメタン/ジクロロメタン：メタノール9：1 (0～50%)] により精製して、標記化合物 (50mg、14%) を、白色の泡状物として生成した、MS (ISP) $m/z = 413.3 [(M+H)^+]$ 、融点163。

10

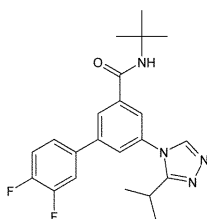
【0120】

実施例 28

N-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド

20

【化63】



30

標記化合物、オフホワイトの泡状物 (70mg、70%)、MS (ISP) $m/z = 399.3 [(M+H)^+]$ 、融点115 を、実施例5の一般的な方法に従って、3-プロモ-N-tert-ブチル-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド (中間体5) (91.3mg、250 μmol) 及び市販の(3,4-ジフルオロ-フェニル)ポロン酸 (51.3mg、325 μmol) から調製した。

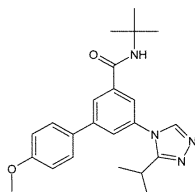
【0121】

実施例 29

N-tert-ブチル-3-(4-メトキシフェニル)-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド

40

【化64】



標記化合物、オフホワイトの泡状物 (80mg、82%)、MS (ISP) $m/z = 393.3 [(M+H)^+]$ 、融点107 を、実施例5の一般的な方法に従って、3-プロモ-N-tert-ブチル-5-(3-プロパン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-4

50

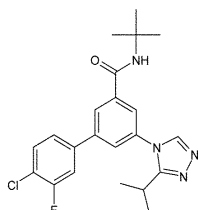
-イル) - ベンズアミド (中間体 5) (91.3 mg、250 μmol) 及び市販の (4 - メトキシ - フェニル) ポロン酸 (49.4 mg、325 μmol) から調製した。

【0122】

実施例 30

N - tert - ブチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化65】



10

標記化合物、白色の泡状物 (70 mg、68%)、MS (ISP) $m/z = 415.2$ [(M + H)⁺]、融点 135 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 5) (91.3 mg、250 μmol) 及び市販の (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ポロン酸 (56.7 mg、325 μmol) から調製した。

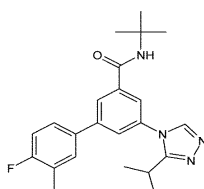
【0123】

20

実施例 31

N - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化66】



30

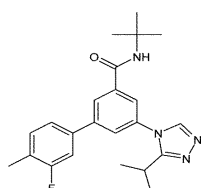
標記化合物、白色の泡状物 (60 mg、61%)、MS (ISP) $m/z = 395.3$ [(M + H)⁺]、融点 106 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 5) (91.3 mg、250 μmol) 及び市販の (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ポロン酸 (50.0 mg、325 μmol) から調製した。

【0124】

実施例 32

N - tert - ブチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【化67】



40

標記化合物、白色の泡状物 (60 mg、61%)、MS (ISP) $m/z = 395.4$ [(M + H)⁺]、融点 109 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N -

50

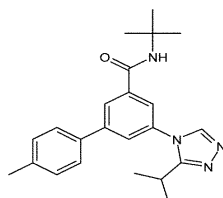
tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル)
- ベンズアミド (中間体 5) (91 . 3 mg、 250 μ mol) 及び市販の (3 - フルオロ -
4 - メチル - フェニル) ボロン酸 (50 . 0 mg、 325 μ mol) から調製した。

【 0125 】

実施例 33

N - tert - ブチル - 3 - (4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1
, 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【 化 68 】



10

標記化合物、オフホワイトの泡状物 (60 mg、 64 %)、MS (ISP) $m/z = 377.4$ [(M + H) ⁺]、融点 100 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロ
モ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4
- イル) - ベンズアミド (中間体 5) (91 . 3 mg、 250 μ mol) 及び市販の (4 - メ
チル - フェニル) ボロン酸 (44 . 2 mg、 325 μ mol) から調製した。

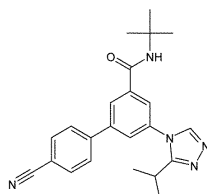
20

【 0126 】

実施例 34

N - tert - ブチル - 3 - (4 - シアノ - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1
, 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

【 化 69 】



30

標記化合物、オフホワイトの固体 (50 mg、 52 %)、MS (ISP) $m/z = 388.3$ [(M + H) ⁺]、融点 290 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - ブロ
モ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4
- イル) - ベンズアミド (中間体 5) (91 . 3 mg、 250 μ mol) 及び市販の (4 - シア
ノ - フェニル) ボロン酸 (47 . 8 mg、 325 μ mol) から調製した。

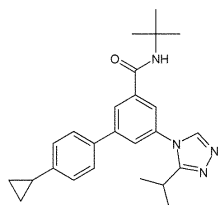
【 0127 】

実施例 35

N - tert - ブチル - 3 - (4 - シクロプロピル - フェニル) - 5 - (3 - プロパン - 2 -
イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド

40

【 化 70 】



標記化合物、オフホワイトの泡状物 (40 mg、 40 %)、MS (ISP) $m/z = 40$

50

3 . 4 [(M + H) ⁺]、融点 1 2 0 を、実施例 5 の一般的な方法に従って、3 - プロモ - N - tert - ブチル - 5 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアミド (中間体 5) (9 1 . 3 mg、2 5 0 μ mol) 及び市販の (4 - シクロプロピル - フェニル) ボロン酸 (5 2 . 6 mg、3 2 5 μ mol) から調製した。

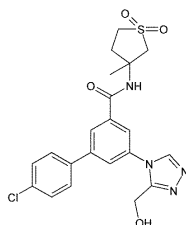
【 0 1 2 8 】

実施例 3 6

(R S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル) - ベンズアミド

【 化 7 1 】

10



標記化合物、白色の固体 (5 0 mg、4 3 %)、MS (I S P) m / z = 4 6 1 . 2 [(M + H) ⁺]、融点 1 6 1 . 5 を、実施例 1 の一般的な方法に従って、3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 9) (8 2 . 4 mg、0 . 2 5 mmol) 及び市販の (R S) - 3 - アミノ - 3 - メチルテトラヒドロチオフェン 1 , 1 - ジオキシド塩酸塩 (5 5 . 7 mg、0 . 3 0 mmol) から調製した。

20

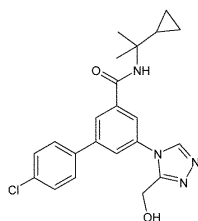
【 0 1 2 9 】

実施例 3 7

3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シクロプロピル - プロパン - 2 - イル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - ベンズアミド

【 化 7 2 】

30



標記化合物、白色の泡状物 (7 0 mg、5 6 %)、MS (I S P) m / z = 4 1 1 . 3 [(M + H) ⁺]、融点 1 2 0 を、実施例 1 の一般的な方法に従って、3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 9) (1 0 0 mg、0 . 3 0 mmol) 及び市販の 2 - シクロプロピルプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (4 9 . 4 mg、0 . 3 6 mmol) から調製した。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4196
			A 6 1 P	43/00
			C 0 7 B	61/00
				1 1 1
				3 0 0

審査官 二星 陽帥

- (56)参考文献 特表2011-506521(JP,A)
 特表2010-540585(JP,A)
 特表2009-541415(JP,A)
 特表2011-502148(JP,A)
 特表2012-502986(JP,A)
 特表2012-521429(JP,A)
 BRIDGES, R. J. et al., The excitatory amino acid transporters: Pharmacological insights on substrate and inhibitor specificity of the EAAT subtypes, *Pharmacology & Therapeutics*, 2005年, Vol. 107, pp. 271-285
 GREENFIELD, A. et al., Synthesis and biological activities of aryl-ether-, biaryl-, and fluorene-aspartic acid and diamino propionic acid analogs as potent inhibitors of the high-affinity glutamate transporter EAAT-2, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005年, Vol. 15, pp. 4985-4988

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 4 9 / 0 8 - 4 0 9 / 1 2
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 6
 A 6 1 P 2 5 / 1 8 - 4 3 / 0 0
 C 0 7 B 6 1 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E (S T N)