

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4966295号
(P4966295)

(45) 発行日 平成24年7月4日 (2012. 7. 4)

(24) 登録日 平成24年4月6日 (2012. 4. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 253/06 (2006. 01)
C O 7 D 403/04 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

C O 7 D 253/06 D
C O 7 D 403/04 C S P
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00

請求項の数 15 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-507128 (P2008-507128)
(86) (22) 出願日 平成18年4月21日 (2006. 4. 21)
(65) 公表番号 特表2008-536902 (P2008-536902A)
(43) 公表日 平成20年9月11日 (2008. 9. 11)
(86) 国際出願番号 PCT/FR2006/000887
(87) 国際公開番号 W02006/111662
(87) 国際公開日 平成18年10月26日 (2006. 10. 26)
審査請求日 平成20年12月15日 (2008. 12. 15)
(31) 優先権主張番号 05/04042
(32) 優先日 平成17年4月22日 (2005. 4. 22)
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500152119
アバンテイス・フアルマ・エス・アー
フランス国、エフー 9 2 1 6 0 ・アントニ
ー、アブニユ・レイモン・アロン、2 0
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100140523
弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74) 代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

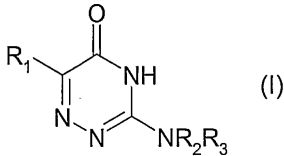
(54) 【発明の名称】 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン誘導体、これらの調製およびα7ニコチン性アセチルコリン受容体としてのこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物；

【化 1】



[式中、

R₁ がフェニルを表す場合、R₄ および R₅ はメチルを同時に表さないという条件で；
R₁ は、ヘテロアリール基またはアリール基を表し、前記ヘテロアリール基またはアリール基は、ハロゲン原子および (C₁ ~ C₄) アルキル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシ基、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、シアノ基、-NH₂ 基、-NO₂ 基から選択される 1 つ以上の基で場合によって置換されており、
R₂ は、水素原子または (C₁ ~ C₄) アルキル基を表し、
R₃ は、
- (CH₂)_n - NR₄R₅ 基
(n は、2、3 または 4 に等しく、および

R₄ および R₅ は、互いに独立して (C₁ ~ C₄) アルキル基もしくは (C₃ ~ C₇) シクロアルキル基を表し、または代わりに R₄ と R₅ は、これらを保持する窒素原子と一緒に (C₃ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル基を形成する。) ; または

— (CH₂)_m R₆ 基

(m は、0、1、2、3 または 4 に等しく、および

R₆ は、少なくとも 1 個の窒素原子を含む (C₃ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル基を表し、前記 (C₃ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル基は、1 つ以上の (C₁ ~ C₄) アルキル基で場合によって置換されている。)

を表し ;

または代わりに R₂ と R₃ は、これらを保持する窒素原子と一緒に、2 個の窒素原子を含む (C₅ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル基を形成する。]

10

【請求項 2】

R₁ が、ヘテロアリール基を表し、前記ヘテロアリール基が、ハロゲン原子および (C₁ ~ C₄) アルキル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシ基、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル基、アリール基、ヒドロキシル基、シアノ基、—NH₂ 基、—NO₂ 基から選択される 1 つ以上の基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物。

【請求項 3】

R₁ が、ヘテロアリール基またはアリール基を表し、前記ヘテロアリール基またはアリール基が、ハロゲン原子および (C₁ ~ C₄) アルキル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシ基、アリール基から選択される 1 つ以上の基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物。

20

【請求項 4】

R₁ が、ヘテロアリール基を表し、前記ヘテロアリール基が、ハロゲン原子および (C₁ ~ C₄) アルキル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシ基、アリール基から選択される 1 つ以上の基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物。

【請求項 5】

R₂ が水素原子を表す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物。

30

【請求項 6】

R₁ がフェニルを表す場合、R₄ および R₅ はメチルを同時に表さないという条件で ; R₃ が、

— (CH₂)_n —NR₄ R₅ 基

(n は、2、3 または 4 に等しく、および

R₄ および R₅ が、互いに独立して (C₁ ~ C₄) アルキル基を表し、または代わりに R₄ と R₅ が、これらを保持する窒素原子と一緒に (C₃ ~ C₇) ヘテロシクロアルキル基を形成する。) ; または

— (CH₂)_m R₆ 基

(m は、0、1、2、3 または 4 に等しく、および

R₆ は、少なくとも 1 個の窒素原子を含む (C₃ ~ C₇) ヘテロシクロアルキル基を表し、前記 (C₃ ~ C₇) ヘテロシクロアルキル基は、1 つ以上の (C₁ ~ C₄) アルキル基で場合によって置換されている。) を表す、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物。

40

【請求項 7】

R₁ が、インドリル基を表し、前記インドリル基は、ハロゲン原子および (C₁ ~ C₄) アルキル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシ基、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル基、アリール基、—NH₂ 基、—NO₂ 基から選択される 1 つ以上の基に場合によって置換されており、

R₂ は、水素原子を表し ;

50

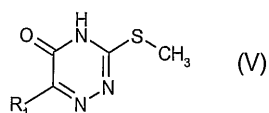
R_3 が、
 $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 基
 (n は、2、3 または 4 に等しく、および
 R_4 および R_5 は、互いに独立して ($C_1 \sim C_4$) アルキル基を表し、または代わりに R_4 と R_5 が、これらを保持する窒素原子と一緒に ($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基を形成する。) ; または
 $-(CH_2)_mR_6$ 基
 (m は、0、1、2、3 または 4 に等しく、および
 R_6 は、($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基を表し、前記 ($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基は、1 つ以上の ($C_1 \sim C_4$) アルキル基で場合によって置換されている。
) を表す、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物。

10

【請求項 8】

一般式 (V)

【化 2】



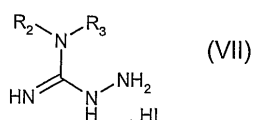
(式中、 R_1 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) において定義した通りである。) の化合物を、一般式 HNR_2R_3 (VI) (式中、 R_2 および R_3 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) において定義した通りである。) のアミンと反応させる、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の調製方法。

20

【請求項 9】

一般式 (VII)

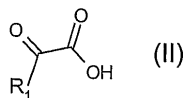
【化 3】



30

(式中、 R_2 および R_3 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) において定義した通りである。) の化合物を、一般式 (II)

【化 4】



(式中、 R_1 は、一般式 (I) において定義した通りである。) の化合物と反応させる、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の調製方法。

【請求項 10】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物を含有する医薬品。

40

【請求項 11】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物ならびに少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 12】

$\alpha 7$ ニコチン受容体の機能障害に関与している、または $\alpha 7$ ニコチン受容体の調節作用に有利に反応する障害または疾患の治療、予防、診断および/または進行の監視を目的とした医薬品の調製のための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその水和物または溶媒和物の使用。

50

【請求項 13】

認知機能、注意、集中力、学習および記憶能力、もしくは知覚情報の処理における変化に関与している中枢神経系の精神医学的もしくは神経学的障害もしくは疾患、または自発的もしくは外傷後の神経変性過程に関与している疾患の予防、診断および／または進行の監視のための処置を目的とした医薬品の調製のための、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

急性および慢性痛の予防、診断および／または進行の監視のための処置を目的とした医薬品の調製のための、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 15】

炎症過程に関与している疾患の予防、診断および／または進行の監視のための処置を目的とした医薬品の調製のための、請求項 12 に記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トリアジンの誘導体、これらの調製および治療におけるこれらの適用に関する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

本発明の化合物は、ニコチン型アセチルコリン受容体の新しいリガンドである。これらの化合物は、より具体的には、これらが $\alpha 7$ 型ニコチン受容体のリガンドであることを特徴とする。

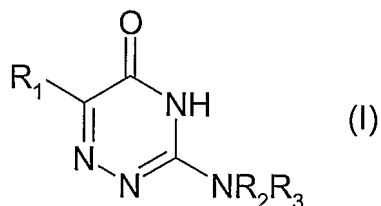
20

【0003】

本発明は、式 (I)

【0004】

【化 5】



(I)

30

[式中、

R_1 がフェニルを表す場合、 R_4 および R_5 はメチルを同時に表さないという条件で；
 R_1 は、ヘテロアリール基またはアリール基を表し、前記ヘテロアリール基またはアリール基は、ハロゲン原子および ($C_1 \sim C_4$) アルキル基、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ基、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-NH_2$ 基、 $-NO_2$ 基から選択される 1 つ以上の基で場合によって置換されており、

R_2 は、水素原子または ($C_1 \sim C_4$) アルキル基を表し、

R_3 は、

40

$-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 基

(n は、2、3 または 4 に等しく、

R_4 および R_5 は、互いに独立して ($C_1 \sim C_4$) アルキル基もしくは ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を表し、または代わりに R_4 と R_5 は、これらを保持する窒素原子と一緒になって ($C_3 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル基を形成する。)；または

$-(CH_2)_mR_6$ 基

(m は、0、1、2、3 または 4 に等しく、

R_6 は、少なくとも 1 個の窒素原子を含み、炭素原子によってトリアジン環に結合している ($C_3 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル基を表し、前記 ($C_3 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル基は、1 つ以上の ($C_1 \sim C_4$) アルキル基で場合によって置換されている。)を表

50

し；

または代わりに R_2 と R_3 は、これらを保持する窒素原子と一緒にあって、2個の窒素原子を含む($C_5 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル基を形成する。]に対応する化合物に関する。

【0005】

式(I)の化合物は、1個または複数の不斉炭素原子を含むことができる。したがって、これらはエナンチオマーまたはジアステレオマーの形で存在することができる。これらのエナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含むその混合物は、本発明の一部を成す。

【0006】

式(I)の化合物は、塩基として、または酸付加塩として存在することができる。これらの添加塩は、本発明の一部を成す。

【0007】

これらの塩は、薬学的に許容される酸で調製することができるが、例えば、式(I)の化合物の精製または分離のために使用することができる他の酸の塩も本発明の一部を成す。

【0008】

また、式(I)の化合物は、水和物または溶媒和物の形態、すなわち、1個もしくは複数の水分子または溶媒との会合または化合の形において存在することができる。また、前記水和物および溶媒和物は、本発明の一部を成す。

【0009】

以下の定義が、本発明の範囲内で使用されている。

【0010】

($C_t \sim C_z$) (t および z は、1から9の値を取る。)は、1から9の炭素原子まで持つことができる炭素鎖を表す；

ハロゲン原子：フッ素、塩素、臭素またはヨウ素；

アルキル基：飽和、直鎖または分枝の脂肪族基。例として、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基などを挙げることができる；

アルコキシ基：O-アルキル基（アルキル基は前に定義された通りである。）；

シクロアルキル基：環状アルキル基。例として、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。

【0011】

ヘテロシクロアルキル基：1から2個のヘテロ原子（例えば、窒素、酸素またはイオウ）を含み、場合によって架橋されている（すなわち、環の2個の原子間に1から3個の炭素原子の炭素結合を場合によって含む）飽和複素環。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピロリジニル基、ペリジニル基、ペルヒドロアゼピニル基、ペルヒドロ-1, 4-オキサゼピニル基、ペルヒドロ-1, 4-チアゼピニル基、ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピニル基、7-アザービシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル基、1-アザービシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル基、1-アザービシクロ[2. 2. 2]オクタニル基、2-アザービシクロ[2. 2. 2]オクタニル基、1-アザービシクロ[3. 2. 1]オクタニル基、8-アザービシクロ[3. 2. 1]オクタニル基、3-アザービシクロ[3. 2. 1]オクタニル基、1-アザービシクロ[3. 2. 2]ノナニル基、3-アザービシクロ[3. 2. 2]ノナニル基、1-アザービシクロ[3. 3. 1]ノナニル基、3-アザービシクロ[3. 3. 1]ノナニル基、1, 4-ジアザービシクロ[3. 2. 2]ノナニル基を挙げることができる；

アリール基：6から10個の炭素原子を含む環芳香族基(cyclic aromatic group)。アリール基の例として、フェニル基、ナフチル基、インデニル基を挙げることができる；

ヘテロアリール基：1から9個の炭素原子を含み、1から3個のヘテロ原子（例えば、

10

20

30

40

50

窒素、酸素またはイオウ)を含む環芳香族。ヘテロアリール基の例として、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサジアゾリル基、イソチアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、アザインドリル基を挙げることができる。

【0012】

本発明に包含される式(I)の化合物の中で、化合物の第1の亜群は、以下の化合物を含む。

R₁は、ヘテロアリール基、より具体的には、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサジアゾリル基、イソチアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、アザインドリル基を表し、1つ以上の基で場合によって置換された前記ヘテロアリール基、より具体的には、ハロゲン原子および(C₁~C₄)アルキル基、(C₁~C₄)アルコキシ基、(C₃~C₇)シクロアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、シアノ基、-NH₂基、-NO₂基から選択される1つまたは2つの基で場合によって置換された前記ヘテロアリール基を表す。

【0013】

本発明に包含される式(I)の化合物の中で、化合物の第2の亜群は、以下の化合物を含む。

R₁は、ヘテロアリール基、より具体的には、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾチエニル基、アザインドリル基、またはアリール基、より具体的には、フェニル基もしくはナフチル基を表し、1つ以上の基で場合によって置換された前記ヘテロアリール基またはアリール基、より具体的には、ハロゲン原子、より具体的には、フッ素、および(C₁~C₄)アルキル基、より具体的には、メチル基、(C₁~C₄)アルコキシ基、より具体的には、メトキシ基、アリール基、より具体的には、フェニル基から選択される1つ以上の基で場合によって置換された前記ヘテロアリール基またはアリール基を表す。

【0014】

本発明に包含される式(I)の化合物の中で、化合物の第3の亜群は、以下の化合物を含む。

R₁は、ヘテロアリール基、より具体的には、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾチエニル基、アザインドリル基を表し、1つ以上の基で場合によって置換された前記ヘテロアリール基、より具体的には、ハロゲン原子、より具体的には、フッ素、および(C₁~C₄)アルキル基、より具体的には、メチル基、(C₁~C₄)アルコキシ基、より具体的には、メトキシ基、アリール基、より具体的には、フェニル基から選択される1つまたは2つの基で場合によって置換された前記ヘテロアリール基を表す。

【0015】

本発明に包含される式(I)の化合物の中で、化合物の第4の亜群は、以下の化合物を含む。

R₂は、水素原子を表す。

【0016】

本発明に包含される式(I)の化合物の中で、化合物の第5の亜群は、以下の化合物を含む。

R_1 がフェニルを表す場合、 R_4 および R_5 はメチルを同時に表さないという条件で；
 R_3 は、

— $(CH_2)_n - NR_4 R_5$ 基

(n は、2、3 または 4 に等しく、

R_4 および R_5 は、互いに独立して ($C_1 \sim C_4$) アルキル基、より具体的には、メチル基もしくはエチル基を表し、または代わりに R_4 と R_5 は、これらを保持する窒素原子と一緒になって ($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基、より具体的にはピロリジニル基もしくはピペリジニル基を形成する。)；または

— $(CH_2)_m R_6$ 基

(m は、0、1、2、3 または 4、より具体的には 0 または 2 に等しく、

R_6 は、少なくとも 1 個の窒素原子を含み、炭素原子によってトリアジン環に結合している ($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基、より具体的には、ピロリジニル基またはキヌクリジニル基を表し、($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基は、1 つ以上の ($C_1 \sim C_4$) アルキル基、より具体的には、メチル基で場合によって置換されている。)を表す。

【0017】

本発明に包含される式 (I) の化合物の中で、化合物の第 6 の亜群は、以下の化合物を同時に含む。

R_1 は、上記の第 1、第 2 または第 3 の亜群で定義された通りであり；

R_2 は、上記の第 4 の亜群で定義された通りであり；

R_3 は、上記の第 5 の亜群で定義された通りである。

【0018】

本発明に包含される式 (I) の化合物の中で、化合物の第 7 の亜群は、以下の化合物を含む。

R_1 は、インドリル基を表し、1 つ以上の基で場合によって置換された前記インドリル基、より具体的には、ハロゲン原子、より具体的には、フッ素および塩素、ならびに ($C_1 \sim C_4$) アルキル基、より具体的には、メチル基、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ基、より具体的には、メトキシ基、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基、より具体的には、シクロヘキシル基、アリール基、より具体的には、フェニル基、 $-NH_2$ 基、 $-NO_2$ 基から選択される 1 つ以上の基に場合によって置換された前記インドリル基を表し；ならびに／または
 R_2 は、水素原子を表し；ならびに／または

R_3 は、

— $(CH_2)_n - NR_4 R_5$ 基

(n は、2、3 または 4 に等しく、

R_4 および R_5 は、互いに独立して ($C_1 \sim C_4$) アルキル基、より具体的には、メチル基もしくはエチル基を表し、または代わりに R_4 と R_5 は、これらを保持する窒素原子と一緒になって ($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基、より具体的にはピロリジニル基もしくはピペリジニル基を形成する。)；または

— $(CH_2)_m R_6$ 基

(m は、0、1、2、3 または 4、より具体的には 0 または 2 に等しく、

R_6 は、($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基、より具体的には、ピロリジニル基またはキヌクリジニル基を表し、前記 ($C_3 \sim C_7$) ヘテロシクロアルキル基は、1 つ以上の ($C_1 \sim C_4$) アルキル基、より具体的には、メチル基で場合によって置換されている。)を表す。

【0019】

本発明に包含される式 (I) の化合物の中で、以下の化合物を特に挙げることができる。

— 6 — (1 — メチル — 1H — インドール — 3 — イル) — 3 — (3 — ピペリジン — 1 — イル — プロピルアミノ) — 4H — 1, 2, 4 — トリアジン — 5 — オン

— 3 — (3 — ジエチルアミノ — プロピルアミノ) — 6 — (1 — メチル — 1H — インドール — 3 — イル) — 4H — 1, 2, 4 — トリアジン — 5 — オン

- ー 3- (3-ジエチルアミノ-プロピルアミノ) - 6-フェニル-4H-1, 2, 4-
トリアジン-5-オン
- ー 3- (2-ジエチルアミノ-エチルアミノ) - 6- (1-メチル-1H-インドール
-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 3- (3-ジメチルアミノ-プロピルアミノ) - 6- (1-メチル-1H-インドール
-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (1-メチル-1H-インドール-3-イル) - 3- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル
アミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (1-メチル-1H-インドール-3-イル) - 3- [2- (1-メチル-ピロ
リジン-2-イル) -エチルアミノ] - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン 10
- ー 6- (1H-インドール-3-イル) - 3- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル
アミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (1H-インドール-3-イル) - 3- (3-ピペリジン-1-イル-プロピル
アミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 3- [(S) - (1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) アミノ] -
6- (1H-インドール-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 3- [(R) - (1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) アミノ] -
6- (1H-インドール-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン)
- ー 6- (フラン-3-イル) - 3- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4H-1
, 2, 4-トリアジン-5-オン) 20
- ー 6- (ナフタ-1-イル) - 3- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4H-1
, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (1-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イル) - 3- (3-ジエチルア
ミノプロピルアミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (1-フェニル-インドール-3-イル) - 3- (3-ジエチルアミノプロピル
アミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (インドール-3-イル) - 3- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4H
-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (ベンゾチオフェン-3-イル) - 3- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ)
- 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン 30
- ー 6- (4-メトキシフェニル) - 3- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4H
-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (1-メチル-5-フルオロ-インドール-3-イル) - 3- (3-ジエチルア
ミノプロピルアミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (1-メチル-6-フルオロ-インドール-3-イル) - 3- (3-ジエチルア
ミノプロピルアミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (3-メトキシフェニル) - 3- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4H
-1, 2, 4-トリアジン-5-オン
- ー 6- (4- (4-メチルフェニル)) - 3- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ)
- 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン 40
- ー 6- (1-メチル-4-フルオロ-インドール-3-イル) - 3- (3-ジエチルア
ミノプロピルアミノ) - 4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン。

【0020】

本発明によれば、一般式 (I) の化合物は、下文に示すスキームによって図解される方法に従って調製することができる。

【0021】

一般式 (I) の化合物の第1の調製方法を、スキーム1において示す。
この方法に従って、一般式 (II) の化合物 (R_1 は、一般式 (I) で定義された通りである。) を、水の存在下および濃酸媒質中において、チオセミカルバジドと高温で縮合し、一般式 (III) の化合物を得る。

10

20

30

40

50

【0022】

次に、一般式（ⅠⅠⅠ）の化合物を、塩基性媒質中、例えば、水酸化ナトリウムの存在下において、高温で環化させ、一般式（ⅠⅤ）の化合物を形成させる。

次に、一般式（Ⅴ）の化合物を、ジメチルホルムアミド（DMF）などの溶媒中において、ヨウ化メチルおよび水素化ナトリウムなどの強塩基の存在下において、一般式（ⅠⅤ）の化合物のメチル化によって得る。

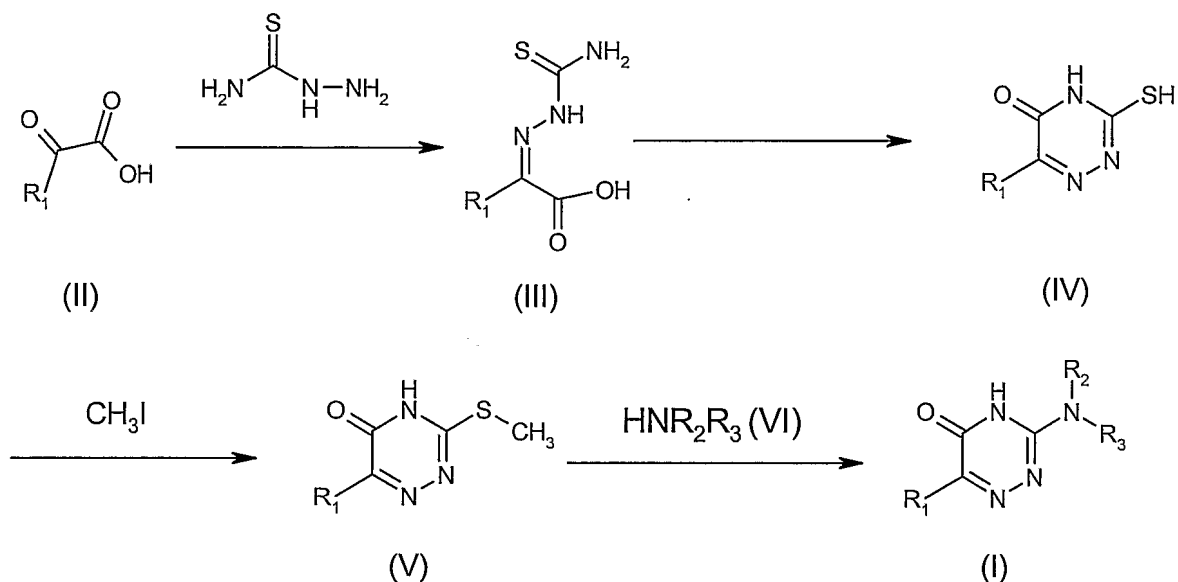
最後に、一般式（Ⅰ）の化合物を、一般式（Ⅴ）の化合物と一般式 HNR_2R_3 （ⅤⅠ）（ R_2 および R_3 は、一般式（Ⅰ）で定義された通りである。）のアミンとの反応によって得る。

【0023】

10

【化6】

スキーム1



20

【0024】

30

一般式（Ⅰ）の化合物の第2の調製方法を、スキーム2において示す。

この方法に従って、エタノールなどの溶媒中において、ヨウ化メチルの存在下において、チオセミカルバジドを最初にメチル化する。次に、得られたメチル化生成物を、エタノールなどの溶媒中において、一般式 HNR_2R_3 （ⅤⅠ）（ R_2 および R_3 は、一般式（Ⅰ）で定義された通りである。）のアミンと接触させて、一般式（ⅤⅠⅠ）の化合物を形成させる。

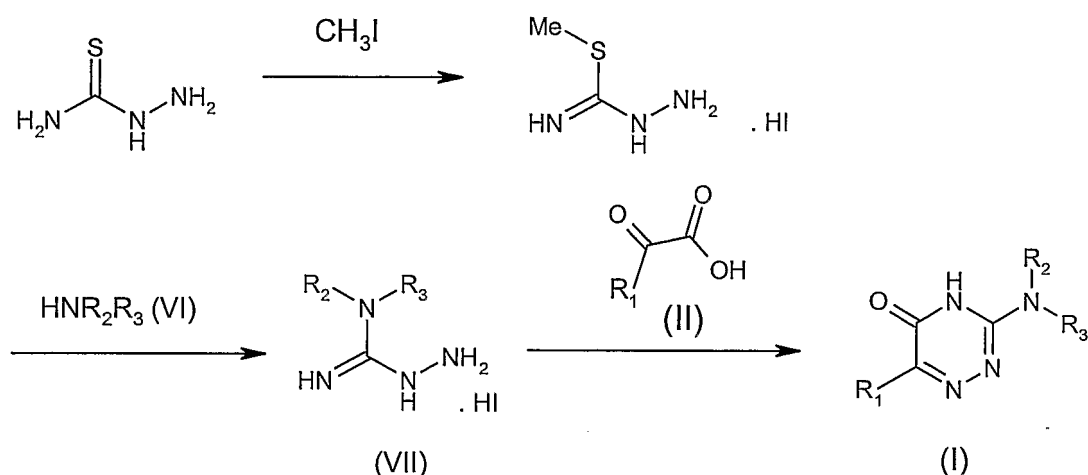
最後に、一般式の（Ⅰ）の化合物を、ほぼ140℃の温度まで、例えばマイクロ波で加熱されている水中における、一般式（ⅤⅠⅠ）の化合物と一般式（ⅠⅠ）の化合物（ R_1 は、一般式（Ⅰ）で定義された通りである。）との反応によって得る。

【0025】

40

【化 7】

スキーム 2



10

【0026】

一般式 (I I) の化合物は、市販されているか、文献において公知か、または当業者に周知の方法によって調製することができる。一般式 (I I) の化合物または対応しているエステルは、例えば、Tetrahedron Lett., 1994, 35 (19), 3013-3016、Tetrahedron Lett., 1998, 39 (52), 9629-9630、J. Org. Chem., 2002, 67 (17), 6226-6227、Synthesis, 1998 (9), 1241-1242、J. Heterocycl. Chem., 1997, 34 (2), 441-444、J. Heterocycl. Chem., 1997, 34 (3), 789-795、Tetrahedron, 2003, 59 (7)、1083-1094、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12 (7), 1117-1120、Heterocycles, 1998, 49 (1), 459-464、J. Org. Chem., 1981, 46 (1), 211-213、Tetrahedron, 1996, 52 (42), 13513-13520、Tetrahedron, 1999, 55 (37), 11343-11364、J. Org. Chem., 1987, 52 (26), 5733-5740、Adv. Synth. Catal., 2001, 343 (3), 289-298またはTetrahedron Lett., 1983, 24 (33), 3455-3456において記載の方法の適用または適応によって合成することができる。一般式 (I I) の化合物のエステルを一般式 (I I) の化合物へ任意に変換することを、当業者に周知の従来の方法に従って実施する。

20

30

【0027】

一般式 (V I) の化合物は、市販されているか、文献において公知か、または当業者に周知の方法によって調製することができる。一般式 (V I) の化合物は、例えば、WO 2003018585 A1、WO 2002085901 A1、WO 2003029252 A1、Synth. Comm., 2002, 32 (13), 1985-1995、WO 2002068420 A1、EP 115933 A2、J. Med. Chem., 1993, 36 (6), 683-689、Tetrahedron, 1992, 49 (2), 451-468、Hev. Chim. Acta, 1955, 38 (3), 559-570、Hev. Chim. Acta 1959, 42 (1), 67-72、J. Med. Chem., 1993, 36 (16), 2311-20、WO 2003070728 A2、またはJ. Org. Chem., 1996, 61 (11), 3766-3772において記載の方法の適用または適応によって合成することができる。

40

【0028】

スキーム 1 および 2 において、出発化合物および試薬は、これらの調製方法が記載され

50

ていないとき、市販されているか、文献に記載されているか、または代わりに文献に記載されている方法もしくは当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

以下の実施例は、本発明による一部の化合物の調製について述べたものである。これらの実施例は、本発明を制限するものではなく、ただ説明する役目を果たすだけである。実施例における化合物の番号は、下文に示す表における番号を指し、表は、本発明による一部の化合物の化学構造および物理的性質を示している。

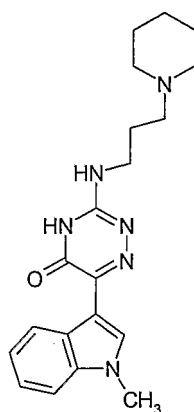
【実施例1】

【0030】

6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(化合物番号2)

【0031】

【化8】



【0032】

1. 1 3-メルカプト-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

12N塩酸2.25cm³を、水150cm³中の(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸15gおよびチオセミカルバジド7.8gの懸濁液に加え、この混合物を、100℃で2.5時間攪拌しながら加熱する。反応混合物を、氷水槽において冷却し、浮遊物質をろ過し、水ですすぎ、空気乾燥させる。得られた黄色の固体(20.5g)を水150cm³に溶解し、溶液のpHを、1N水酸化ナトリウムで約pH11に調整した後、混合物を4時間攪拌しながら加熱還流し、約20℃の温度で15時間攪拌を続ける。氷浴で冷却した反応混合物に、酢酸を加えてpHを約4にする。得られた沈殿物を、ろ過により集め、水ですすぎ、3日間空気乾燥させて、黄色の固体の形で3-メルカプト-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン18.9gを得る。

【0033】

1. 2 6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-メチルスルファニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

ジメチルホルムアミド75cm³中の3-メルカプト-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(段階1.1において調製)10gの溶液を、ジメチルホルムアミド25cm³中の水素化ナトリウム1.35cm³(ワセリン油中に75%)の懸濁液に、アルゴン雰囲気下で攪拌しながら加える。約20℃の温度で1時間反応させた後、ヨウ化メチル2.4cm³を反応混合液に加え、次に約20℃の温度で15時間攪拌する。水50cm³を混合物に加えることにより沈殿物が出現するので、この沈殿物をろ過により集め、水で3回すすぎ、空気乾燥させる。得られた固体をジイソプロピルエーテル中において磨砕し、ろ過により集め、減圧下(2.7

10

20

30

40

50

kPa)で乾燥させ、黄色の固体の形で6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-メチルスルファニル-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン 8.3gを得る。¹H-NMRスペクトル(300MHz)- δ (ppm)-DMSO-d₆: 2.56(s, 3H); 3.90(s, 3H); 7.17~7.35(m, 2H); 7.56(d 広幅, J=7.5Hz, 1H); 8.33(d 広幅, J=7.5Hz, 1H); 8.73(s, 1H); 13.6~14.1(m:非常に拡散している, 1H)

【0034】

1. 3 6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン

6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-メチルスルファニル-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン(段階1.2において調製) 780mgおよび3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミン 1gの混合物を、アルゴン雰囲気下にて、130℃で24時間攪拌しながら加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却し、氷水に注ぐ。形成している沈殿物に、1N塩酸を加えることによって可溶化にする。混合物に、1N水酸化ナトリウムを加えることによって再びアルカリ化する。沈殿している固体を、ろ過により集め、メタノール中で結晶化させる。この結晶をろ過により集め、減圧下(2.7kPa)で乾燥させた後、灰色の固体の形で6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン 260mgを得る。質量スペクトル(IC): m/z = 367 (MH⁺, ベースピーク)。¹H-NMRスペクトル(300MHz)- δ (ppm)-DMSO-d₆: 1.44(m, 2H); 1.60(m, 4H); 1.71(m, 2H); 2.29~2.42(m, 6H); 3.26(m, 2H); 3.86(s, 3H); 7.10(m: 拡散している, 1H); 7.16(t 広幅, J=7.5Hz, 1H); 7.25(t 広幅, J=7.5Hz, 1H); 7.51(d 広幅, J=7.5Hz, 1H); 8.34(d 広幅, J=7.5Hz, 1H); 8.63(s, 1H)。

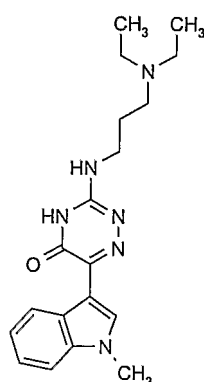
【実施例2】

【0035】

3-(3-ジエチルアミノ-プロピルアミノ)-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン(化合物番号1)

【0036】

【化9】



【0037】

実施例1に記載の手順と同一の手順に従って、3-(3-ジエチルアミノ-プロピルアミノ)-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オンを調製するが、段階1.3の3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミンはN1, N1-ジエチル-プロパン-1, 3-ジアミンに置き換える。¹H-NMRスペクトル(400MHz)- δ (ppm)-DMSO-d₆を2.50ppmに基準化: 0.98(t, J=6.5Hz, 6H); 1.66(m, 2H); 2.40~2.57(m: 部分マスク, 6H); 3.27(m: 部分マスク, 2H); 3.85(s, 3H); 7

. 08 (t 広幅, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.18 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.24 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.49 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H); 8.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H); 8.60 (s, 1H)。

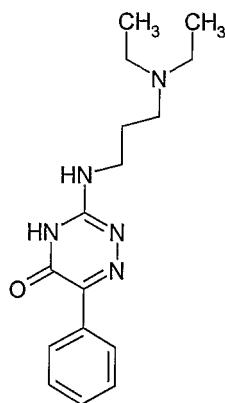
【実施例3】

【0038】

3-(3-ジエチルアミノプロピルアミン)-6-フェニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号20)

【0039】

【化10】



【0040】

3.1 3-メルカプト-6-フェニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン 12N塩酸0.88 cm³を、水150 cm³中のオキソフェニル酢酸10gおよびチオセミカルバジド7gの懸濁液に加え、混合物を2.5時間攪拌しながら加熱すると共に、反応混合物を還流させる。混合物を、氷水槽において冷却した後、ろ過により浮遊物質を集め、水ですすぎ、空気乾燥させる。得られた淡黄色の固体(15.5g)を水150 cm³に溶解し、混合物のpHを、1N水酸化ナトリウムで約14に調整した後、混合物を4時間攪拌しながら加熱すると共に、反応混合物を還流させ、これを氷浴で冷却し、酢酸を加えることによって、pHを4に調整する。得られた沈殿物を、ろ過により集め、水ですすぎ、2日間スクリーン乾燥させて、淡黄色の固体の形で3-メルカプト-6-フェニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン11.3gを得る。質量スペクトル(IE): $m/z = 205$ ($M^{+\cdot}$, ベースピーク)、 $m/z = 118$ ($(M - C_2HNO)_S^+$)、 $m/z = 104$ ($C_7H_6N^+$)。

【0041】

3.2 3-メチルスルファニル-6-フェニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

ジメチルホルムアミドの120 cm³中の3-メルカプト-6-フェニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(段階3.1において調製)11.3gの溶液を、ジメチルホルムアミド70 cm³中の水素化ナトリウム1.96g(ワセリン油中に75%)の懸濁液に、アルゴン雰囲気下で攪拌しながら加える。約20℃の温度で1時間反応させた後、ヨウ化メチル3.45 cm³を反応混合液に加え、約20℃の温度で15時間攪拌し、次に水の200 cm³に注ぐ。混合物を氷中において冷却することで化合物が結晶化を起こし、この化合物をろ過により集め、空気乾燥させ、淡黄色の固体の形で3-メチルスルファニル-6-フェニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン7.6gを得る。質量スペクトル(IE): $m/z = 219$ ($M^{+\cdot}$)、 $m/z = 172$ ($(M - CH_3)_S^+$)、 $m/z = 104$ ($C_7H_6N^+$, ベースピーク)。

【0042】

3.3 3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-6-フェニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

3-メチルスルファニル-6-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン（段階3. 2において調製）900mgおよびN1, N1-ジエチル-プロパン-1, 3-ジアミン1. 65cm³の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、100℃で15時間攪拌しながら加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却し、氷水に注ぐ。混合物の酸性化（1N塩酸でpHを4に調整）により形成した沈殿物を、ろ過により取り出す。ろ液に1Nソーダを加えてpHを約11にし、これをジクロロメタンで2回抽出する。得られた水相を、1N塩酸で中和し、これをジクロロメタンで2回抽出する。有機相を混合し、酸化マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下（2. 7kPa）で濃縮し、黄色の油（170mg）を得て、この油を、アルゴン圧下（50kPa）でアルミナCTB1上のフラッシュクロマトグラフィー（flash chromatography）により精製する〔溶出剤：ジクロロメタン／メタノール（容積で95／5）〕。減圧下で画分を濃縮後、クリーム色の固体の形で3-（3-ジエチルアミノ-プロピルアミノ）-6-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン115mgを得る。質量スペクトル（IC）：m/z = 302（MH⁺，ベースピーク）。¹H-NMRスペクトル（300MHz）-δ（ppm）-DMSO-d₆+酢酸d₄を1滴：1. 20（t, J=7. 5Hz, 6H）；1. 80～1. 95（mがマスク, 2H）；3. 05～3. 19（m, 6H）；3. 35（t, J=6. 5Hz, 2H）；7. 41（m, 3H）；7. 96（m, 2H）。

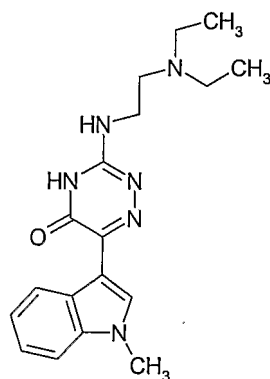
【実施例4】

【0043】

3-（2-ジエチルアミノ-エチルアミノ）-6-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン（化合物番号17）

【0044】

【化11】



【0045】

6-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-3-メチルスルファニル-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン（実施例1の段階1. 2に従って調製）1gおよびN1, N1-ジエチル-エチレン-1, 2-ジアミン1. 3cm³の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、130℃で15時間攪拌しながら加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却する。未精製の反応生成物を、アルゴン圧下（50kPa）でアルミナCTB1上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製する〔溶出剤：ジクロロメタン、次にジクロロメタン／メタノール（容積で98／2）〕。減圧下（2. 7kPa）で画分を濃縮後、残渣を得て、この残渣をジイソプロピルエーテル中において磨砕し、ろ過により集め、減圧下で乾燥させ、クリーム色の固体の形で3-（2-ジエチルアミノ-エチルアミノ）-6-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン150mgを得る。質量スペクトル（IE）：m/z = 340（M⁺・）、m/z = 241（（M-C₆H₁₃N）⁺）、m/z = 86（C₅H₁₂N⁺・，ベースピーク）。¹H-NMRスペクトル（300MHz）-δ（ppm）-DMSO-d₆+酢酸d₄を1滴：1. 10（m, 6H）；2. 72～2. 90（m, 6H）；3. 42（m, 2H）；3. 85（s, 3H）；7. 18（t 広幅, J=7. 5Hz, 1H）；7. 26（t

広幅, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7.52 (d 広幅, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 8.32 (d 広幅, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 8.62 (s, 1 H) 。

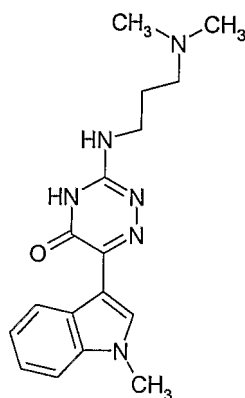
【実施例 5】

【0046】

3-(3-ジエチルアミノ-プロピルアミノ)-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号 14)

【0047】

【化 12】



10

【0048】

6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-メチルスルファニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (実施例 1 の段階 1.2 に従って調製) 1 g および $\text{N}1$, $\text{N}1$ -ジエチル-プロパン-1,3-ジアミン 1.15 cm^3 の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、 130°C で 15 時間攪拌しながら加熱し、次にこれを約 20°C の温度まで冷却し、 1 N 塩酸を加えて、混合物の pH を約 4 にし、ジクロロメタン (廃棄する。) で抽出する。水相 P に、 1 N ソーダを加えて pH を約 8 にし、次にこれをジクロロメタンで 2 回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下 (2.7 kPa) で濃縮する。得られた残渣油を、アルゴン圧下 (50 kPa) でアルミナ $\text{C} \text{ T B } 1$ 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製する [溶出剤: ジクロロメタン、次にジクロロメタン/メタノール (容積で $98/2$)]。減圧下で画分を濃縮後、固体の $\text{R}1$ (250 mg) を得る。水相 P に、 1 N ソーダを加えて pH を約 10 にアルカリ化し、これをジクロロメタンで 2 回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下 (2.7 kPa) で濃縮して固体の $\text{R}2$ (330 mg) を得る。固体の $\text{R}1$ および $\text{R}2$ を混合し、ジイソプロピルエーテル中において高温で磨砕し、高温の間にもろ過により集め、減圧下で乾燥させ、淡黄色の固体の形で 3-(3-ジエチルアミノ-プロピルアミノ)-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン 550 mg を得る。質量スペクトル (IE): $m/z = 326$ ($\text{M}^{+\cdot}$)、 $m/z = 282$ ($(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{N})^{+\cdot}$)、 $m/z = 156$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}^+$)、 $m/z = 58$ ($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$, ベースピーク)。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz) - δ (ppm) - $\text{DMSO}-d_6$: 1.69 (m, 2 H) ; 2.19 (s, 6 H) ; 2.32 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H) ; 3.29 (m, 2 H) ; 3.85 (s, 3 H) ; 7.08 (t 大広幅, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7.17 (t 広幅, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7.26 (t 広幅, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7.51 (d 広幅, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 8.33 (d 広幅, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 8.62 (s, 1 H) 。

20

30

40

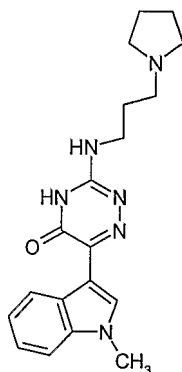
【実施例 6】

【0049】

6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号 8)

【0050】

【化 1 3】



10

【0051】

6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-メチルスルファニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(実施例1の段階1.2に従って調製)1.1gおよび3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミン1.5cm³の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、150℃で15時間攪拌しながら加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却し、酢酸エチル中において磨砕し、ろ過する。残渣をエタノール10cm³に溶解し、混合物を還流し続ける。懸濁液を高温の間にもろ過し、残渣をエタノールで2回すすぎ、減圧下(2.7kPa)で乾燥させ、ベージュ色の固体の形で6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン690mgを得る。質量スペクトル(IE):m/z=352(M⁺·)、m/z=282((M-C₄H₈N)⁺·)、m/z=156(C₁₁H₁₀N⁺)、m/z=110(C₇H₁₂N⁺, ベースピーク)、m/z=84(C₅H₁₀N⁺)。¹H-NMRスペクトル(300MHz)-δ(ppm)-DMSO-d₆:1.64~1.82(m, 6H);2.44~2.55(部分マスク, 6H);3.30(マスクされている2H);3.86(s, 3H);7.05(t 大広幅, J=6.0Hz, 1H);7.16(t 広幅, J=7.5Hz, 1H);7.25(t 広幅, J=7.5Hz, 1H);7.50(d 広幅, J=7.5Hz, 1H);8.32(d 広幅, J=7.5Hz, 1H);8.63(s, 1H)。

20

30

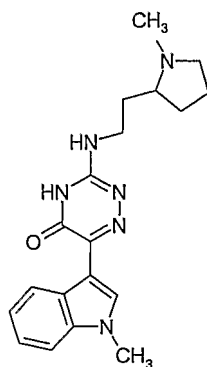
【実施例7】

【0052】

6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ]-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(化合物番号15)

【0053】

【化 1 4】



40

【0054】

6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-メチルスルファニル-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(実施例1の段階1.2に従って調製)1.1gおよ

50

び2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-エチルアミン1.9 cm³の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、140℃で15時間攪拌しながら加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却し、酢酸エチルおよび水に溶解し、約20度の温度で15分間攪拌する。有機相をデカントし、水で3回および鹹水で1回洗浄し、次にこれを硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下(2.7 kPa)で濃縮し、オレンジ色の油(850 mg)を得て、この油をアルゴン圧下(50 kPa)でアルミナCTB1上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製する[溶出剤:酢酸エチル/メタノール(容積で97/3)]。画分を減圧下(2.7 kPa)で蒸発させた後、固体を得て、この固体をアルゴン圧下(50 kPa)でアルミナCTB1上のフラッシュクロマトグラフィーにより再度精製する[溶出剤:酢酸エチル/メタノール(容積で90/10)]。減圧下(2.7 kPa)での適切な画分の濃縮により、残渣を得て、この残渣をジイソプロピルエーテル中において磨砕し、ろ過により集め、減圧下(2.7 kPa)で乾燥させ、ベージュ色の固体の形で6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ]-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン80 mgを得る。質量スペクトル(IE):m/z=352(M⁺·)、m/z=156(C₁₁H₁₀N⁺)、m/z=110(C₇H₁₂N⁺, ベースピーク)、m/z=84(C₅H₁₀N⁺)。1H-NMRスペクトル(300 MHz)-δ(ppm)-DMSO-d₆+酢酸d₄を1滴:1.65~2.40(m, 6H); 2.84(s, 3H); 3.10(m, 1H); 3.25~3.45(m, 3H); 3.54(m, 1H); 3.85(s, 3H); 7.17(t 広幅, J=7.5 Hz, 1H); 7.25(t 広幅, J=7.5 Hz, 1H); 7.50(d 広幅, J=7.5 Hz, 1H); 8.30(d 広幅, J=7.5 Hz, 1H); 7.61(s, 1H)

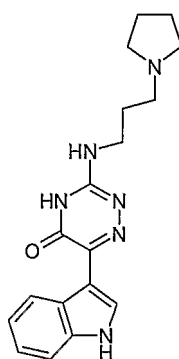
【実施例8】

【0055】

6-(1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(化合物番号10)

【0056】

【化15】



【0057】

8.1 S-メチル-チオセミカルバジドヒドロヨージド

約20℃の温度で、ヨウ化メチル14 cm³を1滴ずつ、メタノール70 cm³中のチオセミカルバジド20 gの溶液に攪拌しながら加える。同じ温度で3.5時間攪拌を続け、次に減圧下(2.7 kPa)で反応混合物を濃縮して乾燥させる。残渣をジクロロメタン中において3回連続して磨砕し、ろ過により集め、減圧下(2.7 kPa)で乾燥させ、固体の形でS-メチル-チオセミカルバジドヒドロヨージド47.9 gを得る。質量スペクトル(IE):m/z=128(IH⁺·, ベースピーク)、m/z=105(M⁺·)、m/z=58((M-CH₃S)⁺)。

【0058】

8.2 N-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド

エタノール 30 cm³ 中の S-メチル-チオセミカルバジドヒドロヨージド（段階 8.1 において調製）1.99 g および 3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミン 1 g の混合物を、約 20℃ の温度で 5 日間攪拌する。反応混合物を、減圧下（2.7 kPa）で濃縮して乾燥させ、エチルエーテル中において磨砕し、ろ過し、減圧下（2.7 kPa）で乾燥させ、固体の形で N-（3-ピロリジン-1-イル-プロピル）-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド 2.3 g を得る。質量スペクトル（IC）：m/z = 186（MH⁺）、m/z = 129（（M-CH₄N₃+2H）⁺、ベースピーク）。

【0059】

8.3 6-（1H-インドール-3-イル）-3-（3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ）-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

水 3.5 cm³ 中の（1H-インドール-3-イル）-オキソ-酢酸 0.55 g および N-（3-ピロリジン-1-イル-プロピル）-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド（段階 8.2 において調製）1 g の溶液を、反応器に入れる。管を密閉した後、混合物を不連続なマイクロ波照射に 10 分間かけ、混合物の温度を 140℃ に維持する。次に反応混合物を、約 20℃ の温度まで冷却し、エタノールを加え、減圧下（2.7 kPa）で濃縮して乾燥させ、残渣を得て、この残渣をアルゴン圧下（50 kPa）でシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する〔溶出剤：ジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア（容積で 90/10/1、次に 95/15/1.5）〕。減圧下（2.7 kPa）で画分を濃縮後、固体の形で 6-（1H-インドール-3-イル）-3-（3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ）-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン 108 mg を得る。質量スペクトル（ES）：m/z = 339（MH⁺、ベースピーク）。¹H-NMR スペクトル（400 MHz）-δ（ppm）-DMSO-d₆：1.65~1.85（m, 6H）；2.57（m, 6H）；3.30（m がマスク, 2H）；7.05~7.20（m, 3H）；7.46（d 広幅, J = 8.5 Hz, 1H）；8.30（d 広幅, J = 8.0 Hz, 1H）；8.63（d, J = 2.5 Hz, 1H）；11.45（m 広幅, 1H）。

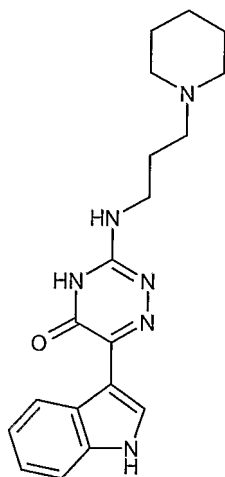
【実施例 9】

【0060】

6-（1H-インドール-3-イル）-3-（3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミノ）-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン（化合物番号 9）

【0061】

【化 16】



【0062】

9.1 N-（3-ピペリジン-1-イル-プロピル）-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド

エタノール 30 cm³ 中の S-メチル-チオセミカルバジドヒドロヨージド（実施例 8 の段階 8.1 に従って調製）2 g および 3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミン 1.

22 gの混合物を、約20℃の温度で6日間攪拌する。反応混合物を、減圧下(2.7 kPa)で濃縮して乾燥させ、エチルエーテル中において3回連続して磨砕し、ろ過し、減圧下(2.7 kPa)で乾燥させ、固体の形でN-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド2.6 gを得る。質量スペクトル(IE): $m/z = 199$ ($M^{+ \cdot}$)、 $m/z = 168$ ($(M-N_2H_3)^+$)、 $m/z = 128$ ($IH^{+ \cdot}$, ベースピーク)、 $m/z = 98$ ($C_6H_{12}N^+$)。

【0063】

9. 2 6-(1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン

水3.5 cm³中の(1H-インドール-3-イル)-オキソ酢酸0.55 gおよびN-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド(段階9.1において調製)1.04 gの溶液を、反応器に入れる。管を密閉した後、混合物を不連続なマイクロ波照射に10分間かけ、混合物の温度を140℃に維持する。次に反応混合物を、約20℃の温度まで冷却し、エタノールを加え、減圧下(2.7 kPa)で蒸発させて乾燥させ、残渣を得て、この残渣をアルゴン圧下(50 kPa)でシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する[溶出剤: ジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア(容積で90/10/1)]。減圧下(2.7 kPa)で画分を濃縮後、固体の形で6-(1H-インドール-3-イル)-3-(3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン35 mgを得る。質量スペクトル(ES): $m/z = 353$ (MH^+ , ベースピーク)。¹H-NMRスペクトル(300 MHz)- δ (ppm)-DMSO-d₆: 1.15~1.85 (m: 拡散している, 6H); 1.95 (m, 2H); 2.80~3.55 (m: 拡散している, 8H); 7.05~7.22 (m, 3H); 7.47 (d 広幅, J=8.0 Hz, 1H); 8.31 (d 広幅, J=8.0 Hz, 1H); 8.62 (d, J=2.5 Hz, 1H); 8.95~9.15 (m: 拡散している, 1H); 11.45 (m 広幅, 1H); 12.3 (m: 拡散している, 1H)。

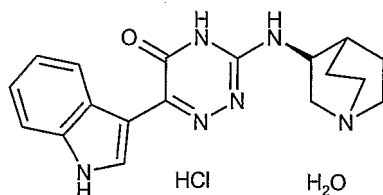
【実施例10】

【0064】

3-[(S)-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3-イル)アミノ]-6-(1H-インドール-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オンの塩酸塩水和物(化合物番号6)

【0065】

【化17】



【0066】

10. 1 (S)-N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3-イル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド

エタノール25 cm³中のS-メチルチオセミカルバジドヒドロヨージド(実施例8の段階8.1に従って調製)2.77 gおよび(S)-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3-イル)アミン1.5 gの混合物を、約20℃の温度で6日間攪拌する。反応混合物を、減圧下(2.7 kPa)で濃縮して乾燥させ、残渣をエチルエーテル中において磨砕し、ろ過により集め、減圧下(2.7 kPa)で乾燥させ、固体の形で(S)-N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3-イル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド3.2 gを得て、これをさらなる精製なしに次の段階において使用する。

【0067】

10. 2 3-[(S)-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)アミノ]-6-(1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オンの塩酸塩水和物

水3cm³中の(1H-インドール-3-イル)-オキソ酢酸0.55gおよび(S)-N-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨード(段階10.1において調製)1.2gの溶液を、反応器に入れる。管を密閉した後、不連続なマイクロ波照射に10分間かけ、混合物の温度を140℃に維持する。次に反応混合物を、約20℃の温度まで冷却し、メタノールを加え、減圧下(2.7kPa)で蒸発させて乾燥させ、残渣を得て、この残渣をアルゴン圧下(50kPa)でシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する[溶出剤:ジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア(容積で75/22/3)]。減圧下(2.7kPa)で画分を濃縮後、固体を得て、この固体をジクロロメタンおよびエチルエーテルで連続して洗浄し、次に減圧下(2.7kPa)で乾燥させ、黄色の固体の形で3-[(S)-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)アミノ]-6-(1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オンの塩酸塩水和物74mgを得る。質量スペクトル(IE):m/z=336(M⁺・, ベースピーク)、m/z=252((M-C₅H₁₀N)⁺・)、m/z=227((M-C₇H₁₁N)⁺)、m/z=109(C₇H₁₁N⁺・)、m/z=36(HCl⁺・)。¹H-NMRスペクトル(400MHz)-δ(ppm)-DMSO-d₆を2.50ppmに基準化:1.66(m, 1H); 1.83(m, 2H); 2.00(m, 1H); 2.12(m, 1H); 2.93(m, 1H); 3.00~3.19(m, 4H); 3.54(m, 1H); 4.10(m, 1H); 7.10(t, J=8.0Hz, 1H); 7.17(t, J=8.0Hz, 1H); 7.46(d, J=8.0Hz, 1H); 7.66(d 広幅, J=7.0Hz, 1H); 8.29(d, J=8.0Hz, 1H); 8.60(d, J=2.0Hz, 1H); 11.5(s 広幅, 1H); 11.9~12.4(m:非常に拡散している, 1H)。[α]_D²⁰=-24.5+/-0.7°(c 0.42, メタノール)。

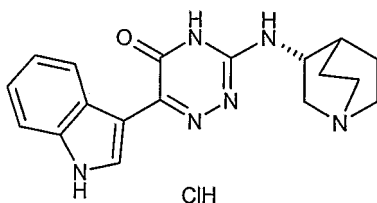
【実施例11】

【0068】

3-[(R)-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)アミノ]-6-(1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オンの塩酸塩(化合物番号13)

【0069】

【化18】



【0070】

11. 1 (R)-N-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨード

エタノール20cm³中のS-メチル-チオセミカルバジドヒドロヨード(実施例8の段階8.1に従って調製)1gおよび(R)-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)アミン塩酸塩0.89gおよびトリエチルアミン1.2cm³の混合物を、約20℃の温度で6日間攪拌する。反応混合物を、減圧下(2.7kPa)で濃縮して乾燥させ、残渣をエチルエーテル中において磨砕し、ろ過により集め、減圧下(2.7kPa)で乾燥させ、固体の形で(R)-N-(1-アザービシクロ[2.2.2]オク

ター３－イル)－ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド 1.25 g を得る。質量スペクトル (ES) : $m/z = 184$ (MH^+)、 $m/z = 127$ ($(M-CH_4N_3+2H)^+$)、 $m/z = 102$ ($(M-C_5H_9N+2H)^+$)、ベースピーク)。

【0071】

11.2 3-[(R)-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)アミノ]-6-(1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オンの塩酸塩

水 3 cm³ 中の (1H-インドール-3-イル)-オキソ酢酸 0.55 g および (R)-N-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-ヒドラジンカルボキシミダミドヒドロヨージド (段階 11.1 で調製) 1.22 g の溶液を、反応器に入れる。管を密閉した後、不連続なマイクロ波照射に 20 分間かけ、混合物の温度を 140 °C に維持する。次に反応混合物を、約 20 °C の温度まで冷却し、メタノールを加え、減圧下 (2.7 kPa) で蒸発させて乾燥させ、残渣を得て、この残渣をアルゴン圧下 (50 kPa) でシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する [溶出剤: ジクロロメタン/メタノール/32% アンモニア (容積で 75/22/3)]。減圧下 (2.7 kPa) で画分を濃縮後、残渣を得て、この残渣をジクロロメタンおよびエチルエーテルで連続して洗浄し、次に減圧下 (2.7 kPa) で乾燥させる。得られた固体を、SCX 相 2 g [前もって、メタノール (溶出剤: メタノール、次に 2N アンモニアメタノール) で整える。] を含むボンドソルトバリアン (BOND ELUT VARIAN) カートリッジで処理し、適切な画分を減圧下 (2.7 kPa) で蒸発させ、残渣を得て、この残渣をエタノールに溶解し、エチルエーテル中の塩酸の 1N 溶液を加える。形成している沈殿物を、ろ過により集め、エチルエーテルで洗浄し、減圧下 (2.7 kPa) で乾燥させる。オレンジ色の固体の形で 3-[(R)-(1-アザービシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)アミノ]-6-(1H-インドール-3-イル)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オンの塩酸塩 60 mg を得る。質量スペクトル (ES) : $m/z = 337$ (MH^+)。1H-NMR スペクトル (400 MHz) - δ (ppm) - DMSO-d₆ を 2.50 ppm に基準化: 1.79 (m, 1H); 1.92 (m, 2H); 2.10 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 3.11 (m, 1H); 3.17~3.32 (m, 4H); 3.60~3.90 (m: 部分マスク, 1H); 4.22 (m, 1H); 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.90 (d 広幅, J = 6.0 Hz, 1H); 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 9.92 (s 広幅, 1H); 11.5 (s 広幅, 1H); 12.2~12.5 (m: 拡散している, 1H)。

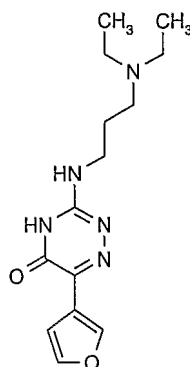
【実施例 12】

【0072】

6-(フラン-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号 23)

【0073】

【化 19】



10

20

30

40

50

【0074】

12.1 N-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド

エタノール180 cm³中のS-メチル-チオセミカルバジドヒドロヨージド（実施例8の段階8.1に従って調製）18.38 gおよび3-(ジエチルアミノ)プロピルアミン9.45 cm³の混合物を、約20℃の温度で48時間攪拌する。オレンジ色の溶液を、減圧下（2.7 kPa）で濃縮する。残渣をエチルエーテルに溶解し、上澄みを取り除く。この操作を2回繰り返し、次にエチルエーテルで固形残渣のペーストを作り、これを乾燥させ、N-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド17.36 gを得る。

10

【0075】

12.2 6-(フラン-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

水3 cm³中のN-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド（段階12.1において調製）473 mgおよびフラン-3-イル-オキソ-酢酸210 mgの混合物を、電子レンジにおいて140℃で10分間加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却し、ジクロロメタン15 cm³および1 Nソーダ5 cm³を加える。デカント後、有機相を取り除き、水相をジクロロメタン15 cm³で2回再抽出する。有機相を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下（2.7 kPa）で濃縮して乾燥させる。未処理の生成物1.4 gを得て、この生成物をアルゴン圧下（50 kPa）でシリカ60（40～63 μm）のクロマトグラフィーにより精製し〔溶出剤：ジクロロメタン、次にジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア（容積で90/9/1）〕、淡黄色の固体0.185 gを得て、次にこの固体をエーテルに溶解し、乾燥させ、最少量のエーテルで洗浄し、次に40℃の減圧下（2.7 kPa）で乾燥させる。このようにして、淡黄色の粉末0.155 gを得る。質量スペクトル（ES）：m/z = 292（MH⁺）；¹H-NMRスペクトル（300 MHz）-δ（ppm）-DMSO-d₆：1.00（t, J = 7.5 Hz, 6H）；1.67（m, 2H）；2.42～2.60（m, 6H）；3.27（m, 2H）；6.84（d, J = 2.0 Hz, 1H）；7.24（m：拡散している, 1H）；7.74（t, J = 2.0 Hz, 1H）；8.53（d, J = 2.0 Hz, 1H）。

20

30

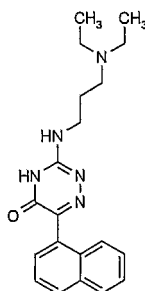
【実施例13】

【0076】

6-(ナフタレン-1-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン（化合物番号21）

【0077】

【化20】



40

【0078】

13.1 ナフタレン-1-イル-オキソ-酢酸ナトリウム

水4 cm³中のナフトイルギ酸エチル0.912 gおよび1 Nソーダの2相混合物を、約70℃の温度で2時間（混合物が均一になる間）加熱し、次にこれをAcrodisc（登録商標）Gelman 0.45 μmでろ過する。ろ液を凍結乾燥させ、白色の粉末の形でナフタレン-1-イル-オキソ-酢酸ナトリウム0.855 gを得る。

50

【0079】

13.2 6-(ナフタレン-1-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

酢酸0.5 cm³ および水2 cm³ 中のN-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド(実施例12の段階12.1において調製)640 mg およびナフタレン-1-イル-オキソ-酢酸ナトリウム(段階13.1において調製)0.44 gの混合物を、電子レンジにおいて140℃で10分間加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却し、ジクロロメタン15 cm³ および1Nソーダ10 cm³ で希釈し、デカントする。有機相を取り除き、水相をジクロロメタン15 cm³ で2回再抽出する。有機相を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。未処理の生成物0.384 gを得て、この生成物をシリカ60(40~63 μm)のクロマトグラフィーにより精製し[溶出剤:ジクロロメタン、次にジクロロメタン/メタノール/アンモニア(容積で85/14/1)]、淡黄色の固体0.058 gを得て、次にこの固体をエーテルに溶解し、乾燥させ、最少量のエーテルで洗浄し、40℃の減圧下(2.7 kPa)で乾燥させる。白色の粉末の形で6-(ナフタレン-1-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン0.048 gを得る。質量スペクトル(ES): m/z = 352 (MH⁺); ¹H-NMRスペクトル(300 MHz)-δ(ppm)-DMSO-d₆: 1.17(t, J=7.5 Hz, 6H); 1.90(m, 2H); 2.40~3.00(m:部分マスク, 6H); 3.42(m, 2H); 7.12(m:拡散している, 1H); 7.44~7.60(m, 4H); 7.80(d 広幅, J=7.5 Hz, 1H); 7.98(m, 2H)。

10

20

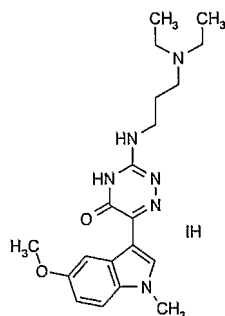
【実施例14】

【0080】

6-(1-メチル-5-メトキシインドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オンヒドロヨージド(化合物番号22)

【0081】

【化21】



30

【0082】

水3 cm³ およびジオキサン0.5 cm³ 中のN-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド(実施例12の段階12.1において調製)472 mg および(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸349 mgの混合物を、電子レンジにおいて140℃で10分間加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却し、減圧下(2.7 kPa)で蒸発乾固させる。赤茶色の固体810 mgを得て、この固体をシリカ60(40~63 μm)のクロマトグラフィーにより精製し[溶出剤:ジクロロメタン、次にジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア(容積で85/14/1)]、黄色の固体0.157 gを得て、次にこの固体をメタノールに溶解し、乾燥させ、最少量のメタノールで洗浄し、40℃の減圧下(2.7 kPa)で乾燥させる。黄色の粉末の形で6-(1-メチル-5-メトキシインドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オンヒドロヨージド0.087を得る。質量スペクトル(ES): m/z = 385 (

40

50

MH⁺) ; ¹H-NMRスペクトル (300MHz) - δ (ppm) - DMSO-d₆ :
 1.22 (t, J=7.5Hz, 6H) ; 1.92 (m, 2H) ; 3.13 (m, 6H)
 ; 3.34 (mがマスク, 2H) ; 3.81 (s, 3H) ; 3.83 (s, 3H) ; 6.
 92 (dd, J=2.5および9.0Hz, 1H) ; 7.13 (m:拡散している, 1H)
) ; 7.43 (d, J=9.0Hz, 1H) ; 7.84 (d, J=2.5Hz, 1H) ;
 8.60 (s, 1H) ; 9.15 (m:拡散している, 1H) ; 12.3 (m:非常に拡
 散している, 1H)。

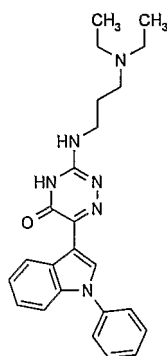
【実施例15】

【0083】

6-(1-フェニル-インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルア
 ミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号11)

【0084】

【化22】



【0085】

15.1 1-フェニル-1H-インドール

トルエン20cm³中のインドール1.17g、プロモベンゼン1.6cm³、酢酸パ
 ラジウム112mg、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン333mgお
 よびtert-ブチレートナトリウム1.44gの混合物を、48時間還流させながら加
 熱する。暗赤褐色の懸濁液を、酢酸エチル50cm³および水10cm³で希釈する。不
 溶物をろ過し、2相をデカントする。水相を、酢酸エチルで再抽出し、有機相を混合し、
 塩化アンモニウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下(2
 .7kPa)で濃縮して乾燥させる。得られた赤褐色の油(1.85g)を、シリカ60
 (40~63μm)のクロマトグラフィーにより精製し[溶出剤:ヘプタン/酢酸エチル
 (容積で90/10)]、淡黄色の固体の形で1-フェニル-1H-インドール0.37
 5gを得る。

【0086】

15.2 オキソー(1-フェニル-1H-インドール-3-イル)酢酸

約0℃の温度で、エーテル2cm³中の塩化オキサリル0.368cm³の溶液を、エ
 ーテル16cm³中の1-フェニル-1H-インドール(段階15.1において調製)0
 .35gに1滴ずつ加える。反応混合物を、約20℃の温度に戻るまで放置し、この温度
 で混合物を3時間攪拌する。次に反応混合物を、1NソーダでpH8にし、これを酢酸エ
 チルで抽出する。水相を、濃塩酸でpH2に酸性化する。形成された沈殿物を、ろ過によ
 り集め、水およびエーテルで洗浄し、40℃の減圧下(2.7kPa)で乾燥させ、オキ
 ソー(1-フェニル-1H-インドール-3-イル)酢酸0.352gを得る。

【0087】

15.3 6-(1-フェニル-インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノ
 プロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

水4cm³中のN-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒ
 ドロヨージド(実施例12の段階12.1において調製)458mgおよびオキソー(1
 -フェニル-1H-インドール-3-イル)酢酸(段階15.2において調製)340m

10

20

30

40

50

g の混合物を、電子レンジにおいて 140°C で 10 分間加熱し、次にこれを約 20°C の温度まで冷却し、ジクロロメタン 15 cm^3 および 1 N ソーダ 5 cm^3 で希釈し、デカントする。有機相を取り除き、水相をジクロロメタン 15 cm^3 で 2 回再抽出する。有機相を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下 (2.7 kPa) で濃縮して乾燥させる。黄色の残渣 0.3 g を得て、この残渣をシリカ 60 ($40\sim63\text{ }\mu\text{m}$) のクロマトグラフィーにより精製し [溶出剤: ジクロロメタン/メタノール/32% アンモニア (容積で $90/9/1$)]、淡黄色の固体の形で 6-(1-フェニル-インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン 0.135 g を得る。質量スペクトル (ES): $m/z = 417$ (MH^+)、 344 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}+\text{H}^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz) - δ (ppm) - $\text{DMSO}-d_6$: 1.01 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 6 H); 1.70 (m, 2 H); $2.44\sim2.55$ (m: 部分マスク, 6 H); 3.31 (m, 2 H); $7.14\sim7.34$ (m, 3 H); $7.45\sim7.70$ (m, 6 H); 8.45 (dd, $J=1.5$ および 7.5 Hz , 1 H); 8.85 (s, 1 H)。 10

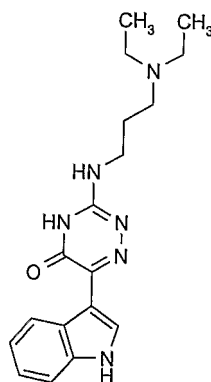
【実施例 16】

【0088】

6-(インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号 7)

【0089】

【化 23】



【0090】

16.1 (1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸

水 3.3 cm^3 中のメチルインドール-3-グリオキシル酸 610 mg および 1 N ソーダ 3.3 cm^3 の混合物を、 80°C で 1 時間加熱し、次にこれを氷浴で冷却し、 1 N 塩酸 3.5 cm^3 を加える。この混合物を、酢酸エチルで抽出する。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下 (2.7 kPa) で濃縮して乾燥させ、黄色の固体の形で (1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸 554 mg を得る。

【0091】

16.2 6-(インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン 40

水 4 cm^3 中の N-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド (実施例 12 の段階 12.1 において調製) 350 mg および (1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸 (段階 16.1 において調製) 189 mg の混合物を、電子レンジにおいて 140°C で 15 分間加熱し、次にこれを約 20°C の温度まで冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈する。水相を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルを加え、次にこれを 2 N ソーダでアルカリ化する。有機相を取り除き、水相を酢酸エチルで再抽出する。有機相を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下 (2.7 kPa) で濃縮して乾燥させる。残渣を酢酸エチル中において磨砕し、ろ過により集め、固体 (83 mg) を乾燥させ、メタノールでペーストにし、次に乾燥させる。得られた生成物 (50 mg) 50

g) を、シリカ上のクロマトグラフィーにより精製し [溶出剤：ジクロロメタン／メタノール／32%アンモニア (容積で90/9/1、90/10/0.5、次に85/15/1)]、淡黄色の固体の形で6-(インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン0.044gを得る。質量スペクトル (ES) : $m/z = 341$ (MH^+) ; 1H -NMRスペクトル (400 MHz) - δ (ppm) - DMSO- d_6 : 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) ; 1.69 (m, 2H) ; 2.38~2.55 (m : 部分マスク, 6H) ; 3.30 (部分マスク, 2H) ; 7.03~7.21 (m, 3H) ; 7.46 (d 広幅, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 8.32 (d 広幅, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) ; 11.5 (m 広幅, 1H)。

10

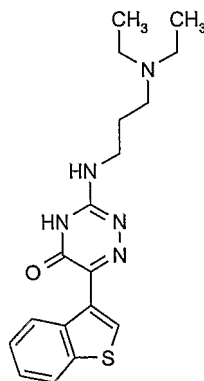
【実施例17】

【0092】

6-(ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号12)

【0093】

【化24】



20

【0094】

17.1 ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-オキソ-酢酸エチル

窒素下で、 -10°C まで冷却したジクロロメタン 140 cm^3 中の塩化オキサリル 8.34 cm^3 の溶液に対して、塩化アルミニウム 10.54 g 、次に、2時間以内に、ジクロロメタン 100 cm^3 中のベンゾチオフェン 10 g の溶液を連続的に加える。全体の添加を通して、温度を -10°C に維持し、次に約 20°C の温度で、攪拌を約1時間続ける。次に反応混合液を、氷水に注ぎ、カリウムおよびナトリウムの2種の酒石酸塩の飽和溶液を加えることで、アルミニウム塩を沈殿させる。懸濁液を、Hyflo Supercell (登録商標) Kieselguhrでろ過し、デカントする。有機相を取り除き、水相をジクロロメタンで再抽出する。有機相を混合し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下 (2.7 kPa) で濃縮して乾燥させる。残渣をシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し [溶出剤：ジクロロメタン／ヘプタン (容積で70/30)]、オレンジ色の油の形でベンゾ [b] チオフェン-3-イル-オキソ-酢酸エチル 10.78 g を得る。

30

40

【0095】

17.2 6-(ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

水 2 cm^3 中のベンゾ [b] チオフェン-3-イル-オキソ-酢酸エチル 469 mg (段階17.1において調製) および1Nソーダ 2 cm^3 の混合物を、約 20°C の温度で15分間攪拌し、次に30分間 70°C まで加熱する。反応混合物を、約 20°C の温度にし、次にこれをマイクロ波コンテナに移す。N-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド (実施例12の段階12.1において調製) 700 mg を、この混合物に加え、次にこれを 140°C で10分間加熱する。反応混合物を、減圧

50

下 (2.7 kPa) で濃縮し、次にこれをシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し [溶出剤: ジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア (容積で90/9/1、90/10/0.5、次に85/15/1)]、淡黄色の固体の形で6-(ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン0.045 gを得る。質量スペクトル (ES): $m/z = 357$ (MH^+) ; 1H -NMRスペクトル (400 MHz) - δ (ppm) - DMSO- d_6 : 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); 1.70 (m, 2H); 2.42~2.59 (m: 部分マスク, 6H); 3.30 (m, 2H); 7.30~7.50 (m, 3H); 8.06 (d 広幅, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.54 (d 広幅, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.92 (s, 1H)。

10

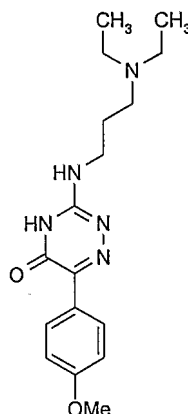
【実施例18】

【0096】

6-(4-メトキシフェニル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン (化合物番号18)

【0097】

【化25】



20

【0098】

18.1 (4-メトキシフェニル)-オキソ酢酸ナトリウム

30

水5 cm³中の4-メトキシ安息香酸エチル1.041 gおよび1 Nソーダ5 cm³の混合物を、80℃で1時間加熱し、次にこれを冷却および凍結乾燥させ、(4-メトキシフェニル)-オキソ酢酸ナトリウム1 gを得る。

【0099】

18.2 6-(4-メトキシフェニル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン

水4 cm³中のN-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド (実施例12の段階12.1において調製) 700 mgおよび(4-メトキシフェニル)-オキソ酢酸ナトリウム (段階18.1において調製) 400 mgの混合物を、電子レンジにおいて140℃で15分間加熱し、次に約20℃の温度まで冷却する。反応混合物を、減圧下 (2.7 kPa) で乾燥させ、残渣をシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し [溶出剤: ジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア (容積で90/9/1)]、固体を得て、この固体を酢酸エチルでベーストにし、乾燥させる。白色の固体の形で6-(4-メトキシフェニル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン0.092 gを得る。質量スペクトル (ES): $m/z = 332$ (MH^+)、259 ($M - C_4H_{11}N + H^+$) ; 1H -NMRスペクトル (300 MHz) - δ (ppm) - DMSO- d_6 : 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); 1.66 (m, 2H); 2.49~2.56 (m: 部分マスク, 6H); 3.26 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 6.97 (d 広幅, $J = 9.0$ Hz, 2H); 7.20 (m: 拡散している, 1H); 8.01 (d 広幅, $J = 9.0$ Hz

40

50

, 2 H)。

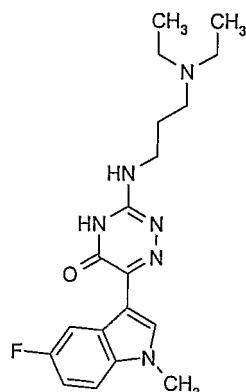
【実施例 19】

【0100】

6-(1-メチル-5-フルオロインドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン (化合物番号 3)

【0101】

【化 26】



【0102】

19.1 5-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸

エチルエーテル 5 cm³ 中の塩化オキサリル 523 μl の溶液を、エチルエーテル 10 cm³ 中の 5-フルオロインドールの溶液 (0℃から 5℃の間で維持) に注射器で 15 分間加える。最初に無色の反応混合物は、黄色に変わり、次に黄色の沈殿物が徐々に出現する。懸濁液を、約 20℃の温度で 1 時間 30 分攪拌し、次にこれを氷浴で冷却し、1 N ソーダでアルカリ化する。沈殿物が完全に溶解するまで、これを攪拌する。溶液を、酢酸エチルで 2 回抽出する。水相を混合し、濃塩酸で酸性化し、氷浴で冷却する。沈殿物を、ろ過により集め、液体を排出し、50℃の減圧下 (2.7 kPa) で乾燥させ、淡黄色の固体の形で 5-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸 795 mg を得る。

【0103】

19.2 (5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸

水酸化カリウム 1.01 g を、アセトン 10 cm³ (氷浴で冷却) 中の 5-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸 622 mg (段階 19.1 において調製) の懸濁液に一度に加える。混合物を、約 20℃の温度に達するまで放置し、この温度で数分間攪拌し、氷浴で再度冷却し、次にヨウ化メチル 757 μl を加える。約 20℃の温度で 15 時間攪拌した後、非常に濃く、無色の懸濁液を、アセトンで希釈し、ヨウ化メチル 373 μl を加え、次に約 20℃の温度でさらに 1 時間攪拌する。水を反応混合物に加え、完全に溶解するまで攪拌する。酢酸エチルで溶液を 2 回抽出し、有機相を水で洗浄する。水相を混合し、濃塩酸で酸性化し、氷浴で冷却する。形成している沈殿物を、ろ過により集め、50℃の減圧下 (2.7 kPa) で 15 時間乾燥させ、淡黄色の薄片の形で (5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸 517 mg を得る。

【0104】

19.3 6-(1-メチル-5-フルオロインドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン

水 2 cm³ 中の N-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド (実施例 12 の段階 12.1 において調製) 630 mg および (5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸 (段階 19.2 において調製) 442 mg の混合物を、電子レンジにおいて 140℃で 15 分間加熱し、次に約 20℃の温度まで冷却する。得られたオレンジ色の混合物を、エタノールによりペーストに

10

20

30

40

50

し、ろ過する。得られた黄色の固体を、30℃の減圧下(2.7kPa)で乾燥させ、これをシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し[溶出剤:ジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア(容積で80/20/1)]、白色の固体の形で6-(1-メチル-5-フルオロインドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン0.078gを得る。質量スペクトル(ES): $m/z=373$ (MH^+)、300($M-C_4H_{11}N+H^+$)。 1H -NMRスペクトル(400MHz)- δ (ppm)-DMSO- d_6 :1.01(t, $J=7.0$ Hz, 6H); 1.68(m 広幅, 2H); 2.43~2.58(m, 部分マスク, 6H); 3.29(m, 2H); 3.88(s, 3H); 7.09~7.20(m, 2H); 7.54(dd, $J=5.5$ および8.0Hz, 1H); 8.02(dd, $J=2.0$ および10.5Hz, 1H); 8.68(s, 1H)。

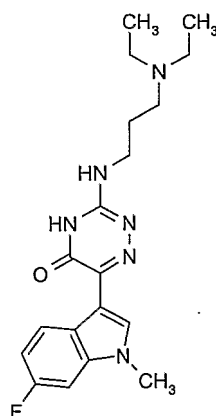
【実施例20】

【0105】

6-(1-メチル-6-フルオロインドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1,2,4-トリアジン-5-オン(化合物番号4)

【0106】

【化27】



【0107】

20.1 6-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸

7cm³中の塩化オキサリル775μlの溶液を、エチルエーテル15cm³中の6-フルオロインドール1.0gの溶液に注射器で15分間加え、0℃から5℃で維持する。最初に無色の反応混合物は、黄色に変わり、次に黄色の沈殿物が徐々に形成される。懸濁液を、約20℃の温度で2時間30分攪拌し、次にこれを氷浴で冷却し、1Nソーダでアルカリ化する。沈殿物が完全に溶解するまで、混合物を攪拌する。酢酸エチルで溶液を2回抽出する。水相を混合し、濃塩酸で酸性化し、氷浴で冷却する。形成している沈殿物を、ろ過により集め、50℃の減圧下(2.7kPa)で乾燥させ、淡黄色の固体の形で6-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸1.12gを得る。

【0108】

20.2 (6-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸

水酸化カリウム1.684gを、アセトン17cm³(氷浴で冷却)中の6-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸(段階20.1において調製)1.036gの懸濁液に一度に加える。混合物を、約20℃の温度に達するまで放置し、この温度で数分間攪拌する。氷浴で反応混合物を再度冷却した後、ヨウ化メチル1.245cm³を加え、混合物を約20℃の温度に達するようにし、この温度で15時間攪拌する。ヨウ化メチル650μlを、得られた非常に濃い懸濁液に加え、約20℃の温度でさらに24時間攪拌し、30分間還流させながら加熱し、約20℃の温度まで冷却し、水を加える。完全に溶解するまで攪拌し、次に酢酸エチルで混合物を2回抽出する。水相を水で洗浄する

。水相を混合し、濃塩酸で酸性化し、氷浴で冷却する。沈殿物の液体を排出し、50℃の減圧下（2.7 kPa）で15時間乾燥させ、（6-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-オキソ-酢酸1.04 gを得る。

【0109】

20.3 6-（1-メチル-6-フルオロ-インドール-3-イル）-3-（3-ジエチルアミノプロピルアミノ）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン

水2 cm³中のN-アミノ-N'-（3-ジエチルアミノ-プロピル）-グアニジンヒドロヨジド（実施例12の段階12.1において調製）630 mgおよび（6-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-オキソ-酢酸（段階20.2において調製）442 mgの混合物を、電子レンジにおいて140℃で15分間加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却する。得られたオレンジ色の混合物を、エタノールによりペーストにし、得られた固体の液体を排出し、40℃の減圧下（2.7 kPa）で乾燥させ、次にこの固体をシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し〔溶出剤：ジクロロメタン／メタノール／32%アンモニア（容積で90／10／1）〕、淡黄色の固体の形で6-（1-メチル-6-フルオロ-インドール-3-イル）-3-（3-ジエチルアミノプロピルアミノ）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン0.324を得る。質量スペクトル（ES）：m/z = 373（MH⁺）；¹H-NMRスペクトル（300 MHz）-δ（ppm）-DMSO-d₆：1.09（m 広幅, 6H）；1.77（m 広幅, 2H）；2.40～2.86（m, 部分マスク, 6H）；3.30（mがマスク, 2H）；3.84（s, 3H）；6.98～7.14（m, 2H）；7.40（dd, J = 2.5および11.0 Hz, 1H）；8.29（dd, J = 5.0および9.0 Hz, 1H）；8.62（s, 1H）。

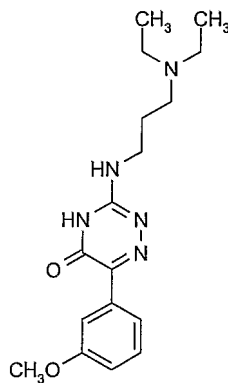
【実施例21】

【0110】

6-（3-メトキシフェニル）-3-（3-ジエチルアミノプロピルアミノ）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン（化合物番号16）

【0111】

【化28】



【0112】

21.1 3-メトキシフェニル-オキソ-酢酸エチル

テトラヒドロフラン中の3-メトキシフェニルマグネシウムブロミドの1 N溶液10 cm³を、エーテル10 cm³中のシュウ酸ジエチル1.5 cm³の混合物（-78℃から-65℃の温度に維持）に加える。添加の終了後、温度を10℃までゆっくりと上昇させ、塩化アンモニウムの飽和溶液で混合物を中和させる。混合物をエチルエーテルで2回抽出する。有機相を混合し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下（2.7 kPa）で濃縮して乾燥させる。3-メトキシフェニル-オキソ-酢酸エチル2.15 gを、淡黄色の油の形で、未反応のシュウ酸ジエチルの約30%との混合物として分離する。

【0113】

21. 2 3-メトキシフェニルオキソ酢酸

3-メトキシフェニルオキソ酢酸エチル（段階21. 1において調製）2. 14 gおよび2 Nソーダ6 cm³の混合物を、約20℃の温度で30分間攪拌し、不溶物が溶解するように、水を約15 cm³加え、次にこれを約20℃の温度でさらに30分間攪拌する。反応混合物を、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で2回洗浄する。水相を混合し、酢酸エチルの存在下において濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで2回抽出する。有機相を混合し、水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、次に減圧下（2. 7 kPa）で濃縮して乾燥させる。黄色の油を得て、この油をベーンポンプ（vane pump）で乾燥させ、3-メトキシフェニルオキソ酢酸1. 34 gを得る。

【0114】

21. 3 6-（3-メトキシフェニル）-3-（3-ジエチルアミノプロピルアミノ）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン

水2 cm³中のN-アミノ-N'-（3-ジエチルアミノプロピル）-グアニジンヒドロヨージド（実施例12の段階12. 1において調製）630 mgおよび3-メトキシフェニルオキソ酢酸360 mgの混合物を、電子レンジにおいて140℃で15分間加熱し、次にこれを約20℃の温度まで冷却する。反応混合物を、減圧下（2. 7 kPa）で蒸発乾固し、残渣をシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し〔溶出剤：ジクロロメタン／メタノール／32%アンモニア（容積で90／10／1）〕、酢酸エチルでペーストにし、液体を排出した後、白色の固体の形で6-（3-メトキシフェニル）-3-（3-ジエチルアミノプロピルアミノ）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン0. 271 gを得る。質量スペクトル（ES）：m/z = 332（MH⁺）；¹H-NMRスペクトル（400 MHz）-δ（ppm）-DMSO-d₆：1. 02（t, J = 7. 5 Hz, 6H）；1. 70（m, 2H）；2. 45～2. 66（m：部分マスク, 6H）；3. 30（m：部分マスク, 2H）；3. 80（s, 3H）；7. 00（m, 1H）；7. 25～7. 36（m, 2H）；7. 59（m, 2H）。

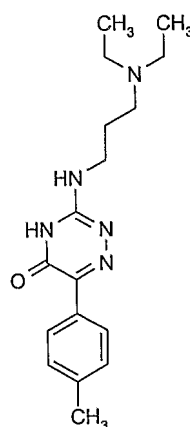
【実施例22】

【0115】

6-（4-（4-メチルフェニル））-3-（3-ジエチルアミノプロピルアミノ）-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン（化合物番号19）

【0116】

【化29】



【0117】

水2 cm³中のN-アミノ-N'-（3-ジエチルアミノプロピル）-グアニジンヒドロヨージド（実施例12の段階12. 1において調製）630 mgおよび水2 cm³中の2-（4-メチルフェニル）-2-オキソ酢酸328 mgの混合物を、電子レンジにおいて140℃で15分間加熱し、次に約20℃の温度まで冷却する。反応混合物を、減圧下（2. 7 kPa）で蒸発乾固し、残渣をシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し〔溶出剤：ジクロロメタン／メタノール／32%アンモニア（容積で85／15／1）〕

、エチルエーテルでペーストにし、液体を排出した後、淡黄色の固体の形で6-(4-(4-メチルフェニル))-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オン0.467gを得る。質量スペクトル(ES): $m/z = 316$ (MH^+)、 243 ($M-C_4H_{11}N+H^+$) ; 1H -NMRスペクトル(400 MHz) - δ (ppm) - DMSO- d_6 : 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) ; 1.89 (m, 2H) ; 2.35 (s, 3H) ; 3.05~3.20 (m, 6H) ; 3.32 (mがマスク, 2H) ; 6.90~7.35 (m:非常に拡散している, 5H) ; 7.90 (d 広幅, $J = 9.0$ Hz, 2H)。

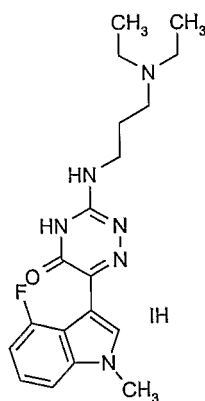
【実施例23】

【0118】

6-(1-メチル-4-フッ素-インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オンヒドロヨード(化合物番号5)

【0119】

【化30】



【0120】

23.1 4-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸

エーテル7 cm³中の塩化オキサリル800 μ lの溶液を、エチルエーテル15 cm³中の6-フルオロインドール1gの溶液に注射器で15分間加え、0℃から5℃の温度で維持する。反応混合物において黄色の沈殿物が形成する。懸濁液を、約20℃の温度で3時間攪拌し、氷浴で冷却し、1Nソーダでアルカリ化する。沈殿物が完全に溶解するまで攪拌する。酢酸エチルで溶液を2回抽出する。水相を混合し、濃塩酸で酸性化し、氷浴で冷却する。形成した沈殿物の液体を排出し、次に50℃の減圧下(2.7 kPa)で乾燥させ、淡黄色の薄片の形で4-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸892gを得る。

【0121】

23.2 (4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸

水酸化カリウム1.443gを、アセトン15 cm³(氷浴で冷却)中の4-フルオロ-1H-インドール-3-イル-オキソ-酢酸(段階23.1において調製)888mgの懸濁液に一度に加える。温度が約20℃に達するまで放置し、この温度で数分間攪拌し、氷浴で再度冷却し、次にヨウ化メチル1.067 cm³を加える。約20℃の温度で60時間攪拌した後、ヨウ化メチル550 μ lを、得られた非常に濃い懸濁液に加え、約20℃の温度で混合物をさらに9時間攪拌し続ける。酢酸エチルで反応混合物を2回抽出し、有機相を水で洗浄する。水相を混合し、濃塩酸で酸性化し、氷浴で冷却する。沈殿物の液体を排出し、50℃の減圧下(2.7 kPa)で15時間乾燥させ、黄褐色の固体の形で(4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸913mgを得る。

【0122】

23. 3 6-(1-メチル-4-フッ素-インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オンヒドロヨージド水2cm³中のN-アミノ-N'-(3-ジエチルアミノプロピル)-グアニジンヒドロヨージド(実施例12の段階12. 1において調製)630mgおよび(4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸442mg(段階23. 2において調製)442mgを、電子レンジにおいて140℃で15分間加熱し、次に約20℃の温度まで冷却する。反応混合物を、減圧下(2. 7kPa)で蒸発乾固し、得られた残渣をシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し[溶出剤:ジクロロメタン/メタノール/32%アンモニア(容積で85/15/1)]、メタノールでペーストにし、液体を排出した後、白色の固体の形で、6-(1-メチル-4-フッ素-インドール-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアジン-5-オンヒドロヨージド0. 150gを得る。質量スペクトル(ES):m/z=373(MH⁺); ¹H-NMRスペクトル(300MHz)-δ(ppm)-DMSO-d₆:1. 21(t, J=7. 5Hz, 6H); 1. 90(m, 2H); 3. 14(m, 6H); 3. 35(m:部分マスク, 2H); 3. 87(s, 3H); 6. 87(dd, J=5. 5および11. 0Hz, 1H); 7. 05~7. 37(m, 3H); 8. 18(s, 1H); 9. 00~9. 25(m:非常に拡散している, 1H); 12. 4(m:拡散している, 1H)。

10

【0123】

以下の表は、本発明による化合物の一部の実施例の化学構造および物理的性質を示している。この表において、

20

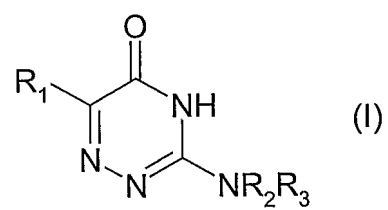
「塩」の欄において、「-」は、遊離塩基の形の化合物を表し、一方「HCl」、「HCl、H₂O」および「HI」は、それぞれ塩酸塩、塩酸塩水和物およびヒドロヨージドの形の化合物を表し、カッコ内の比は、(酸:塩基)の比である。

Etは、エチル基を表す。

【0124】

【表 1】

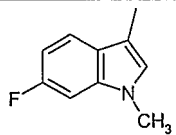
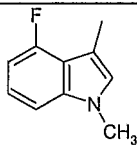
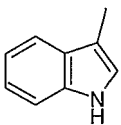
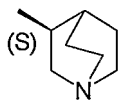
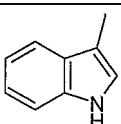
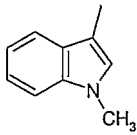
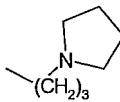
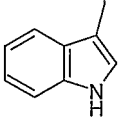
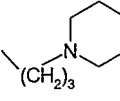
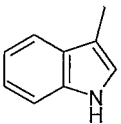
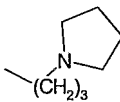
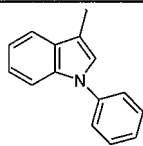
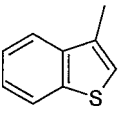
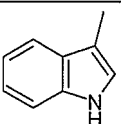
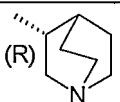
表



番号	R ₁	R ₂	R ₃	塩
1		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	-
2		H		-
3		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	-

10

20

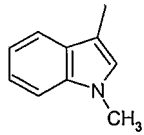
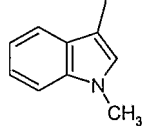
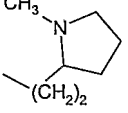
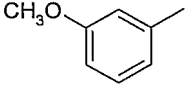
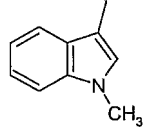
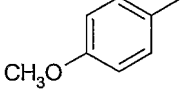
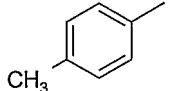
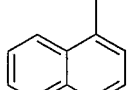
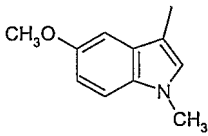
番号	R ₁	R ₂	R ₃	塩
4		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
5		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	HI (1/1)
6		H		HCl, H ₂ O (1/1/1)
7		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
8		H		-
9		H		-
10		H		-
11		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
12		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
13		H		HCl (1/1)

10

20

30

40

番号	R ₁	R ₂	R ₃	塩
14		H	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	-
15		H		-
16		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
17		H	$-(CH_2)_2N(Et)_2$	-
18		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
19		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
20		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
21		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
22		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	HI (1/1)
23		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-

【0125】

以下に記載の方法に従って、ラットの脳膜標本への結合試験を使用して本発明の化合物を、 $\alpha 7$ サブユニットを含むニコチン受容体に結合するこれらの能力について試験した。

【0126】

膜標本

メススプラッグ・ドーリーラットの脳の海馬の凍結標本を、使用するまで -20°C で保存した。ラット10匹の海馬を混合し、以下の組成による氷冷の10倍量の緩衝液中にお

10

20

30

40

50

いて、ポリトロン (Pol y t r o n) タイプの磨砕機を用いてホモジナイズした [KCl (11mM) ; K H₂ P O₄ (6mM) ; NaCl (137mM) ; Na₂ H P O₄ (8mM) ; H E P E S (20mM) ; ヨードアセトアミド (5mM) ; E D T A (1.5mM) ; P M S F (0.1mM)]。pHは、7.4に調整した。得られた混合物を、4℃、24,000gで20分間遠心し、沈殿物を20倍量の氷水で懸濁した。4℃で60分間インキュベートした後、4℃、24,000gで20分間遠心し、新しい沈殿物を得た。上記の組成の緩衝液により、これを懸濁し、-20℃で凍結させた。試験の日に、膜を解凍し、24,000gで20分間遠心し、次にウシ血清アルブミン0.05%を含む、pH7.4のダルベッコのリン酸緩衝液 (D u l b e c c o p h o s p h a t e b u f f e r) 中にタンパク質2~5mg/mLの最終濃度で懸濁させた。

10

【0127】

α7サブユニットを含む受容体の親和性測定

α7サブユニットを含む受容体に対する本発明の化合物の結合については、96ウェルプレート方式に適合した従来の方法に従って、[³H]-メチルリカコニチン ([³H]-MLA) [α7受容体を認識する放射性標識されたトレーサー (Daviesら、Neuropharmacology 1999, 38, 679-690)] に対する競合により測定した。ラットの海馬膜上に結合している [³H]-MLAと置換する本発明の化合物の能力について、約20℃の温度で2時間インキュベートした後、2回測定した。各ウェルは、pH7.4のダルベッコのリン酸緩衝液中に、膜タンパク質の約150μgの試料、5nMの [³H]-MLA、および特定の濃度に希釈された本発明の化合物の1つ

20

【0128】

結果の解析

試験した化合物ごとに、フィルター上の残留放射能を、カウント/分として表した。2回の測定値を平均し、放射性トレーサーの特定の結合を50%阻害した化合物の濃度 (I C₅₀) を、専門のソフトウェア (GraphPad Prism) を用いた曲線回帰により算出した。本発明の化合物の見掛けの親和定数K_iは、ChengおよびPrusoff (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108) の方程式を用いて算出した。

30

本試験で調査した本発明の化合物は、10μM未満のK_i値を示している。例えば、化合物番号11および12は、それぞれ0.737および0.957のK_i値を示した。

【0129】

したがって、本発明による化合物は、α7サブユニットを含むニコチン受容体のリガンドであると考えられる。

40

【0130】

したがって、もう1つの態様によれば、本発明は、式(I)の化合物を含有する医薬品、または薬学的に許容される、本化合物の酸付加塩、または式(I)の化合物の水和物もしくは溶媒和物に関する。

【0131】

これらの医薬品は、α7ニコチン受容体の機能障害に関与またはα7ニコチン受容体の調節作用に有利に反応する障害または疾患の治療 (特に、治癒的治療および/もしくは対症療法)、予防、診断ならびに/または進行の監視に使用される。

50

より具体的には、本発明の化合物は、認知機能、注意、集中力、学習および記憶能力、または知覚情報の処理における変化に關与している中枢神経系の精神医学的または神経学的障害または疾患において使用することができる。

また、これらは、神経変性過程（自発的もしくは病変に続発するかのいずれか）に關与している疾患、急性もしくは慢性痛、炎症過程に關与している疾患の治療、予防、診断および／または進行の監視に使用することができる。

また、本発明は、診断目的のための、これら誘導体の類似体（１個または複数の原子が、通常、自然に発生している原子質量または原子の質量数とは異なる原子質量または質量数のアイソトープにより置換されている。）の使用に關する。

【0132】

本発明の化合物は、中枢神経系の精神医学的または神経学的障害または疾患の症例において使用することができ、これらの例として、認知障害、年齢またはウイルスもしくは細菌感染症に關連した記憶障害、学習能力、集中力および記憶力の変化、軽度の認知変化、老年性認知症、血管性認知症、レヴィー小体認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、トゥレット症候群、外傷後のニューロン変性、脳血管発作、脳虚血または脳低酸素症、複合神経系萎縮症、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害、運動障害（例えば、運動異常、遅発性ジスキネジア、運動亢進、失調症およびてんかん）、活動亢進に結びつく注意欠陥、精神分裂病、うつ病、循環精神病、不安、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、パニック発作、摂食障害（例えば、食欲不振、食欲異常亢進および肥満）、睡眠障害（時差ぼけに伴う障害を含む。）などが挙げられる。本発明の化合物は、依存性物質の消費量の減少を達成すること、依存性物質に關する禁断の維持を助けること、または禁断症状を弱めることに使用することができる。本発明の範囲内において、「依存性物質」という用語は、この消費が乱用および／または依存を引き起こす可能性のある合法または違法物質、例えば、ニコチンおよびタバコ製品、アルコール、大麻、アヘン剤、コカイン、バルビツレート、ベンゾジアゼピンおよび精神刺激薬の誘導体などに適用される。

また、本発明の化合物は、急性痛または慢性痛、例えば、術後痛、切断術後の疼痛（幻肢痛）、癌性病変に伴う疼痛、片頭痛、ニューロパシーおよび筋肉痛（線維筋痛など）などの治療において重要性を持つ。さらに、本発明の化合物は、炎症過程に伴う障害および疾患、例えば、消化管（潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、下痢）、ならびに他の部位（リウマチ様関節炎などの全身性関節炎、およびび瘡などの皮膚炎症）における障害および疾患の治療において使用することができる。最後に、本発明の化合物は、褐色細胞腫などの内分泌障害および平滑筋収縮に關係する問題において使用することができる。

また、本発明は、診断または医学画像目的のための本発明の化合物の使用を包含する。これは、物理的手段によりヒトを含む動物の無傷の身体の内側にトレーサー化合物（tracer compound）を分布させる非侵襲的方法による分析を含む、診断法および画像法を含み、これらの例として、陽電子放射断層撮影、単一光子断層撮影（single-photon tomography）、磁気共鳴スペクトロスコピーおよび磁気共鳴画像、X線コンピューター断層撮影（スキャナー）またはこれら技術の組合せなどが挙げられる。本発明の範囲内において、「トレーサー化合物」という用語は、上記の物理的手段により検出される標識された、または非標識の形で使用される本発明の化合物、このエナンチオマーまたはこのプロドラッグを意味する。標識化は、通常、自然に発生している原子質量または前記原子の質量数とは異なる原子質量または質量数のアイソトープと、本発明の化合物の１個または複数の原子を置換することを含む。また、これは、本発明の化合物に、例えば、物質をメチル化することにより前記アイソトープを有する化学基を加えることを含み得る。使用されるアイソトープは、例えば、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹Iなどの水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、リン、イオウ、塩素、ヨウ素またはテクネチウムのアイソトープの放射性核種であり得る。標識化合物は、合成プロ

10

20

30

40

50

セスにおける1種または複数の試薬を、マーカーの1種のアイソトープまたは複数のアイソトープを含む、同一の試薬と置換することにより、本発明の手順で記載の方法により合成することができる。

【0133】

したがって、本発明による化合物は、医薬品、特に、上記の障害または疾患の予防、診断および／または進行の監視のための処置を目的とした医薬品の調製のために使用することができる。

【0134】

他の態様によれば、本発明は、有効成分として本発明による化合物を含有している医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤に加えて、少なくとも1種の本発明による化合物、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の有効量を含有する。前記賦形剤は、製剤形状および所望の投与法に従って、当業者に公知の通常の賦形剤から選択させる。

【0135】

経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、表面、局所、気管内、鼻腔内、経皮または直腸内投与のための本発明の医薬組成物において、上記の障害または疾患の予防または治療のために、上記の式(I)の有効成分、場合によってこの塩、溶媒和物または水和物を、投与の単位形態で、従来の医薬品賦形剤と混合して、動物およびヒトに投与することができる。

【0136】

適切な投与の単位形態は、経口経路（例えば、錠剤、軟もしくは硬カプセル、粉末、顆粒および経口溶剤または懸濁液など）による形態、舌下、口腔、気管内、眼内、鼻腔内の投与形態、吸入による投与、表面、経皮、皮下、筋肉内または静脈内および直腸内投与の形態、ならびにインプラントを含む。表面塗布では、本発明による化合物を、クリーム、ゲル、軟膏またはローションで使用するすることができる。

【0137】

例えば、錠剤の形での本発明による化合物の投与の単位形態は、以下の成分を含有することができる。

本発明による化合物 50.0 mg

マンニトール 223.75 mg

クロスカルメロースナトリウム 6.0 mg

トウモロコシでんぷん 15.0 mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2.25 mg

ステアリン酸マグネシウム 3.0 mg

【0138】

用量は、必要とされる効果、治療期間および使用される投与経路に依存する。これらは、一般に、成人の経口投与で、作用物質の5 mgから1000 mg/日、1回量1 mgから250 mgの間である。

一般的に言って、医師は、年齢、体重、および治療する症例の他のすべての要因との関係から適切な薬量を決定する。

【0139】

また、もう1つの態様によれば、本発明は、上記の病態の治療法に関し、この治療法は、本発明による化合物、または薬学的に許容される塩または水和物もしくは溶媒和物の1つの有効量の患者への投与を含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 487/18	(2006.01)	C 0 7 D 487/18
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ベネデツテイ, ヤニツク

フランス国、エフー 9 3 1 1 0 ・ロニー・スー・ボワ、アレ・ドウ・ラ・ドゥーズイエム・デ・ベ
、 2

(72)発明者 ボーム, アンドレ

フランス国、エフー 7 5 0 2 0 ・パリ、リュ・ビトリユブ、 3 2

(72)発明者 ジュヌボアーボレラ, アリエル

フランス国、エフー 9 4 3 2 0 ・チエ、アブニユ・オツシュ、 2 8

(72)発明者 トウイエ, ゲタン

フランス国、エフー 7 7 5 0 0 ・シエル、リュ・ドユ・ビユー・ムーラン・ 7

(72)発明者 ザン, ジドン

フランス国、エフー 7 5 0 1 3 ・パリ、リュ・デ・フリゴ・ 1 0

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 3 / 0 2 9 2 5 2 (WO, A 1)

特開 2 0 0 2 - 0 3 0 0 8 4 (JP, A)

特開 2 0 0 1 - 3 0 2 6 3 4 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 8 6 0 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 253/06

C07D 403/04

C07D 403/14

C07D 405/04

C07D 409/04

C07D 487/18

A61K 31/439

A61K 31/53

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)